

Literatur des Monats September 2020

Adjuvante versus frühe Salvage-Bestrahlung nach radikaler Prostatektomie

Auswahl und Kommentar von Prof. Dr. Derya Tilki

["Timing of Radiotherapy after Radical Prostatectomy"](#)

Autoren: Derya Tilki, Anthony D'Amico, The Lancet, veröffentlicht online, 28. September 2020

Hintergrund

Der optimale Zeitpunkt der Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie ist unklar. Frühere randomisierte klinische Studien haben gezeigt, dass eine adjuvante Strahlentherapie mit einem niedrigeren Risiko eines Rezidivs bei Patienten mit ungünstiger Pathologie (positive Schnittränder, pT3, Gleason-Score 8-10) assoziiert ist (1-4). Die Aussagekraft dieser Studien ist jedoch unter anderem durch eine späte oder ganz fehlende Salvage-Bestrahlung eingeschränkt.

Methoden

Drei randomisierte klinische Studien sowie eine vorgeplante Metaanalyse, die den Zeitpunkt der Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie unter Verwendung des PSA-Monitorings nach radikaler Prostatektomie untersucht haben, wurden kürzlich im Lancet (5, 6) und Lancet Oncology (7, 8) veröffentlicht. Im Gegensatz zu den früheren Studien wurde die adjuvante Strahlentherapie mit der frühen Salvage-Strahlentherapie bei PSA-Rezidiv verglichen. Insgesamt wurden 2.153 Männer in die drei randomisierten Studien eingeschlossen und in der Metaanalyse untersucht (6).

Ergebnisse

Die drei randomisierten Studien und die Metaanalyse zeigten keine Überlegenheit der adjuvanten Strahlentherapie im Vergleich zur frühen Salvage-Strahlentherapie basierend auf dem frühen Endpunkt des progressionsfreien Überlebens.

Schlussfolgerung

Die Autoren der vier Studien kamen aufgrund der Ergebnisse zu dem Schluss, dass eine PSA-gesteuerte Nachsorge mit früher Salvage-Strahlentherapie für das PSA-Rezidiv der Standard nach radikaler Prostatektomie sein sollte.

Kommentar

Die Leitlinien der European Association of Urology (EAU) empfehlen eine adjuvante Strahlentherapie der Prostataloge nach Wiedererlangung der Kontinenz bei Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko innerhalb von 6 Monaten nach radikaler Prostatektomie oder eine frühzeitige Salvage-Strahlentherapie bei biochemischem Rezidiv (9). Trotz dieser Empfehlung wird die adjuvante Strahlentherapie selten bei Patienten mit ungünstiger Pathologie nach radikaler Prostatektomie angewendet (10).

Drei randomisierte klinische Studien sowie eine vorgeplante Metaanalyse, die den Zeitpunkt der Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie unter Verwendung des PSA-Monitorings nach radikaler Prostatektomie untersucht haben, wurden kürzlich im Lancet und Lancet Oncology veröffentlicht (5-8).

Bei der RADICALS-RT Studie handelt es sich um die größte der drei Studien (5, 7, 8) mit 1396 Patienten, die in die zwei Gruppen Adjuvante Bestrahlung versus Salvage Bestrahlung randomisiert wurden. Der primäre Endpunkt der Studie ist das metastasenfremie Überleben. Die Autoren beobachteten ein 5-jähriges biochemisches progressionsfreies Überleben von 85 % für Patienten in der Gruppe der adjuvanten Strahlentherapie und 88 % für Patienten in der Gruppe der Salvage Strahlentherapie (Hazard Ratio [HR] 1,10, 95 % CI 0,81 – 1,49; p = 0,56) nach einem medianen Follow-up von 4,9 Jahren (5).

Auch in der parallel publizierten australischen RAVES-Studie (333 Patienten; Einschlusskriterien: positiver Schnittrand oder \geq pT3) und der französischen GETUG-AFU-17 (424 Patienten; Einschlusskriterien: positiver Schnittrand und \geq pT3 und pN0/pNx) konnte keine Überlegenheit der adjuvanten Strahlentherapie im Vergleich zur frühen Salvage-Strahlentherapie basierend auf dem frühen Endpunkt des progressionsfreien Überlebens gezeigt werden (7, 8).

Die ARTISTIC-Metaanalyse (6) wurde prospektiv geplant, bevor die Ergebnisse der drei randomisierten klinischen Studien bekannt waren. Sie umfasste 2.153 Männer aus den drei Studien RADICALS-RT, RAVES und GETUG-AFU-17 und konnte ebenfalls keinen Vorteil für die adjuvante Bestrahlung zeigen.

Erwartungsgemäß zeigten Patienten in der Gruppe der adjuvanten Bestrahlung eine höhere Rate an Toxizität als die Patienten in der Beobachtungsgruppe mit Bestrahlung im Fall eines Rezidivs.

Die Autoren der vier Studien kamen aufgrund der Ergebnisse zu dem Schluss, dass eine PSA-gesteuerte Nachsorge mit früher Salvage-Strahlentherapie für das PSA-Rezidiv der Standard nach radikaler Prostatektomie sein sollte (5-8).

Ob diese Schlussfolgerung jedoch für alle Patienten anwendbar ist, bedarf einer Diskussion. Die relativ weit gefassten Einschlusskriterien für die RADICALS-RT Studie führten dazu, dass Patienten eingeschlossen wurden, die in der klinischen Praxis aufgrund des geringen Rezidivrisikos keine adjuvante Strahlentherapie erhalten würden (5). Die Einschlusskriterien waren mindestens einer der folgenden Risikofaktoren: pT3 oder 4, Gleason-Score 7 - 10, positive Schnittränder oder präoperativer PSA \geq 10 ng/ml, womit beispielsweise ein Patient mit pT2, Gleason-Score 3 + 4, PSA 4 ng/ml und negativem Schnittrand für die Studie in Frage kommen würde.

Die meisten Urologen oder Strahlentherapeuten würden einem solchen Patienten keine adjuvante Strahlentherapie empfehlen. Mehr als die Hälfte der Patienten in der RADICALS-RT Studie hatten einen Gleason-Score von 3 + 4, nur 18 % eine Samenblaseninfiltration, 17 % einen Gleason-Score von 8 - 10 und 5 % positive Lymphknoten (5).

Ein potenzieller Vorteil einer adjuvanten Strahlentherapie in der Gesamtstudie wurde möglicherweise durch den Einschluss vieler Patienten mit einem günstigen Risiko verwässert.

Des Weiteren haben einige der Patienten in der RADICALS-RT Studie und alle Patienten in der GETUG-AFU-17 Studie eine Hormontherapie bei Radiotherapie bekommen, was die Zuverlässigkeit des Endpunktes progressionsfreies Überleben in Frage stellt (5, 8).

Zusammenfassend stellen diese vier Studien trotz der genannten Limitationen einen großen Meilenstein dar und unterstützen die Empfehlung einer PSA-gesteuerten Nachsorge mit früher Salvage-Strahlentherapie für das PSA-Rezidiv für viele Patienten nach radikaler Prostatektomie, mit der Ausnahme von Patienten mit hohem Progressionsrisiko (z.B. Gleason-Score 8 - 10 und pT3b Tumor) (11).

Basierend auf den Ergebnissen der vier Studien haben wir unsere Empfehlungen für die postoperative Bestrahlung angepasst (Website: <https://www.martini-klinik.de/nachsorge/empfehlungen-nach-prostatektomie/>).

Literatur

1. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol*. 2009;181(3):956-62.
2. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2012;380(9858):2018-27.
3. Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, Bronner C, Steiner U, Siegmann A, et al. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *Eur Urol*. 2014;66(2):243-50.
4. Hackman G, Taari K, Tammela TL, Matikainen M, Kouri M, Joensuu T, et al. Randomised Trial of Adjuvant Radiotherapy Following Radical Prostatectomy Versus Radical Prostatectomy Alone in Prostate Cancer Patients with Positive Margins or Extracapsular Extension. *Eur Urol*. 2019;76(5):586-95.
5. Parker CC, Clarke NW, Cook AD, Kynaston HG, Petersen PM, Catton C, et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020;in press.
6. Vale CL, Fisher D, Kneebone A, Parker CC, Pearse M, Richaud P, et al. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Lancet*. 2020;in press.
7. Kneebone A, Fraser-Browne C, Duchesne GM, Fisher R, Frydenberg M, Herschtal A, et al. A Phase III Multi-Centre Randomised Trial comparing adjuvant versus early salvage Radiotherapy following a Radical Prostatectomy: Results of the TROG 08.03 and ANZUP "RAVES" Trial. *Lancet Oncol*. 2020; in press.
8. Sargos P, Chabaud S, Latorzeff I, Magne N, Benyoucef A, Supiot S, et al. The GETUG-AFU 17 study: a phase III randomised trial comparing adjuvant versus early salvage radiotherapy, combined with short-term androgen deprivation therapy, in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy. *Lancet Oncol*. 2020;in press.
9. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, De Santis M, Fanti S, et al. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. 2020.
10. Sineshaw HM, Gray PJ, Efsthathiou JA, Jemal A. Declining Use of Radiotherapy for Adverse Features After Radical Prostatectomy: Results From the National Cancer Data Base. *Eur Urol*. 2015;68(5):768-74.
11. Tilki D, D'Amico AV. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy. *Lancet*. 2020.

- [mehr Literatur zum Thema](#)
- [mehr zu Prof. Dr. Derya Tilki](#)
- [mehr über die Martini-Klinik](#)