

PSA-Rezidiv bei Prostatakarzinompatienten

Salvage-Radiotherapie mit oder ohne Kurzzeit-Antihormonbehandlung



Hintergrund und Fragestellung: Die einzige kurative Therapie für Patienten mit einem PSA(prostata-spezifisches Antigen)-Rezidiv nach radikaler Prostatektomie besteht in der sog. Salvage-Radiotherapie (RT). Allerdings erleiden bis zu 75 % der Patienten nach RT einen erneuten biochemischen oder klinischen Rückfall innerhalb von fünf Jahren. Risikofaktoren für ein Therapieversagen sind ein früher Wiederanstieg der PSA-Werte, eine kurze PSA-Verdoppelungszeit, ein hoher PSA-Wert bei der Einleitung der RT, ein Gleason-Score > 7 und ein pT3b-Tumor. In der Primärsituation ohne Prostatektomie kann durch eine simultan zur RT durchgeführte antihormonelle Therapie (AHT) eine deutliche Verbesserung der Therapieergebnisse in mittleren und hohen Risikogruppen erreicht werden. Retrospektive Serien legen einen ähnlichen Kombinationseffekt auch bei der Salvage-RT nahe. Die vorliegende GETUG-AFU 16 [1] ist die erste Studie, in der prospektiv der Stellenwert der Kombination der Salvage-RT mit einer Kurzzeit-AHT beim biochemischen Rezidiv geprüft wurde.

Patienten und Methodik: Ziel der prospektiv randomisierten Studie war der Nachweis, dass eine Kurzzeit-AHT das biochemische oder klinische progressionsfreie Überleben nach fünf Jahren um 15 % verbessern kann. Einschlusskriterien waren Patienten nach Prostatektomie bei einem Adenokarzinom pT2–4a (Blasenhalsinfiltration) und pN0/cN0, deren PSA-Wert nach der Operation für mindestens sechs Monate auf < 0,1 ng/ml abgefallen und anschließend in zwei konsekutiven Messungen wieder auf Werte zwischen 0,2–2 ng/ml angestiegen war. Klinische Hinweise auf ein Rezidiv durften nicht vorliegen; Schnittbildgebung oder Skelettszintigrafie zum Staging waren nicht vorgesehen. Weiterhin mussten sich die Patienten in einem guten Allgemeinzustand mit einer Lebenserwartung > 10 Jahre befinden. Um eine gleichmäßige Aufteilung der Risikofaktoren zwischen den Studienarmen zu gewährleisten, wurde nach Studienzentrum, Bestrahlungstechnik (dreidimensional [3D] vs. intensitätsmodulierte Strahlentherapie [IMRT]) und Prognose stratifiziert („low risk“ [Gleason-Score < 8, R1, kein Samenblasenbefall und PSA-Verdoppelungszeit > 6 Monate bei Rezidivdiagnose] vs. „high risk“). Alle Patienten wurden normofraktioniert mit 66 Gy bestrahlt, entweder mit 3D- oder IMRT-Technik. Das Zielvolumen umschloss das

ehemalige Prostatabett. Nur bei pT3b wurden auch die Samenblasenregionen bis 50 Gy mitbestrahlt. Die pelvinen Lymphabflüsse wurden in 16 % bis 46 Gy bestrahlt, und zwar bei Patienten, die primär bei der Prostatektomie nicht pelvin lymphadenektomiert wurden und ein Befallsrisiko > 15 % nach Partin hatten. Die meisten Patienten (96 %) wur-

den 3D-konformal behandelt. Im experimentellen Arm erhielten die Patienten am 1. Bestrahlungstag und nach drei Monaten jeweils ein 3-Monats-Depot eines GnRH („gonadotropin-releasing hormone“)-Agonisten appliziert. Im Rahmen der Nachsorge wurde während der ersten fünf Jahre neben einer klinischen Untersuchung der PSA-Wert alle sechs Monate und später jährlich gemessen. Als biochemisches Rezidiv galten ein PSA-Anstieg über den Nadir von +0,5 ng/ml (nach 2 Monaten bestätigt) oder ein klinisch fassbarer Rückfall. Die Behandlung eines weiteren Rezidivs nach Salvage-RT war nicht Bestandteil des Studienprotokolls. Die Lebensqualität wurde nach einem sowie nach fünf Jahren nach Behandlung anhand standardisierter Fragebögen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-PR25, sowie dem IADL (Instrumental Activities of Daily Living) beurteilt. Primärer Studienendpunkt war das (biochemische und klinische) progressionsfreie Überleben (PFS), sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS), die Zeit zwischen Randomisation und PSA-Nadir, akute und späte Toxizität (nach den Common Toxicity Criteria, CTC) sowie Veränderungen der Lebensqualität.

Ergebnisse: Zwischen 2006 und 2010 wurden 743 Patienten in 43 Zentren aufgenommen: 373 in den Kontrollarm und 369 in den Kombinationsarm mit AHT. Die Risikofaktoren waren zwischen beiden Gruppen gleichmäßig verteilt. Bei Studieneinschluss lag bei 94 % der Patienten der PSA-Wert < 1 ng/ml, bei 80 % < 0,5 ng/ml. Über 50 % der Patienten waren initial wegen eines pT2c/pT3a-Karzinoms operiert worden, bei ca. 50 % war dabei eine R1-Situation histologisch beschrieben worden. Fast 75 % zeigten einen langsamen PSA-Anstieg mit einer Verdoppelungszeit von > 6 Monaten. Die Zeit zwischen Operation und Rezidivdiagnose betrug in beiden Armen etwa 30 Monate. Nach einer mittleren Nachbeobachtung von ca. fünf Jahren war durch die AHT das 5-Jahres-PFS von 62 % auf 80 % signifikant gesteigert worden ($p < 0,0001$), wobei in beiden Gruppen überwiegend lokale Progression auftraten (84 vs. 80 %). Dieser Unterschied hatte sich aber noch nicht auf das OS ausgewirkt: Das mediane OS betrug in beiden Gruppen 58 Monate, die 5-Jahres-OS-Rate 95 gegenüber 96 % (nicht signifikant). Eine tumorbedingte Todesursache wurde bei 2 % bzw. 1 % der Patienten dokumentiert. Die mittlere Dauer von der Randomisation bis zum PSA-Nadir wurde durch die AHT signifikant verkürzt (3 vs. 9,4 Monate).

Prädiktiv für einen Progress waren in der multivariaten Analyse der PSA-Wert bei Einleitung der RT (> 0,5 ng/ml verdoppelte das Risiko in beiden Gruppen), ein R1-Status, die PSA-Verdoppelungszeit und ein Samenblasenbefall. Interessanterweise erhöhte die AHT in der Subgruppenanalyse die Progressionsfreiheit sowohl bei Patienten mit Low-Risk-Erkrankung (87 vs. 75 %) als auch bei jenen mit High-Risk-Erkrankung (77 vs. 58 %). Von der AHT profitierten alle Patienten unabhängig von der PSA-Verdoppelungszeit, vom PSA-Wert vor Einleitung der RT oder vom Al-

Originalie

Carrie C et al. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):747-56.

ter. Erwartungsgemäß litten die Patienten akut während der AHT unter Hitzewallungen (Grad 1/2: 45 %, Grad 3: 1 %) und Schwitzen (Grad 1/2: 13 %). Bei 6 % (vs. < 1 % in der Kontrollgruppe) wurde eine Hypertension neu diagnostiziert. Nur 1 % der Patienten entwickelte eine Gynäkomastie. Die AHT erhöhte weder die akute noch die späte Toxizität im urogenitalen oder gastrointestinalen Bereich. Auch sexuelle Störungen waren in beiden Armen vergleichbar (Grad 1–4: 25 vs. 28 %, Grad 3/4: 5 vs. 8 %). Die globale Lebensqualität lag in der Kontrollgruppe versus AHT-Gruppe nach einem Jahr bei 56 % (48 %) und nach fünf Jahren bei 50 % (51 %) stabil, verbessert bei 19 % (17 %) und 20 % (18 %), verschlechtert bei 26 % (35 %) und 30 % (31 %). Sexuell aktiv waren bei Aufnahme in die Studie in der Kontrollgruppe im Vergleich zur AHT 51 % (46 %), nach einem Jahr noch 48 % (30 %) und nach fünf Jahren 52 % (46 %). Statistische Unterschiede ergaben sich nicht, doch

muss insbesondere bei der längeren Nachbeobachtung eine niedrige Antwortrate – teilweise von nur 25 % der Kollektive – berücksichtigt werden.

Schlussfolgerungen der Autoren: Die Kombination von Salvage-RT mit Kurzzeit-AHT verbessert das progressionsfreie Überleben signifikant und verzögert damit die Einleitung einer aggressiveren Therapie. Eine Beurteilung des Effekts auf das Gesamtüberleben setzt eine längere Nachbeobachtung voraus. In Zusammenschau mit den Zwischenergebnissen der RTOG-Studie 9601 ist die Kombinationstherapie beim PSA-Rezidiv eine sinnvolle Option.

Schlüsselwörter: Prostatakarzinom – PSA-Rezidiv – Salvage-Radiotherapie – Androgendeprivation – Kurzzeit-AHT

– **Kommentar** von Robert Michael Hermann, Westerstede, und Hans Christiansen, Hannover

„Alle Subgruppen profitierten von der kombinierten Salvage-Radiotherapie und der Kurzzeit-AHT“

Da das progressionsfreie 5-Jahres-Überleben durch die Kombination von RT mit einer Kurzzeit-AHT tatsächlich um über 15 % gesteigert wurde, können die Ergebnisse als statistisch abgesichert eingestuft werden. Dieses Ergebnis passt in das Bild der Erhöhung der Effektivität der RT durch die AHT in der konservativen Therapie des Prostatakarzinoms, welche in vielen randomisierten Studien eindrucksvoll nachgewiesen werden konnte [2]. Letztlich wäre auch nicht verständlich, warum sich Tumorzellen, die nach einer Operation im Körper des Patienten verblieben sind, biologisch anders verhalten sollten als Tumorzellen bei Patienten, die zuvor keiner Prostatektomie unterzogen wurden. Allerdings ist der molekularbiologische Mechanismus dieser klinisch eindeutigen „Radiosensibilisierung“ noch weitgehend unverstanden [3].

In der Studie RTOG 9601 wurde ebenfalls die Effektivität einer Kombination von RT (64,8 Gy) mit AHT in der Salvage-Situation geprüft [4]. Allerdings wurde in dieser Studie eine Langzeit-AHT über zwei Jahre mit Bicalutamid (150 mg/Tag) während und nach der RT eingesetzt. Das Patientenkollektiv unterschied sich von der GETUG-AFU 16 insofern, als in die RTOG-Studie auch Patienten mit inadäquatem PSA-Abfall nach Prostatektomie aufgenommen wurden; ein postoperatives Erreichen eines „Nullwerts“ war also nicht zwingend. Zudem erfolgte die Randomisation bei PSA-Werten bis zu 4 ng/ml. Insgesamt wurden 760 Patienten behandelt, von denen 88 % postoperativ einen PSA-Nadir < 0,5 ng/ml aufwiesen. 15 % hatten PSA-Werte zwischen 1,6 und 4 ng/ml zu Studienbeginn. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 13 Jahren war die Rate für das 12-Jahres-Gesamtüberleben (OS) unter AHT signifikant größer als unter Placebo (76,3 vs. 71,3 %; $p = 0,04$). Dieses war auf eine langfristig höhere Tumorkontrolle zurückzuführen: In zwölf Jahren starben 5,8 % der Patienten mit AHT versus 13,4 % ohne AHT am Prostatakarzinom ($p < 0,001$). In dieser Zeit entwickelten 14,5 % mit AHT gegenüber 23 % ohne AHT Metastasen ($p = 0,005$). Auch in dieser Studie fand sich keine Steigerung der radiogenen Toxizität. Allerdings entwickelten 70 % der Patienten innerhalb der zwei Jahre unter Bicalutamid 150 mg eine Gynäkomastie.

In anderen randomisierten Studien wurde der Stellenwert einer AHT in vergleichbaren klinischen Situationen geprüft; dazu wurden aber entweder noch keine Ergebnisse publiziert oder die Rekrutierung wurde noch nicht abgeschlossen: Die EORTC 22043-30041 war zwar initial nur für die Adjuvanz bei pT2R1 oder pT3R0/1 mit einem PSA-Abfall nach Operation $\leq 0,2$ ng/ml ausgelegt [5]. Bei schlechter Rekrutierung wurde sie jedoch auch für „Early-Salvage-Patienten“ (PSA $\geq 0,4$ ng/ml) geöffnet und konnte dann ihr Rekrutierungsziel erreichen [6]. Das Prostatabett wurde mit 64–74 Gy behandelt. Auch in dieser Studie wird der Stellenwert von 6-monatiger AHT (GnRH-Agonist) plus RT versus RT allein untersucht. Ergebnisse liegen aber noch nicht vor.

Mit fast 1.800 Patienten Anfang 2015 hat auch die RTOG 0534 SPPORT ihr Rekrutierungsziel erreicht [7]. Aufgenommen wurden hier Patienten mit pT2/3 pN0/X cM0, Gleason ≤ 9 sowie einem PSA $\geq 0,1$ ng/ml und < 2 ng/ml (6 Wochen postoperativ). Neben den Patienten mit biochemischem Rezidiv wurden hier aufgrund der weit gefassten Einschlusskriterien auch Patienten mit perioperativ persistierendem PSA (und damit per se höherem Risiko) behandelt. Randomisiert wurde in drei Gruppen: Im Kontrollarm wurde nur das Prostatabett normofraktioniert mit 64,8–70,2 Gy bestrahlt; in Arm B wurde eine AHT zwei Monate vorher begonnen und insgesamt über 4–6 Monate gegeben; in Arm C wurden zusätzlich die pelvinen Lymphabflüsse bis 45 Gy bestrahlt.

Die größte Studie, die zur Beantwortung der Frage nach der optimalen Dauer der AHT bei der Salvage-RT wird beitragen können, ist die laufende MRC-Studie RADICALS (Radiotherapy and Androgen Deprivation In Combination after Local Surgery, [8]). Rekrutierungsziel der Studie sind über 4.000 Patienten. Einschlusskriterien sind: Prostatektomie mit postoperativem PSA-Abfall auf $\leq 0,2$ ng/ml und Vorliegen mindestens eines der folgenden Risikofaktoren: pT3/4, Gleason 7–10, präoperativer PSA > 10 ng/ml oder R1. Die Studie besteht aus zwei Substudien: in RADICALS-RT wird die adjuvante RT gegen eine Early-Salvage-RT randomisiert (2 konsekutive Anstiege auf $> 0,1$ ng/ml oder 3 konsekutive Anstiege), während in RADICALS-HD diese Patienten zwischen 0,6 und 24 Monaten AHT (GnRH-Agonist oder Bicalut-

amid 150 mg) randomisiert werden. Dabei wird die Prostataloge bis 66 Gy bestrahlt (oder mit $20 \times 2,63$ Gy). Allerdings ist derzeit noch nicht sicher, ob der Umfang der einzelnen Subgruppen ausreichen wird, um Unterschiede mit hinreichender statistischer Power herausarbeiten zu können. Deshalb sind bereits jetzt Metaanalysen mit den anderen Studien zu dieser Fragestellung im Protokoll vorgesehen.

In der Zusammenschau der aktuell verfügbaren Evidenz ist eine Steigerung der Effektivität der Salvage-RT durch eine AHT beim biochemischen Rezidiv des initial nodal-negativen Prostatakarzinoms wahrscheinlich. Unklar sind folgende Punkte:

1. Welche Form der AHT ist effektiver? Reicht die Kurzzeit-AHT aus, wie in der kommentierten Studie GETUG-AFU 16 geprüft? Ein Vorteil der GnRH-Agonisten wäre die geringe Inzidenz von Gynäkomastien im Vergleich zu Bicalutamid, allerdings wurden die Patienten in der RTOG-9601-Studie auch nicht einer radiogenen Gynäkomastieprophylaxe zugeführt, die in Deutschland bei Beginn der Verordnung einer so hohen Dosis über einen so langen Zeitraum zur klinischen Routine zählt.
2. Gibt es Subgruppen, die besonders oder ggf. auch nicht profitieren? In der GETUG-AFU-16-Studie profitierten sowohl die Patienten mit hohem wie mit niedrigem Risiko von der Kombinationstherapie hinsichtlich der Progressionsfreiheit. Die Nachbeobachtungszeit ist noch zu kurz, um Effekte quo ad vitam analysieren zu können. In Deutschland werden viele Patienten mit frühem PSA-Anstieg (noch unter 0,2 ng/ml) zur Early-Salvage-RT vorgestellt. Da dieses Kollektiv in der GETUG-AFU 16 nicht berücksichtigt wurde, können momentan keine Aussagen zur Kombinationstherapie in dieser Patientengruppe getroffen werden. In der RTOG 9601 profitierten etwa Patienten mit aggressiveren Tumoren (z. B. PSA-Wert zu Studienbeginn 1,5–4,0 ng/ml; Gleason-Score = 7) und solche mit positiven Resektionsrändern besonders hinsichtlich des OS und der Freiheit von Metastasen.
3. Brauchen alle Patienten dasselbe AHT-Schema oder sind auch hier Differenzierungen wie in der Kombinationsbehandlung in der Primärsituation denkbar? Hierzu liegen bislang keine randomisierten Daten vor.
4. Bislang noch völlig ungeklärt ist der Effekt einer Dosiseskala­tion im Rahmen der Salvage-RT. In der SAKK 09/10 der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung wurden 350 Patienten mit einer Bestrahlung des Prostatabetts zwischen 64 und 70 Gy randomisiert [9]. Ergebnisse hinsichtlich der onkologischen Effektivität wurden bislang noch nicht publiziert. Jedoch liegt – in Analogie zur Primärsituation – eine Dosis-Wirkungs-Beziehung auch bei der Salvage-RT nahe. Inwieweit diese möglichen Effekte durch die Hinzunahme der AHT weiter verstärkt werden, ist aktuell nicht absehbar. Wahrscheinlich werden erst Subgruppenanalysen der o. a. Studien (RTOG 0534 SPPORT, EORTC 22043-30041) Hinweise auf diese Frage geben können.

Die Beantwortung einiger dieser Fragen ist vermutlich erst möglich, wenn für die besagten Studien weitere Ergebnisse vorliegen. In der aktuellen Situation kann daher aus unserer Sicht noch keine generelle Empfehlung für die Kombination der Salvage-RT mit einer AHT gegeben werden. Basierend auf den Ergebnissen der GETUG-AFU 16 und der RTOG 9601 sollte Patienten mit einer Lebenserwartung von > 10 Jahren, ohne relevante Komorbidität und mit einer „High-risk“-Konstellation, die Kombinationstherapie im Rahmen individueller Kon-

zepte angeboten werden – allerdings nach Aufklärung über die aktuell noch limitierte Datenlage.

Fazit

Die kommentierte GETUG-AFU-16-Studie von Christian Carrie und Kollegen zeigt eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens, wenn die Salvage-RT mit 66 Gy bei biochemischem Rezidiv mit einer Kurzzeit-AHT (6 Monate) kombiniert wurde. Davon profitierten alle analysierten Subgruppen (sowohl mit Low-Risk- als auch mit High-Risk-Erkrankung, unabhängig vom Alter und der PSA-Verdoppelungszeit).

Für die Beurteilung des Effekts auf das OS reichte die Nachbeobachtung noch nicht aus.

Ein ähnliches Kollektiv profitierte in der RTOG 9601 sogar hinsichtlich des OS, wenn die RT mit zwei Jahren AHT (Bicalutamid) kombiniert wurde. In dieser Studie litten allerdings viele Patienten unter Gynäkomastie.

Derzeit kann die Kombinationstherapie aufgrund der vorliegenden Daten noch nicht generell empfohlen werden, da die Nachbeobachtungszeit noch zu kurz ist und die Ergebnisse weiterer laufender Studien zu dieser Frage abgewartet werden müssen. Weiterhin ist der Effekt der Dosiseskala­tion > 66 Gy noch nicht absehbar. Allerdings sollte zumindest Patienten mit noch langer Lebenserwartung und einer High-Risk-Konstellation (Gleason-Score ≥ 8 , Samenblasenbefall, PSA-Verdoppelungszeit < 6 Monate) die Kombinationstherapie als individuelles Konzept angeboten werden.

Literatur

1. Carrie C et al. Lancet Oncol. 2016;17(6):747-56.
2. Roach M 3rd. Cancer. 2014;120(11):1620-9.
3. Hermann RM et al. Radiat Oncol. 2007;2:31.
4. Shipley WU et al. N Engl J Med. 2017;376(5):417-28.
5. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00949962. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00949962>. Zugegriffen: 4. April 2017.
6. Bolla M et al. J Urol. 2012;187(4S):Abstr 955.
7. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00567580. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00567580>. Zugegriffen: 4. April 2017.
8. RADICALS. <http://www.radicals-trial.org/>. Zugegriffen: 4. April 2017.
9. Ghadjar P et al. J Clin Oncol. 2015;33(35):4158-66.

Erstpubliziert in Strahlenther Onkol. 2016;192(10):41-4.



Priv.-Doz. Dr. Robert M. Hermann

Zentrum für Strahlentherapie und
Radioonkologie Westerstede
hermann@strahlentherapie-westerstede.com



Prof. Dr. med. Hans Christiansen

Klinik für Strahlentherapie und Spezielle
Onkologie,
Medizinische Hochschule Hannover
Christiansen.Hans@mh-hannover.de