

E.-M. Lausenmeyer<sup>1</sup>, W. Otto<sup>1,2</sup>. <sup>1</sup>Caritas-Krankenhaus St. Josef, Klinik für Urologie der Universität Regensburg, <sup>2</sup>Überörtliche Gemeinschaftspraxis für Urologie, Neutraubling/Abensberg.

10. November 2014

---

## Adjuvante Strahlentherapie des Prostatakarzinoms nach radikaler Prostatektomie

**Diese Zusammenfassung soll anhand der Hintergründe, Methodik und Ergebnisse dreier prospektiv-randomisierter Studien eine Übersicht über die Studienlage zum Thema "adjuvante Radiotherapie nach radikaler Prostatektomie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom" geben.**

### Hintergrund

#### *Epidemiologie*

Das Prostatakarzinom stellt in Deutschland und in den USA die dritthäufigste Krebs-bedingte Todesursache bei Männern dar (1-2). Auch die Inzidenz hat in den letzten Jahrzehnten zugenommen, was zu einem großen Teil dem weit verbreiteten Einsatz des prostataspezifischen Antigens (PSA) in der Vorsorgeuntersuchung geschuldet ist. Der natürliche Verlauf der Erkrankung variiert jedoch erheblich. Bei einem Großteil der Patienten nimmt die Krankheit einen eher schleichenden Verlauf, wohingegen aggressive Tumorformen Morbidität und Tod bedingen. Das Verständnis dieser durchaus unterschiedlichen Krankheitsverläufe hat zu umfangreichen Diskussionen über die optimale Therapie geführt.

#### *Therapieformen*

Die besondere Herausforderung in der Therapie des Prostatakarzinoms besteht darin, die auf jeden Patienten individuell abgestimmte Therapieform zu finden. Dabei spielen sowohl PSA-Wert als auch Gleason-Score eine Rolle, um den natürlichen Verlauf der Erkrankung einschätzen zu können. Die Entscheidung wird außerdem durch patientenspezifische Faktoren wie Komorbiditäten und Lebenserwartung, aber auch Auswirkungen der Therapie auf Harnkontinenz, Darmfunktion und Sexualleben beeinflusst.

Die Therapieoptionen für Patienten mit einem auf die Prostata begrenzten Tumor reichen von der radikalen Prostatovesikulektomie (RP) über die externe kurative Strahlentherapie (EBRT), die permanente oder temporäre Brachytherapie bis zur antihormonellen Therapie, Kombinationen oben genannter Therapien, active surveillance oder "watchful waiting".

Verglichen mit der "watchful waiting" Strategie konnte in randomisierten Studien ein Vorteil für die RP bezüglich des Risikos der Entstehung von Fernmetastasen und des Tumorbedingten Todes gezeigt werden (3).

Die radikale Prostatovesikulektomie beinhaltet die vollständige Entfernung der Prostata mitsamt der Prostatakapsel und der Samenblasen. Patienten mit einer Lebenserwartung über 10 Jahren und einem auf die Prostata begrenzten Tumor sind für diese Therapie am besten geeignet. Innerhalb von 6 Wochen nach der Operation sollte der PSA-Wert in den nicht messbaren Bereich abgefallen sein. Bei bis zu einem Drittel der Patienten findet sich jedoch im Zeitraum von 10 Jahren nach RP ein biochemischer Progress. Dieser spiegelt entweder das Vorhandensein von residuellem Tumorgewebe, von Fernmetastasen oder beidem wider. Ein biochemischer Progress geht mit einem höheren Risiko für Therapieversagen und letztlich auch Tod infolge des Prostatakarzinoms einher.

Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für einen Rückfall nach radikaler Prostatovesikulektomie einhergehen, sind: präoperativ hoher PSA-Wert ( $> 10$  ng/ml), kurze PSA-Verdopplungszeit (PSADT), hoher Gleason-Score ( $> 7$ ), extrakapsuläre Ausbreitung, Samenblaseninvasion, positive Schnittränder und Lymphknotenbeteiligung (4-9).

Die konventionelle Strategie für Patienten mit einem hohen Rückfallrisiko nach OP ist die PSA-basierte Nachsorge. Sobald ein biochemisches oder klinisches Rezidiv vorliegt, schließt sich eine Salvagetherapie an. Darunter wird sowohl die antihormonelle als auch die Chemo- und die Strahlentherapie verstanden, die bei Patienten mit einer PSA-Werterhöhung innerhalb von 6 Wochen postoperativ zum Einsatz kommt. Von den genannten Optionen ist derzeit die Strahlentherapie die einzige kurative. In retrospektiven Studien zeigte sich eine auf Dauer stabile Krankheitskontrolle bei bis zu 50% der Patienten, die nach einem Rückfall behandelt wurden (10-16).

#### *Adjuvante Strahlentherapie*

Die adjuvante Strahlentherapie kommt nach RP bei Patienten mit hohem Risikoprofil (Kapselüberschreitendes Wachstum, Samenblaseninfiltration, positive Schnittränder) zur Anwendung, um ein Tumorrezidiv zu verhindern. "Adjuvant" meint die Therapie bei Patienten mit einem PSA unterhalb der Nachweisgrenze ohne bekanntes Rezidiv, jedoch mit hohem Risiko von mikroskopisch vorhandenem Resttumorgewebe. Der Einsatz der adjuvanten Strahlentherapie wird indes nicht unkritisch bewertet: die Studienlage hinsichtlich des tumor- und metastasenfreien Überlebens und der Gesamtmortalität ist uneinheitlich. Längst nicht alle PSA-Anstiege führen zu klinisch bedeutsamen Rezidiven bzw. tun dies erst nach langer Zeit. Für einige Patienten, die der Hochrisiko-Gruppe angehören, stellt die adjuvante Strahlentherapie daher eine Übertherapie dar. Ähnliches gilt für ein erhöhtes Risiko für Fernmetastasen: Die Bestrahlung des periprostatatischen Gewebes birgt ein breites Nebenwirkungsprofil ohne ersichtlichen Nutzen. Insbesondere in der postoperativen Situation nach radikaler Prostatovesikulektomie müssen Harnröhrenstrikturen, Harninkontinenz und erektile Dysfunktion als toxische Nebenwirkungen der Strahlentherapie beachtet werden (17). Eine sorgfältig durchgeführte Surveillance mit möglichst früh einsetzender Salvage-Therapie kann möglicherweise eine ähnliche Effektivität wie die adjuvante Strahlentherapie bieten (12, 13, 16, 18, 19).

#### **Fragestellung**

Ob Patienten nach radikaler Prostatovesikulektomie von der adjuvanten Strahlentherapie profitieren, wird seit langem kontrovers diskutiert. Wie stark profitiert der Patient tatsächlich? Und wenn ja, "nur" hinsichtlich der Lokalrezidivrate oder auch systemisch, etwa in der Reduzierung des tumorspezifischen oder metastasenfreien Überlebens? Nicht zu unterschätzen sind die Auswirkungen der Entscheidung pro oder contra adjuvante Strahlentherapie auf die Nebenwirkungen, die der Patient im weiteren Krankheitsverlauf erleidet.

## Methoden

Der Artikel baut auf Analysen dreier prospektiv-randomisierter Studien auf. Im einzelnen waren dies die Studien der ARO (Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie), der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) und der SWOG (Southwest Oncology Group). Sie vergleichen Patienten, die nach radikaler Prostatovesikulektomie eine adjuvante Strahlentherapie erhielten, mit Patienten, die ausschließlich einer operativen Therapie zugeführt worden waren. Die Patienten wiesen alle ein lokal begrenztes (T1-4), nicht metastasiertes (N0 M0) Prostatakarzinom auf und wurden radikal prostatovesikulektomiert. Nur adjuvante Strahlentherapien mit einer Strahlendosis von mindestens 60 Gray (Tagesfraktionen von 1,8-2,0 Gray) fanden Berücksichtigung. Der Follow-up-Zeitraum betrug 5 Jahre für die beiden ersteren bzw. 10 Jahre für die SWOG-Studie.

## Ergebnisse zum Patienten-Outcome

### *Gesamtüberleben*

Von den eingeschlossenen Patienten starben 300 (17,3%) an unterschiedlichen Todesursachen. Während sich nach 5 Jahren für die adjuvante Strahlentherapie noch kein statistisch signifikant besseres Gesamtüberleben zeigen ließ ( $p=0,95$ ), war dies nach 10 Jahren mit einer Risikodifferenz von 11% der Fall. Das bedeutet, dass von 10 Männern, die aufgrund eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms einer adjuvanten Radiatio zugeführt wurden, eine Person weniger (an welcher Todesursache auch immer) verstarb (20).

### *Tumorspezifisches Überleben*

Das tumorspezifische Überleben wurde nur in der EORTC-Studie erhoben und zeigte dort nach 5 Jahren keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen (21).

### *Rezidiv- und metastasenfreies Überleben*

Von den erkrankten Männern in EORTC- und SWOG-Studie entwickelten 154 ein Lokalrezidiv (11,2%). Sowohl nach 5 (EORTC  $p<0,001$ ) als auch nach 10 Jahren (SWOG  $p<0,001$ ) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die adjuvante Strahlentherapie. In Zahlen ausgedrückt bedeutet dies, dass für 10 bzw. 8 Patienten, die einer adjuvanten Radiatio zugeführt wurden, ein Tumorrezidiv weniger auftrat (21, 22).

In allen drei Studien wurde zumindest in Teilpopulationen das metastasenfreie Überleben der Prostatakarzinom-Patienten ermittelt. Insgesamt zeigten 29,5% der untersuchten Patienten im Krankheitsverlauf Fernmetastasen. Die adjuvante Strahlentherapie konnte hier nach 5 Jahren keine statistisch signifikante Besserung des metastasenfreien Überlebens bringen, während 10 Jahre nach adjuvanter Radiatio in der SWOG-Studie ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich des metastasenfreien Überlebens von Prostatakarzinom-Patienten zu erheben war ( $p<0,03$ ) (20, 22).

### *PSA-progressionsfreies Überleben*

Das progressionsfreie Überleben bezüglich eines PSA-Anstiegs war nach adjuvanter Strahlentherapie sowohl nach 5 ( $p<0,001$ ) als auch nach 10 Jahren ( $p<0,001$ ) statistisch signifikant besser als ohne Radiatio. Dies bedeutet, dass ein Patient weniger einen biochemischen Progress aufwies, wenn 7 bzw. 4 Patienten eine adjuvante

Strahlentherapie erhielten (20).

### **Zusammenfassung aufgetretener Nebenwirkungen**

In der SWOG-Studie wurde der Anteil der Patienten mit unspezifischen Nebenwirkungen im Therapiearm mit 24% angegeben, während dies im Beobachtungsarm nur 12% waren. Damit erlitt je 9 eingeschlossener Patienten ein Patient mehr Nebenwirkungen durch die postoperative Radiatio ( $p=0,001$ ) (22).

#### *Akuttoxizität*

In der EORTC- und der SWOG-Studie wurde über akute Nebenwirkungen (innerhalb von 90 Tagen) berichtet und zwischen gastrointestinalen und urogenitalen Störungen unterschieden. So wurden gastrointestinale Nebenwirkungen in der Strahlentherapie-Gruppe deutlich häufiger angegeben (47% vs. 5%, SWOG-Studie), eine Grad 3 Diarrhö wurde in der EORTC-Studie in ca. 5% der strahlentherapierten Patienten festgestellt. Auch die Häufigkeit von Grad 3 und 4 Pollakisurie sowie Dysurie war hier mit 4% bzw. 1% der Patienten recht gering (21, 22).

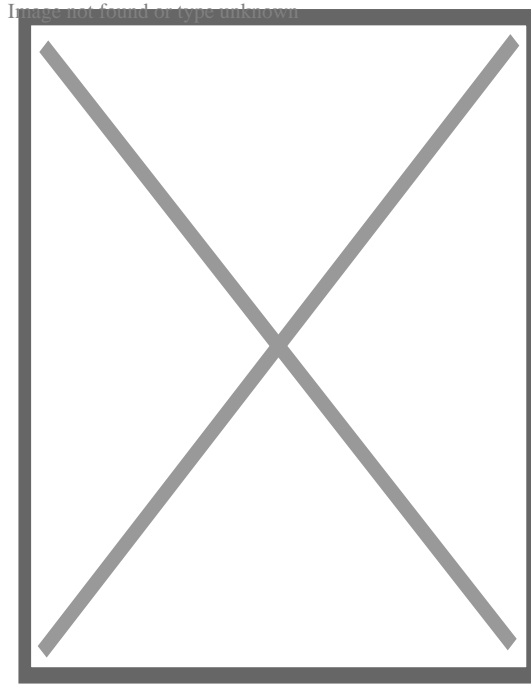
#### *Spättoxizität*

Gastrointestinale und urogenitale Grad 2 und 3 Spättoxizitäten (nach dem 90. postinterventionellen Tag) wurden in der EORTC-Studie statistisch signifikant häufiger nach Strahlentherapie festgestellt, Grad 4 Nebenwirkungen traten hier nicht auf (21).

Auf 34 Patienten, die in der SWOG-Studie einer adjuvanten Strahlentherapie zugeführt wurden, kam ein Patient mit postinterventioneller Proktitis oder Rektalblutung ( $p=0,01$ ), kein einziger Patient ohne Strahlentherapie entwickelte entsprechende Beschwerden. Ähnlich verhielt es sich mit Grad 2 urogenitalen Toxizitäten, die in der ARO-Studie im Therapiearm knapp 2% betrafen und damit nicht statistisch signifikant häufiger auftraten (22).

Das Auftreten urethraler Strikturen wurde in der ARO- und SWOG-Studie erhoben. Nach 10 Jahren zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten von Strikturen ohne (6%) und mit adjuvanter Strahlentherapie (10%), unter 13 strahlentherapierten Patienten entwickelte sich damit eine zusätzliche Harnröhrenstriktur ( $p=0,01$ ).

Sowohl die Rate an harninkontinenten Patienten als auch Männern mit erektiler Dysfunktion unterschied sich statistisch nicht signifikant (22, 23).



Tab. 1: Charakteristiken der eingeschlossenen Studien zur adjuvanten Strahlentherapie des Prostatakarzinoms. *ARO = Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie, EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer, PCA = Prostatakarzinom, PSA = Prostataspezifisches Antigen, RPE = radikale Prostatovesikulektomie, RT = adjuvante Strahlentherapie, RTOG = Radiation Therapy Oncology Group, SBI = Samenblaseninfiltration, SWOG = Southwest Oncology Group, WHO = World Health Organization.*

## Zusammenfassung

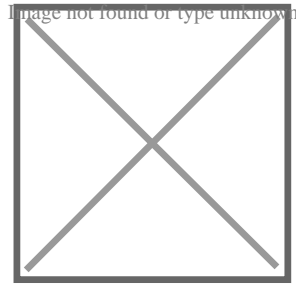
Während die adjuvante Strahlentherapie für das Gesamtüberleben erst nach 10 Jahren einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber der radikalen Prostatovesikulektomie zeigte, konnte eine günstige Beeinflussung des tumorspezifischen Überlebens bislang nicht nachgewiesen werden. Allerdings wurde dieser Endpunkt bislang auch nur in Studien mit einem kürzeren Follow-up untersucht.

Die entscheidende und naheliegende Frage, ob das PSA-progressionsfreie Überleben und die Lokalrezidivrate durch eine adjuvante Strahlentherapie verbessert werden können, kann in Zusammenschau der drei Studien positiv beantwortet werden. Bezogen auf die Entstehung eines Lokalrezidivs betrug der relative Unterschied 10% nach 5 Jahren und 14% nach 10 Jahren zugunsten der adjuvanten Strahlentherapie. In gleicher Weise verhielt sich das PSA-progressionsfreie Überleben.

Während gastrointestinale Nebenwirkungen und Urgency häufiger im adjuvanten Therapiearm auftraten, waren urogenitale Komplikationen wie Belastungsharninkontinenz oder erektile Dysfunktion nach radikaler Prostatovesikulektomie und adjuvanter Strahlentherapie nicht ausgeprägter als nach der Operation alleine.

Dagegen litten Patienten 10 Jahre nach adjuvanter Radiatio statistisch signifikant häufiger unter Urethrastrikturen.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die adjuvante Strahlentherapie nach radikaler Prostatovesikulektomie im Falle mindestens eines Risikofaktors wie Kapselinfiltration, Samenblaseninfiltration oder positiver Schnittrand, eine sinnvolle Behandlung des nicht metastasierten Prostatakarzinoms darstellt, was die Reduktion des Lokalrezidivrisikos angeht.



### **Eva Maria Lausenmeyer**

*Assistenzärztin*

Klinik und Poliklinik für Urologie der Universität Regensburg  
Caritas-Krankenhaus St. Josef  
Landshuterstraße 65  
93053 Regensburg

### **Abstract**

*E.-M. Lausenmeyer<sup>1</sup>, W. Otto<sup>1,2</sup>. <sup>1</sup>Caritas-Krankenhaus St. Josef, Klinik für Urologie der Universität Regensburg, <sup>2</sup>Überörtliche Gemeinschaftspraxis für Urologie, Neutraubling/Abensberg*

The therapeutic management of prostate cancer is controversial, also due to its heterogenous natural history. At present there are multiple different options of therapy, including radical prostatectomy (RP) and external beam therapy. Whether or not adjuvant radiotherapy after performed RP can help to improve the outcome for patients with localized prostate cancer at high risk of clinical and biochemical progression was examined in three retrospective studies. As a conclusion, both PSA-progression free survival and development of localized cancer recurrence were positively influenced by adjuvant radiotherapy, whereas patients in this group suffered more from side effects of this therapy.

**Keywords:** *Therapeutic management, radical prostatectomy, RP, external beam therapy, adjuvant radiotherapy*

### **Literaturhinweise:**

- (1) Jemal A et al. Cancer statistics 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010; 60(5):277-300.
- (2) Bundesamt, S. DESTATIS. 2012 (cited 2014; Available from: <https://http://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleMaennli>)
- (3) Bill-Axelson A et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011; 364(18):1708-17.
- (4) Epstein JI et al. Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol.* 1996; 20(3):286-92.
- (5) Han M et al. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2003; 169(2):517-23.
- (6) Kupelian P et al. External beam radiotherapy versus radical prostatectomy for clinical stage T1-2 prostate cancer: therapeutic implications of stratification by pretreatment PSA levels and biopsy Gleason scores. *Cancer J Sci Am.* 1997; 3(2):78-87.
- (7) Roehl KA et al. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol.* 2004; 172(3):910-4.
- (8) Swindle P et al. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol.* 2005; 174(3):903-7.
- (9) Kausik SJ et al. Prognostic significance of positive surgical margins in patients with extraprostatic carcinoma after radical prostatectomy. *Cancer* 2002; 95(6):1215-9.
- (10) Anscher MS, Clough R und Dodge R. Radiotherapy for a rising prostate-specific antigen after radical prostatectomy: the first 10 years. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 48(2):369-75.
- (11) Cadeddu JA et al. Long-term results of radiation therapy for prostate cancer recurrence following radical prostatectomy. *J Urol.* 1998; 159(1):173-7; discussion 177-8.
- (12) Cheung R et al. Outcome of salvage radiotherapy for biochemical failure after radical prostatectomy with or without hormonal therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 63(1):134-40.
- (13) Duchesne GM et al. Outcome, morbidity, and prognostic factors in post-prostatectomy radiotherapy: an Australian multicenter study. *Urology* 2003; 61(1):179-83.
- (14) Pazona JF et al. Salvage radiation therapy for prostate specific antigen progression following radical prostatectomy: 10-year outcome estimates. *J Urol.* 2005; 174(4 Pt 1):1282-6.
- (15) Pisansky TM et al. Radiotherapy for isolated serum prostate specific antigen elevation after prostatectomy for prostate cancer. *J Urol.* 2000; 163(3):845-50.
- (16) Stephenson AJ et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA* 2004; 291(11):1325-32.
- (17) Hu JC et al. The effect of postprostatectomy external beam radiotherapy on quality of life: results from the Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor. *Cancer* 2006; 107(2):281-8.
- (18) Nudell DM et al. Radiotherapy after radical prostatectomy: treatment outcomes and failure patterns. *Urology* 1999; 54(6):1049-57.
- (19) Maier J et al. Salvage radiation for a rising PSA following radical prostatectomy. *Urol Oncol.* 2004; 22(1):50-6.
- (20) Daly T, Hickey BE, Lehman M et al. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 7(12):CD007234.
- (21) Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppell H et al. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25:4178-86.
- (22) Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer. *JAMA* 2006; 296(19):2329-35.
- (23) Wiegel T, Bottke D, Steiner U et al. 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/AOU AP 09/95. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27(18):2924-30.