

## Literatur des Monats September 2012

### **Early Salvage Radiation Therapy Does Not Compromise Cancer Control in Patients with pT3N0 Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: Results of a Match-controlled Multi-institutional Analysis**

Briganti A., Wiegel T. et al.

**Hintergrund:** Frühere Studien haben gezeigt, dass die adjuvante Strahlentherapie die Krebsheilungsrate bei Patienten mit einem pT3-Prostatakarzinom (PCa) verbessert. Zurzeit gibt es jedoch keine Hinweise dafür, dass eine frühe Salvage-Bestrahlung [early salvage radiation therapy (eSRT)] der adjuvanten Radiotherapie (aRT) gleichwertig ist, um das biochemische Rezidiv (BCR) nach radikaler Prostatektomie (RP) zu verbessern.

**Zielsetzung:** Es soll das BCR-freie Überleben für aRT vs. dem abwartenden Verhalten und evtl. eSRT bei Patienten mit einem PSA-Rezidiv nach RP untersucht werden, die wegen eines pT3-, pN0-, R0-, R1-PCa operiert worden sind.

**Methode:** Es handelt sich um eine Multizenterstudie von 890 Männern mit pT3-, pN0-, R0-, R1-PCa, die durch RP behandelt wurden. Danach wurden Patienten in zwei Gruppen stratifiziert: aRT gegenüber initialer Beobachtung und evtl. eSRT im Falle eines PSA-Rezidivs. Die eSRT erfolgte bei PSA-Werten  $<0,5$  ng/ml mindestens sechs Monate nach RP. Ein BCR wurde angenommen, wenn der PSA-Wert über 0,2 ng/ml anstieg. Eine Propensity-Score-Matching-Gruppenanalyse wurde angewandt und damit Patienten in zwei Gruppen stratifiziert – aRT vs. Beobachtung mit evtl. eSRT. Das BCR-freie Überleben beider Gruppen wurde durch Überlebensanalysen (Kaplan-Meier-Analysen und Cox-Regression-Methode) ausgewertet und die Überlebenskurven der Patienten mit einer aRT vs. initialer Beobachtung gefolgt von einer eSRT im Falle des Rezidivs verglichen.

**Ergebnisse und Einschränkungen:** Insgesamt wurden 390 Patienten (43,8%) mit der aRT und 500 Patienten (56,2%) nach initialer Beobachtung mit einer eSRT behandelt. In der eSRT Gruppe hatten nur 225 Patienten (45,0%) tatsächlich ein BCR und wurden dann mit der eSRT behandelt. In der Propensity-Score gematchten Kohorte war das BCR-freie Überleben nach zwei und fünf Jahren 91,4 und 78,4% in der aRT vs. 92,8 und 81,8% in der eSRT-Gruppe ( $P=0,9$ ). Ebenfalls wurden keine Unterschiede beim Zwei- und Fünfjahres-PSA-freien Überleben gefunden, wenn Patienten nach pT3-Subgruppen und Surgical Margin Status stratifiziert wurden (jeweils  $P\geq 0,4$ ). Diese Ergebnisse wurden in multivariater Analyse bestätigt ( $P=0,6$ ). Ähnliche Ergebnisse wurden gesehen, wenn die eSRT bei einem PSA-Rezidiv von 0,3 ng/ml begonnen wurde ( $P\geq 0,5$ ).

**Schlussfolgerung:** Die gegenwärtige Studie zeigt, dass eine frühzeitige Anwendung einer Salvage-Radiotherapie (wenn das PSA-Rezidiv noch nicht über 0,5 oder 0,3 ng/ml angestiegen ist), vergleichbare Heilungsraten gemessen am BCR-freien Überleben erzielt wie eine sofortige adjuvante Radiotherapie bei Patienten mit einem pT3, pN0 Prostatakarzinom.

Deshalb ist eine früh durchgeführte Salvage-Radiotherapie nicht mit einer Verschlechterung der Krebskontrolle verbunden, reduziert aber signifikant eine Übertherapie, die zwangsläufig mit einer generellen adjuvanten Radiotherapie bei dieser Patientengruppe verbunden ist.

**Kommentar aus der Martini-Klinik:** Diese Arbeit scheint für unsere Patienten besonders wichtig, da sie zum ersten Mal die Perspektive eröffnet, dass Patienten mit einer kritischen Histologie nicht sofort (adjuvant) bestrahlt werden müssen, sondern erst bei einem PSA-Rezidiv.

In dem Fall ist dann aber zügig zu bestrahlen, wenn das PSA-Rezidiv noch ganz geringe Werte hat, nämlich  $<0,5$  ng/ml. Die jetzige Praxis, dass wir bei einer kritischen Histologie (pT3, R1) generell nach bestrahlen, beinhaltet, dass wir bei circa 50% – so die übereinstimmenden Literaturangaben – eine Übertherapie in Form der Nachbestrahlung durchführen.

Dieses wird weltweit so gehandhabt, weil es drei große Studien gibt, die einen deutlichen Benefit einer adjuvanten Strahlentherapie bei kritischen pT3-Tumoren belegen. Diese Studien sind bekannt und jeweils prospektiv randomisiert durchgeführt. Es ist die EORTC-Studie unter dem Erstautor Bolla (Bolla et al., Lancet 2005; 366: 572-8), die amerikanische Studie unter dem Erstautor Thompson (Thompson et al., JAMA 2006; 296: 2329-35) und die deutsche Studie der ARO/AUO-Studie mit dem Erstautor Wiegel (Wiegel et al., J Clin Oncol 2009; 27: 2924-30).

Ausgehend von dieser allgemein akzeptierten Erkenntnis, dass eine zusätzliche Strahlentherapie bei lokal fortgeschrittenen Tumoren sinnvoll ist, gab es in der Vergangenheit drei Studien, die die identischen Fragen versuchten zu beantworten, wie in der vorliegenden Arbeit.

Eine aus Belgien (Ost et al., Intern J Radiat Oncol Bio Phys 2011; 80:1316-1322), eine US-amerikanische Studie (Trabulsi et al., Urology 2008; 72: 1298-1302) und eine europäische Studie (Bri-ganti et al.), die auf dem 26. AUA-Kongress in Wien 2011 vorgestellt wurde.

Alle drei Studien zeigten im Gegensatz zur vorliegenden Studie einen 10 bis 17%-igen Unterschied im biochemischen Rezidiv zugunsten der adjuvanten Strahlentherapie im Vergleich zur PSA-gesteuerten Bestrahlung.

Der Hauptunterschied zu der vorliegenden Studie ist jedoch die frühe Salvage-Therapie, die begonnen wird, bevor der PSA-Wert auf 0,5 ng/ml nach der Operation angestiegen ist. Hinzu kommt die generell kritische Anmerkung zu diesen eben genannten drei Studien, dass in der adjuvanten Gruppe erfahrungsgemäß 50% von Patienten enthalten sind, die kein PSA-Rezidiv erfahren würden vs. in die Salvage-Radiotherapie zu 100% nur dann angewandt wird, wenn ein PSA-Rezidiv nachgewiesen wurde.

Die vorliegende Studie zeichnet sich nicht nur dadurch aus, dass bei einem sehr frühen PSA-Rezidiv die Salvage-Radiotherapie erfolgt, sondern auch dadurch, dass sie diverse Subgruppenanalysen durchführt, um diese potentielle Schwäche einer so angelegten Studie auszugleichen. Durch die Propensity-Score-Matched-Pair-Analyse, Subgruppenanalysen sowie multivariate Verifizierung wurden beide Gruppen homogenisiert.

Damit kann erreicht werden, dass eine Selektion günstigerer Tumoren in der adjuvanten Radiotherapie (50% der Patienten bekommen kein Rezidiv), gegenüber der frühen Salvage-Strahlentherapie (alles Rezidiv-Patienten) ausgeglichen wird. In allen Subgruppenanalysen war die frühe Salvage-Therapie der adjuvanten Strahlentherapie bezüglich des PSA-Rezidiv-freien Überlebens gleichwertig.

Bedeutet dieses nun, dass wir alle Patienten mit pT3-, R1-PCa und ähnlich schlechter Pathologie zunächst einmal nicht behandeln und sehr sorgsam die PSA-Kontrollen, vielleicht auch engmaschiger, durchführen müssen, um dann eine Bestrahlung anzuordnen, wenn das PSA-Rezidiv noch unter 0,5 ng/ml liegt? Dieses ist mit Sicherheit eine Perspektive, sollte aber noch durch weitere Studien belegt werden, bevor man diesen entscheidenden Schritt geht.

Im Einzelfall wird man vielleicht schon heute die Konsequenz ziehen, wenn der positive Schnitttrand bei einem pT3-Tumor wirklich gering ist, etwa im 0,1mm Bereich und die Kontaktstelle nur Gleason-3- und keinen Gleason-4-Tumor zeigt, dass man in einer Tumorboard-Konferenz mit Strahlentherapeuten, Pathologen und Operateuren zusammen festlegen darf, dass abgewartet wird, aber dann eine sehr engmaschige PSA-Kontrolle erfolgen soll.

Da wir direkte Konsequenzen für unsere Patienten aus dieser Arbeit ableiten können, haben wir Herrn Prof. Thomas Wiegel, Ärztlicher Direktor der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie am Universitätsklinikum Ulm und Co-Autor der diskutierten Arbeit, um eine Stellungnahme gebeten.

**Kommentar von Prof. Thomas Wiegel:** Aus der vorliegenden Studie kann meines Erachtens nicht geschlussfolgert werden, dass zum jetzigen Zeitpunkt die adjuvante Therapie zu Gunsten des Abwartens auch bei pT3,R1 und früher Intervention verlassen werden darf. Die Subgruppenanalysen der Arbeit von Herrn Briganti und mir sind mit relativ geringen Patientenzahlen versehen, so dass die Power dieser Aussage in der Tat noch nicht ausreichend hoch ist.

Insbesondere sehe ich die Notwendigkeit der adjuvanten Strahlentherapie bei Patienten mit der Kombination von Risikofaktoren hier also die pT3-Karzinome mit positivem Schnitttrand in Kombination mit einem Gleason-Score 8 bis 10. Hier ist bekannt dass das Risiko einer biochemischen Progression bereits nach fünf Jahren nicht bei 50 sondern bei über 70% liegt.

Es sollten auch die Zahl der positiven Schnitttränder sowie die Länge der Schnitttränder in Betracht gezogen werden. Bei einer möglichen Übertherapie, die durchaus gegeben ist sollte zudem berücksichtigt werden, dass die Rate schwerer Spätfolgen nach Literaturlage mit modernen Techniken wie der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) und der bildgestützten Strahlentherapie (IGRT) an Blase und Rektum bei unter 2% liegen.

In Zusammenschau mit den Anmerkungen von Prof. Thomas Wiegel interpretieren wir die Ergebnisse der diskutierten Arbeit so, dass eine adjuvante Radiatio bei pT3-, R1-Befunden nicht „reflektorisch“ empfohlen werden muss. Liegen andere, günstige Parameter vor wie z.B. ein lediglich fokaler Absetzungsrand, ein günstiger Gleason-Grad am Absetzungsrand und/oder eine insgesamt günstige Gleason-Graduierung des Gesamt-Präparats kann ggf. auch ein abwartende, PSA-gesteuerte Therapie angestrebt werden.

Voraussetzung ist hier natürlich die engmaschige Kontrolle des PSA-Werts in Drei-Monats-Abständen und eine frühe Einleitung der Salvage-Therapie bei PSA-Werten <0,5 ng/ml.

Eine prospektiv randomisierte Studie zum Vergleich einer frühen Salvage-Radiatio mit einer adjuvanten Strahlentherapie ist mit der britisch-kanadischen „RADICALS“-Studie eingeleitet, es wird aber noch Jahre brauchen, bis verwertbare Daten hieraus vorliegen.