

# Einfluss der adjuvanten Strahlentherapie auf das Überleben von Patienten mit Lymphknoten-positivem Prostatakarzinom

**Autoren:** Firas Abdollah et al., Journal of Clinical Oncology 32, 2014  
Auswahl und Kommentar von Prof. Dr. Alexander Haese

## Ziel

Die Rolle der adjuvanten Strahlentherapie (aRT) zur Behandlung von Patienten mit Lymphknoten-positivem Prostatakarzinom wird kontrovers diskutiert.

Die Autoren testeten die Hypothese, ob der Effekt der adjuvanten Strahlentherapie auf das karzinomspezifische Überleben von den individuellen Tumoreigenschaften abhängig ist.

## Methoden

Es wurden 1107 Patienten mit pN1 Lymphknoten-positivem Prostatakarzinom, welche mit einer radikalen Prostatektomie und anatomisch extendierter pelviner Lymphknotendissektion zwischen 1988 und 2010 an zwei Krankenhäusern der Maximalversorgung operiert worden sind, evaluiert.

Alle Patienten erhielten eine adjuvante Hormonentzugstherapie, entweder mit oder ohne adjuvanter Radiatio. Eine Regressionsanalyse stratifizierte die Patienten in Risikogruppen auf der Basis ihrer Tumorcharakteristika und der korrespondierenden karzinomspezifischen Modalitätsrate. Cox-Resektionsanalyse testete die Beziehung zwischen adjuvanter Strahlentherapie und karzinomspezifischer Überlebensrate ebenso wie für die Gesamtmortalität in jeder Risikogruppe separat.

## Ergebnisse

Insgesamt erhielten 35% aller Patienten eine adjuvante Radiatio. In der multivariablen Analyse war die adjuvante Radiatio assoziiert mit einer günstigeren karzinomspezifischen Überlebensrate (Hazard Ratio 0.37;  $p < 0,001$ ). Allerdings, wenn Patienten in entsprechende Risikogruppen klassifiziert wurden, fanden sich nur zwei Gruppen von Männern, die von einer adjuvanten Radiatio profitierten: (1) Patienten mit positiver Lymphknotenanzahl  $\leq 2$ , Gleason-Score 7 bis 10, pT3b/pT4-Stadium oder positiven Absetzungsrandern (hier Hazard Ratio 0,3;  $p=0,002$ ) und (2) Patienten mit positiver Lymphknotenanzahl von 3 oder 4 (Hazard Ratio 0.21;  $p=0,02$ ) unabhängig von anderen Tumoreigenschaften. Diese Ergebnisse konnten auch bei der Analyse des Gesamtüberlebens bestätigt werden.

## Schlussfolgerung

Der vorteilhafte Einfluss der adjuvanten Strahlentherapie auf das karzinomspezifische und Gesamtüberleben von Patienten mit pN1 Prostatakarzinom wird relevant von den Tumorcharakteristika beeinflusst. Hierbei profitieren Patienten mit einer sehr geringen lymphogenen Metastasierung ( $\leq 2$  positive Lymphknoten), bei gleichzeitigem Vorliegen von intermediärem bis hoch-Risiko-extraprostatisch wachsendem Prosta-

takarzinom und solche Patienten mit einer intermediären Lymphknotenmetastasenlast von 3 bis 4 positiven Lymphknoten am ehesten von einer adjuvanten Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie.

## Kommentar

Wir haben diese Studie als Publikation des Monats ausgewählt, weil sie erstmals in dieser Form sehr eindrücklich zeigt, dass Patienten mit einer lymphogenen Metastasierung eine sehr heterogene Population darstellen. Abhängig von den Tumorcharakteristika variieren die individuellen Überlebensraten erheblich. So zeigte sich in der genannten Patientenkohorte eine karzinomspezifische Überlebensrate je nach Ausgangssituation von 72% bis 99% nach 8 Jahren. Aus diesem Grunde ist es sicherlich inadäquat, alle Patienten mit einer positiven Lymphknotensituation in einer einzigen Risikogruppe zu kategorisieren.

Insbesondere identifiziert die Studie zwei Patientengruppen, in denen eine adjuvante Strahlentherapie einen signifikanten Überlebensvorteil bietet, nämlich solche Patienten mit einer intermediären Primärtumorsituation und geringer Lymphknotenlast von  $\leq 2$  Lymphknotenmetastasen sowie eine intermediäre Risikogruppe mit 3 bis 4 Lymphknotenmetastasen, unabhängig vom T-Stadium, Gleason Grad oder R-Status. Auf diese Weise kann die Durchführung einer adjuvanten Strahlentherapie in diesen Patientenkohorten gerechtfertigt werden und eine Übertherapie, wie im Falle der sehr günstigen Risikogruppen, vermieden werden. Gleichzeitig kann den Patienten, die sehr ungünstige Tumoreigenschaften aufweisen, nämlich solchen mit einer Anzahl von positiven Lymphknoten  $> 4$ , eine nicht zielführende adjuvante Strahlentherapie erspart werden.

Als Limitationen der Studie haben die Autoren die nicht randomisierte Natur sowie das retrospektive Design angeführt. Zudem limitiert die Tatsache, dass die Entscheidung zur Durchführung einer Strahlentherapie dem individuell behandelnden Arzt überlassen wurde die Aussagekraft der Studie (selection bias). Ebenso dürften Patienten mit einer lymphogenen Metastasierung und einem pathologischen Gleason Grad 2 bis 6 extrem selten sein; insbesondere ein Gleason Grad 2 bis 6 dürfte in einer Reklassifizierung kaum Bestand haben.

Zusätzlich muss betont werden, dass alle Patienten in der genannten Studie ausnahmslos antihormonell behandelt wurden. Zunehmende Evidenz aus früheren Studien zeigt jedoch auch, dass Patienten mit einer geringen Tumorlast von  $\leq 2$  Lymphknotenmetastasen auch ohne jegliche additive Therapie in bis zu 25% rezidivfrei bleiben können. Diese Konstellation deckt sich mit der in der Studie von Abdollah et al. genannten Niedrig-Risiko-Gruppen, bei denen die adjuvante Strahlentherapie alleine keinen wirklichen Benefit gezeigt hatte, da die Überlebensrate nach 8 Jahren bis zu 99% beträgt.

Vor diesem Hintergrund ist auch die Empfehlung der Martini-Klinik zu verstehen, dass bei Patienten mit max. 2 Mikrometastasen in den Lymphknoten und einem negativen Schnittrand im Prostatektomiepräparat, eine reine wait-and-see-Strategie ohne Einleitung einer adjuvanten Hormon- oder Strahlentherapie vertretbar ist.

Insbesondere für diese Gruppe von Patienten wiederum ist die [ART-2-Studie](#) zu erwähnen. Dieses deutsche Studienprotokoll der AUO und der ARO Studie untersucht derzeit genau das Patientengut mit Lymphknotenmetastasierung und sehr geringer Tumorlast. Es handelt sich hierbei um eine multizentrisch randomisierte Phase-III-Studie zur Wirkung der adjuvanten Strahlentherapie bei Patienten mit Prostatakarzinom, mit oder ohne positivem Absetzungsrand, nach radikaler Prostatektomie und Lymphknotenmetastasierung mit geringer Tumorlast (Mikrometastasen  $\leq 2$  Lymphknotenmetastasen).

Ziel der [ART-2-Studie](#) ist zu überprüfen, ob bei Patienten mit einem sehr niedriggradigen Befall der Lymphknoten (also solchen, die zu den sehr günstigen Patienten in der Arbeit von Herrn Abdollah et al. zählen) der Anteil der nach Operation mindestens 4 Jahre rezidivfreien Patienten von 15% auf 55% verbessert werden kann.

## Zusammenfassung

Als gesichert kann heute gelten, dass das Krankheitsbild eines lymphogen metastasierten Prostatakarzinoms nach radikaler Prostatektomie, ein deutlich komplexeres und heterogeneres Krankengut darstellt, als dieses noch vor einigen Jahren angenommen wurde. Mehrere Arbeiten beschreiben, dass Patienten mit geringer Lymphknotenlast auch ohne jede Form der weiteren Therapie langjährig biochemische Rezidivfreiheiten von bis zu 25% erreichen können.

Das andere Extrem stellen die Patienten mit hoher (> 4) Lymphknotenmetastasenlast dar. Hier ist der Vorteil der radikalen Prostatektomie in der Vermeidung lokaler Komplikationen zu sehen. Eine adjuvante Strahlentherapie kombiniert mit einer antihormonellen Therapie hat jedoch nach dieser Arbeit keinen vorteilhaften Einfluss auf karzinomspezifisches oder das Gesamtüberleben.

Interessant ist die in der Arbeit von Abdollah et al. identifizierte Zwischengruppe, zwischen beiden Extremen. Hier kann, entgegen bisheriger Erfahrungen, auch im Fall einer intermediären Lymphknotenmetastasierung, bei lokal intermediärem bis high-risk-Profil, eine adjuvante Radiatio tatsächlich einen Überlebensvorteil bezüglich karzinomspezifischen und Gesamtüberleben erzielen.

Die Empfehlung der Martini-Klinik zur PSA-Nachsorge bei geringer Lymphknotenlast und negativem Absetzungsrand, zur Nachbestrahlung bei geringer Lymphknotenlast und positivem Absetzungsrand und zur adjuvanten HTx plus RTx bei ausgedehnterem Lymphknotenbefall würde allerdings auch dann beibehalten.

---

Martini-Klinik am UKE GmbH  
Martinistraße 52  
20246 Hamburg

Telefonnummer: +49 (0)40 7410-51300 oder -51315

Faxnummer: +49 (0)40 7410-51323

E-Mail: [info@martini-klinik.de](mailto:info@martini-klinik.de)

[www.martini-klinik.de](http://www.martini-klinik.de)