



Adjuvante Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie bei Prostatakarzinom

Originalpublikation

Daly T, Hickey BE, Lehman M, Francis DP, See AM (2011) Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev 12:CD007234

Übersetzung

Von F. Zengerling¹ und S. Schmidt²

¹Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Urologie, Ulm

²UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für

Urologie, Berlin UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin

Hintergrund

Männer, die eine radikale Prostatektomie (RP) aufgrund eines Prostatakarzinoms erhalten haben, welches nicht die Lymphknoten befallen hat, sich aber über die Prostatakapsel in die Samenblasen oder chirurgischen Absetzungsränder erstreckt, haben ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv. Eine postoperative Strahlentherapie (ST) der Prostataloge könnte dieses Risiko reduzieren und zu einer Heilung beitragen.

Ziele

Die Wirkung der adjuvanten ST nach RP bei Männern mit Hochrisikokonstellation soll im Vergleich zur alleinigen RP evaluiert werden.

Suchmethoden

Wir durchsuchten das „Cochrane Prostatic Diseases and Urological Cancers Specialised Register“ (bis 23.02.2011), das „Cochrane Central Register of Controlled Trials“, MEDLINE, EMBASE (01.1996–02.2011), das PDQ®-Register („Physician Data Query“) für laufende Studien (bis 02.11.2010), die Referenzlisten ausgewähl-

ter Studien und Reviews sowie per Hand-suche relevante Kongressbeiträge.

Auswahlkriterien

Eingeschlossen wurden randomisierte kontrollierte Studien, die RP und adjuvante ST mit RP allein verglichen.

Datensammlung und Analyse

Zwei Autoren untersuchten unabhängig voneinander die Studien auf ihre Einschlusskriterien und Bias und extrahierten Daten für die weitere Auswertung. Die Autoren der Studien wurden bei Fragen kontaktiert, um fehlende Informationen zu erhalten.

Hauptergebnisse

Es wurden 3 randomisierte kontrollierte Studien mit 1815 Männern eingeschlossen. Eine adjuvante ST nach RP hatte nach 5 Jahren keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben [Risikodifferenz (RD) 0,00; 95%-Konfidenzintervall (-KI) –0,03 bis 0,03], zeigte jedoch ein verbessertes Überleben nach 10 Jahren (RD=–0,11; 95%-KI=–0,20 bis –0,02). Eine adjuvante ST führte nach 5 Jahren zu keiner Verbesserung der prostatakrebspezifischen Mortalität (RD=–0,01, 95%-KI=–0,03 bis 0,00). Die adjuvante ST reduzierte nach 5 Jahren nicht das Metastasierungsrisiko (RD=–0,00; 95%-KI=–0,04 bis 0,03), allerdings nach 10 Jahren (RD=–0,11; 95%-KI=–0,20 bis –0,01). Es verbesserte die lokale Tumorkontrolle nach 5 und 10 Jahren

(RD=-0,10; 95%-KI=-0,13 bis -0,06 und RD=-0,14; 95%-KI=-0,21 bis -0,07) und das biochemische progressionsfreie Überleben nach 5 und 10 Jahren (RD=-0,16; 95%-KI=-0,21 bis -0,11 und RD=-0,29; 95%-KI=-0,39 bis -0,19). Für das klinische krankheitsfreie Überleben lagen keine Daten vor. Die adjuvante ST erhöhte gastrointestinale Akut- und Langzeittoxizitäten, Harnröhrenstrikturen (RD=0,05; 95%-KI=0,01 bis 0,09) und Inkontinenz (RD=0,04; 95%-KI=0,01 bis 0,08). Die erektile Dysfunktion war nicht erhöht und die Lebensqualität nicht verschlechtert, allerdings basieren diese Auswertungen auf einer eingeschränkten Datenlage (RD=0,01; 95%-KI=-0,06 bis -0,26).

Schlussfolgerung der Autoren

Die adjuvante ST nach RP verbessert das Gesamtüberleben und verringert das Risiko für Fernmetastasen, jedoch zeigen sich diese Effekte erst nach längerer Nachbeobachtung. Nach 5 und 10 Jahren verbessert sie die lokale Tumorkontrolle und reduziert das Risiko eines biochemischen Rezidivs, wobei letzterer Punkt kein klinischer Endpunkt ist. Mittel- oder schwergradige Akut- und Langzeittoxizitäten sind gering. Basierend auf einer eingeschränkten Datenlage ist das Risiko für eine Harnröhrenstriktur und Inkontinenz erhöht, die Lebensqualität jedoch nicht beeinträchtigt. Da die Mehrheit der Männer, die eine RP erhalten haben, eine höhere Lebenserwartung haben, sollte eine adjuvante ST v. a. bei Patienten mit Hochrisikokonstellation erwogen werden. Der optimale Zeitpunkt hierfür ist unklar.

Kommentar

Von F. Zengerling

Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Urologie, Ulm

Jährlich treten in Deutschland etwa 66.000 Prostatakarzinomneuerkrankungen auf [1]. Nach Hochrechnungen auf Basis des Barmer GEK-Reports Krankenhaus 2012 werden etwa 30.000 Prostataktomien pro Jahr an deutschen Kliniken durchgeführt. Trotz unterschiedlicher Patientenselektion kann davon ausgegangen werden, dass in der Regel >90% der Patienten zum Zeitpunkt der Prostataktomie

pathohistologisch einen unauffälligen Lymphknotenstatus aufweisen. Bei etwa 30–50% der Patienten lassen sich jedoch im Prostatektomiepräparat bereits Charakteristika eines lokal fortgeschrittenen Karzinoms nachweisen, wie ein positiver chirurgischer Absetzungsrand, ein kapselüberschreitendes Wachstum oder eine Samenblaseninfiltration [2]. Diese Patienten unterliegen einem deutlich erhöhten Risiko für ein Rezidiv sowie einer Progression der Erkrankung [3]. In der Annahme, dass sich die residuelle Tumorerkrankung ausschließlich lokal im Bereich der ehemaligen Prostataloge befindet, wird in dieser Situation häufig eine postoperative Bestrahlung dieses Bereichs, eine sog. adjuvante Strahlentherapie, in Erwägung gezogen.

Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit der „Cochrane Urology Group“ hat die Wirkung einer postoperativen adjuvanten Strahlentherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom untersucht. In die Analyse eingeschlossen wurden Patienten, die im Prostatektomiepräparat einen pT3- und/oder einen R1-Befund aufwiesen. Im Interventionsarm erhielten die Patienten zusätzlich zur RP eine adjuvante Bestrahlung mit mindestens 60 Gray in Einzeldosen von 1,8–2,0 Gray. Im Kontrollarm befanden sich Patienten mit den gleichen klinischen Charakteristika, sie erhielten jedoch nach RP keine Strahlentherapie. Eine flankierende Androgendeprivationstherapie war erlaubt, solange diese sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm angewendet wurde. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben, weitere wichtige Endpunkte waren karzinomspezifisches und metastasenfreies Überleben, biochemische Progressionsfreiheit sowie bestrahlungsassoziierte Morbidität. Die genannten Endpunkte sollten laut des präspezifizierten Reviewprotokolls nach einem Nachbeobachtungszeitraum von 5 und 10 Jahren erfasst werden.

Im Rahmen der umfassenden Literatursuche konnten von den Autoren 3 randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 1815 Männern eingeschlossen werden (ARO 96-02, EORTC 22911, SWOG 8794 [4, 5, 6]). Die Ergebnisse dieser Studien wurden zwischen 2005 und 2009 publiziert. Zum Zeitpunkt der

Erstellung des Cochrane Reviews waren nur für die SWOG 8794-Studie 10-Jahres-Daten verfügbar (425 Patienten, medianes Follow-up 12,3 Jahre). Im Gegensatz zu vormalig publizierten Metaanalysen [7, 8], welche dieselben Studien eingeschlossen hatten, aber auf kürzeren Nachbeobachtungsdaten basieren, konnte im vorliegenden Cochrane Review nach Vorliegen eines längeren Follow-up ein Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens festgestellt werden. Demnach reduzierte sich nach einem medianen Follow-up von 12,3 Jahren das Mortalitätsrisiko um 11% (Konfidenzintervall 2–20%) bei Patienten mit adjuvanter Strahlentherapie, das mediane Überleben war von 13,3 auf 15,2 (+1,9) Jahre verlängert.

Beurteilung der methodischen Qualität

Methodisch ist die Bewertung der SWOG-8794-Studie hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben insofern als kritisch zu werten, als dass bei Initiierung der Studie ursprünglich nur das progressionsfreie Überleben sowie die therapieassoziierte Toxizität als Endpunkte vorgesehen waren. Inwiefern hier am Ende bei der Publikation der Studienergebnisse eine selektive Berichterstattung vorliegt, lässt sich im Nachhinein nicht klären. Um einem solchen Problem vorzubeugen, ist die prospektive Registrierung klinischer Studien in einem Studienregister unabdingbar. Bekannte klinische Studienregister sind das amerikanische Register ClinicalTrials.gov, das Deutsche Register Klinischer Studien (DRKS) oder für urologische Studien auch das Urologische Studienregister der DGU e. V. (<http://www.dgu-forschung.de>). Eine prospektive Registrierung der 1988 initiierten SWOG-8794-Studie in einem klinischen Studienregister ist nicht erfolgt.

Die ARO 96-02 und die EORTC 22911 konnten aufgrund ihres kürzeren medianen Follow-up von 54 bzw. 60 Monaten bei der Berechnung des 10-Jahres-Gesamtüberlebens nicht miteinbezogen werden. Bei der 5-Jahres-Analyse flossen die Studien jedoch gemeinsam mit der SWOG-8794-Studie in die Berechnungen zum Effekt der Strahlentherapie ein. Laut diesen Daten war bezüglich des Gesamt-

tüberlebens kein Effekt durch die adjuvante Strahlentherapie mehr nachweisbar [Risikodifferenz 0,00 (Konfidenzintervall -0,03 bis 0,02)]. Dies spiegelt aus unserer Sicht den langsamen Krankheitsverlauf von Patienten mit Prostatakarzinomrezidiv wider, bei dem zwischen biochemischem Rezidiv und dem Auftreten von Metastasen ca. 8 Jahre und bis zum krebisbedingten Tod weitere 5 Jahre vergehen [3]. Ähnliche Effekte sind auch bei der ERSPC-Studie zu beobachten [9], bei der sich die Effekte des PSA-Screenings auf die prostatakrebsassoziierte Mortalität erst mit einer längeren Studiendauer von nunmehr 13 Jahren deutlich herauskristallisieren.

In den 3 eingeschlossenen Studien dieses Reviews hatten mehr als die Hälfte der Männer im Kontrollarm während der Nachbeobachtungszeit kein biochemisches Rezidiv. Dies wirft die Frage auf, ob mit der generellen Anwendung einer adjuvanten Strahlentherapie bei Männern mit der entsprechenden Risikokonstellation nicht ein relevantes Übertherapierisiko durch toxische Nebenwirkungen der Bestrahlung verbunden ist. Die Aussagekraft der eingeschlossenen Studien bezüglich strahlentherapieassoziiierter Morbidität ist jedoch leider sehr limitiert. Die Autoren des Cochrane Reviews kritisieren hier v. a. die unzureichende Unterscheidung zwischen Früh- und Spättoxizitäten sowie zwischen gastrointestinaler und urogenitaler Toxizität sowie mit Ausnahme der SWOG-8794-Studie die fehlende Erfassung von Kontinenz und sexueller Funktion.

Um das Übertherapierisiko zu minimieren könnte man nur jene Männer bestrahlen, die tatsächlich ein Tumorrezidiv erleiden. Im Gegensatz zu anderen Tumorerkrankungen lässt sich ein Tumorrezidiv beim Prostatakarzinom dank der hochsensitiven PSA-Wert-Messung bekanntermaßen zu einem sehr frühen Zeitpunkt und äußerst zuverlässig bestimmen. Dieses Konzept verfolgt die Salvagestrahlentherapie, bei der kurz nach Auftreten eines biochemischen Rezidivs schon bei PSA-Werten, die noch <0,5 ng/ml liegen, eine Radiatio der Prostataloge durchgeführt wird. Ob die Salvagestrahlentherapie der adjuvanten Strahlentherapie unter onkologischen und patientenrelevanten

Gesichtspunkten ebenbürtig ist, wurde bislang nur in einer retrospektiven Serie untersucht [10]. Prospektiv randomisierte Studien zu dieser Fragestellung befinden sich derzeit in der Rekrutierungsphase [RAVES-Studie (NCT00860652), RADICALS-Studie (NCT00541047), GETUG-17/0702-Studie (NCT00667069)]. Ihre Ergebnisse sind jedoch erst in einigen Jahren zu erwarten und liefern dann hoffentlich auch geeignete Daten, um zu bewerten, ob die Salvagestrahlentherapie aufgrund ihrer gegenüber der adjuvanten Strahlentherapie höheren Strahlendosis eine erhöhte Toxizität mit sich bringt.

Das vorliegende Cochrane Review, welches aus dem Jahr 2011 stammt, ist insofern aktuell, als dass nach eigener Recherche keine neuen randomisierten Studien zu der vorliegenden Fragestellung hinzugekommen sind. Allerdings liegen zwischenzeitlich für die EORTC 22911- und die ARO 96-02-Studie aktualisierte Daten mit längerem Follow-up vor [11, 12]. Hier wäre eine Aktualisierung des Reviews, wie ohnehin bei Cochrane Reviews in regelmäßigen Abständen üblich, wünschenswert, um die Effektivität der adjuvanten Strahlentherapie anhand der aktuellen Datenlage besser beziffern zu können. Nach Rücksprache mit der Korrespondenzautorin befindet sich das Update derzeit in Bearbeitung.

Fazit für die Praxis

Für die adjuvante Strahlentherapie ist nach einer Follow-up-Zeit von 10 Jahren ein eindeutiger onkologischer Nutzen bei Patienten mit pT3- und/oder R1-Situation im Prostatektomiepräparat beschrieben. Gerade Patienten mit einer ansonsten hohen Lebenserwartung ≥10 Jahre sollte in dieser Situation eine adjuvante Strahlentherapie angeboten werden. Idealerweise sollte nach entsprechender Risikostratifizierung, in die auch der Gleason-Score miteinbezogen werden kann, mit den betroffenen Patienten der zu erwartende Nutzen, aber auch das individuelle Risiko, insbesondere das für eine Übertherapie, besprochen werden. Bezüglich der Salvagestrahlentherapie ist die Evidenzlage schlechter. Ob sie bei den oben genannten Risikopatienten genauso effektiv wie eine adjuvante Strah-

lentherapie ist, ist Gegenstand aktueller prospektiv randomisierter Studien.

Korrespondenzadresse

Dr. S. Schmidt

UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie
Kuno-Fischer-Straße 8, 14057 Berlin
schmidt@dgu.de

F. Zengerling

Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Ulm
Prittwitzstraße 43, 89075 Ulm

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. F. Zengerling u. S. Schmidt sind Mitglieder von UroEvidence, dem Wissenstransferzentrum der DGU. Es besteht kein Interessenkonflikt.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Robert Koch Institut (RKI) (2013) Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID). Krebs in Deutschland 2009/2010, 9. Aufl. RKI, Berlin
2. Walz J, Chun FK, Klein EA et al (2009) Nomogram predicting the probability of early recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 181(2):601–607
3. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA et al (1999) Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 281(17):1591–1597
4. Wiegel T, Bottke D, Steiner U et al (2009) Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 27(18):2924–2930
5. Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H et al (2007) Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *J Clin Oncol* 25(27):4178–4186
6. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J et al (2009) 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* 181(3):956–962
7. Morgan SC, Waldron TS, Eapen L et al (2008) Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for pathologic T3 or margin-positive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 88(1):1–9
8. Roque MT, Saito M, De Souza AAS et al (2008) Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: meta-analyses of randomized clinical trial. *J Urol* 179(4 Suppl):183–184

9. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al (2014) Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 384(9959):2027–2035
10. Briganti A, Wiegel T, Joniau S et al (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. *Eur Urol* 62(3):472–487
11. Bolla M, Poppel H van, Tombal B et al (2012) Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 380(9858):2018–2027
12. Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D et al (2014) 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* 66(2):243–250

Weitere Leseempfehlungen*

1. Yuh B, Wilson T, Bochner B, Chan K, Palou J, Stenzl A, Montorsi F, Thalmann G, Guru K, Catto JW, Wiklund PN, Novara G. Systematic review and cumulative analysis of oncologic and functional outcomes after robot-assisted radical cystectomy. *Eur Urol*. 2015 Mar;67(3):402-22.

Schwerpunkt: Surgery – Urology

— Relevanz für die Praxis: ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■

— Ist das neu?: ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■

2. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, Miller K, Logothetis CJ, Shore ND, Small EJ, Carles J, Flaig TW, Taplin ME, Higano CS, de Souza P, de Bono JS, Griffin TW, De Porre P, Yu MK, Park YC, Li J, Kheoh T, Naini V, Molina A, Rathkopf DE; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015 Feb;16(2):152-60.

Schwerpunkt: Surgery – Urology

— Relevanz für die Praxis: ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ □

— Ist das neu?: ■ ■ ■ ■ ■ ■ □ □

3. Kang D, Han J, Neuberger MM, Moy ML, Wallace SA, Alonso-Coello P, Dahm P. Transurethral radiofrequency collagen denaturation for the treatment of women with urinary incontinence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 18;3:CD010217.

Schwerpunkt: Surgery – Urology

— Relevanz für die Praxis: ■ ■ ■ ■ ■ □ □ □

— Ist das neu?: ■ ■ ■ ■ □ □ □ □

* Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)