

Prognose von sehr jungen Patientinnen mit Mammakarzinom

René Baumann¹ · Jürgen Dunst¹

Online publiziert: 17. August 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Hintergrund Sehr junges Alter (nach allgemeiner Definition 35–40 Jahre) ist wohl infolge besonders aggressiver Tumoren (rezeptornegativ, Her-2neu-positiv, triple-negativ, G3; [6]) mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Außerdem scheint sehr junges Alter per se ein erhöhtes Risiko zu bergen. In retrospektiven Analysen und auch in prospektiven Studien wurde vor allem ein hohes Risiko für lokoregionale Rezidive nach brusterhaltender Therapie (BET) gefunden [3, 4]. Beispielsweise war in den Studien der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) das Risiko für intramammäre Rezidive nach BET um den Faktor 2,8 gegenüber postmenopausalen Patientinnen erhöht [2, 8]. Neuere Daten zeigen jedoch, dass die Überlebensrate trotz der erhöhten In-Brust-Rezidivrate nicht schlechter ist [5]. Dennoch wählen viele sehr junge Patientinnen primär eine Mastektomie, um das psychologische Trauma eines Rezidivs zu vermeiden [9].

Patienten Die Analyse basiert auf Daten des niederländischen Krebsregisters und beinhaltet 1000 Patientinnen mit unilateralem Mammakarzinom (MC), die jünger als 35 Jahre und von 2003–2008 behandelt wurden [1]. Das mediane Alter war 31 Jahre, die jüngste Patientin 20 Jahre alt. Das Kollektiv entspricht 2 % der MC-Patientinnen in den Niederlanden. Die Subtypisierung des Tumors bezüglich Estrogen-(ER-) und Progesteron-(PR-)Rezeptor- und Her-2neu-

Status war bei 59 % komplett vorhanden. Untersucht wurde die Entwicklung der Rezidivraten im Zeitraum 2003–2008 unter Einfluss der Tumorbiologie. Eine Mastektomie war bei 55 % der Patientinnen durchgeführt worden, 45 % waren brusterhaltend behandelt worden. Insgesamt erhielten 63 % der Patientinnen eine Strahlentherapie; bei brusterhaltender Therapie war diese obligatorisch.

Ergebnisse Die Rezidivrate sank im Zeitraum 2003–2008 etwa um die Hälfte. Das betraf sowohl lokale Rezidive, deren Frequenz bei Behandlung in den Jahren 2003–2004 noch 4,2 % betrug und auf 2,2 % in den Behandlungsjahren 2007–2008 sank. Auch die regionalen Rezidive sanken von 4,9 % auf 2 %, die Fernmetastasenfrequenz von 17,4 % auf 8,5 %. Bei hormonrezeptorpositiven Tumoren betrug die Lokalrezidivrate im gesamten Zeitraum unabhängig vom Her-2neu-Status 1 % bei hormonrezeptornegativen/Her-2neu-positiven bzw. triple-negativen Tumoren 5,4 bzw. 3,4 %. Die Lokalrezidivrate betrug 3,2 % nach BET und 3,8 % nach Mastektomie.

Schlussfolgerung der Autoren Die Lokalrezidivraten sind insgesamt niedrig, aber vom Subtyp abhängig.

Kommentar

Die Arbeit enthält aus unserer Sicht zwei wichtige Botschaften:

1. Die Lokalrezidivraten bei sehr jungen Patientinnen sind heute insgesamt deutlich niedriger als früher und liegen in Größenordnungen, wie sie auch in anderen Altersgruppen beobachtet werden. Eine bedeutende Rolle spielt wahrscheinlich die intensiviertere adjuvante Thera-

Originalpublikation Aalders KC, Postma EL, Strobbe LJ et al (2016) Contemporary locoregional recurrence rates in young patients with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 34:2107–2114

✉ Dr. med René Baumann
Rene.Baumann@uksh.de

¹ Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Feldstr. 21, 24105 Kiel, Deutschland

- pie bei Her-2neu-positiven Tumoren. Trastuzumab wurde im Jahr 2000 in der EU für die Behandlung von metastasiertem Her-2neu-positivem Brustkrebs und 2006 für die adjuvante Therapie zugelassen. Es senkt nicht nur die Rate an Fernmetastasen, sondern auch die lokoregionalen Rezidive [7]. Dies erklärt die verringerten Lokalrezidivraten im hier analysierten Zeitraum. Eine optimale Systemtherapie ist also auch hier ein guter Verbündeter der Strahlentherapie.
2. Auch in dieser Altersgruppe besteht heutzutage kein Vorteil für die Mastektomie mehr. Man kann also auch sehr jungen Patientinnen guten Gewissens eine brusterhaltende Therapie empfehlen.

Fazit

In derselben Ausgabe des *Journal of Clinical Oncology* publizierten die Herausgeber einen Kommentar zu der hier besprochenen Arbeit unter dem Titel „A rosier picture for young women with breast cancer“ [9]. Der Titel bringt es auf den Punkt: Man darf nicht zu optimistisch sein, aber junges Alter ist per se auch kein Grund für übertriebenen Pessimismus.

René Baumann und Jürgen Dunst, Kiel

Interessenkonflikt R. Baumann und J. Dunst geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Aalders KC, Postma EL, Strobbe LJ et al (2016) Contemporary locoregional recurrence rates in young patients with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 34:2107–2114
2. de Bock GH, van der Hage JA, Putter H et al (2006) Isolated locoregional recurrence of breast cancer is more common in young patients and following breast conserving therapy: Long-term results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer studies. *Eur J Cancer* 42:351–356
3. Elkhuizen PH, van de Vijver Hermans MJJ et al (1998) Local recurrence after breast-conserving therapy for invasive breast cancer: High incidence in young patients and association with poor survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40:859–867
4. Gnerlich JL, Deshpande AD, Jeffe DB et al (2009) Elevated breast cancer mortality in women younger than age 40 years compared with older women is attributed to poorer survival in early-stage disease. *J Am Coll Surg* 208:341–347
5. Mahmood U, Morris C, Neuner G et al (2012) Similar survival with breast conservation therapy or mastectomy in the management of young women with early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83:1387–1393
6. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF et al (1994) Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 12:888–894
7. Perez EA, Romond EH, Suman VJ et al (2014) Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of over all survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol* 32:3744–3752
8. Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL et al (2001) Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: Pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol* 19:1688–1697
9. Warner E (2016) A rosier picture for young women with breast cancer. *J Clin Oncol* 34:2079–2081

Rauchen vor und nach der Brustkrebsdiagnose

Erhöhung der Letalität an Brustkrebs

Clemens Seidel¹ · Rolf-Dieter Kortmann¹

Online publiziert: 16. August 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Ziel der Studie Durch das Rauchen von Zigaretten erhöht sich insgesamt die Mortalität. In der Studie soll geklärt werden, ob es auch die Prognose von Brustkrebspatientinnen verschlechtert.

Methode Die Autoren untersuchten die Assoziation von Nikotinabusus, vor und nach einer Brustkrebsdiagnose, mit der Letalität in der Collaborative Breast Cancer and Women's Longevity Study, einer populationsbasierten prospektiven Beobachtungsstudie, die in Wisconsin, New Hampshire und Massachusetts durchgeführt wurde. Insgesamt 20.691 Frauen im Alter von 20–79 Jahren, und einer zwischen 1988–2008 gestellten Diagnose von lokalem oder regionalem Brustkrebs, nahmen an der Studie teil. Eine Subgruppe von 4562 dieser Frauen konnte 6 Jahre (Median) nach der Diagnose nochmals kontaktiert werden. Hierbei wurden relative Risiken (HR) mit 95 %-Konfidenzintervallen (95 % KI) und auch der Rauchstatus für Tod durch Brustkrebs, durch Krebs der Atemwege (Lunge, Kopf-Hals-Tumoren) und durch andere Tumorerkrankungen ermittelt. Auch die HR für Atemwegs- und kardiovaskuläre Erkrankungen wurde ausfindig gemacht.

Ergebnisse Während einer medianen Beobachtungszeit von 12 Jahren starben in dem untersuchten Kollektiv insgesamt 6778 Frauen, 2894 hiervon an Brustkrebs. Patientinnen, die 1 Jahr vor der Brustkrebsdiagnose rauchten, hatten, im Vergleich zu Patientinnen ohne Nikotinanamnese, eine höhere Wahrscheinlichkeit an ihrem Karzinom zu sterben (HR 1,25; 95 % KI: 1,13–1,37), sowie für den Tod durch Atemwegstumoren (HR 14,48; 95 % KI: 9,89–21,21) und auch für andere Atemwegs- (HR 6,02; 95 % KI: 4,55–7,97) und kardiovaskulären Erkrankungen (HR 2,08; 95 % KI: 1,80–2,41). Die 10 % der Frauen, die auch nach Brustkrebsdiagnose weiterhin rauchten, starben mit höherer Wahrscheinlichkeit an Brustkrebs als Patientinnen, die niemals geraucht haben (HR 1,72; 95 % KI: 1,13–2,60). Im Vergleich zu Patientinnen, die nach der Brustkrebsdiagnose weiterhin rauchten, sank nach Rauchstopp die Letalität durch Brustkrebs (HR 0,67; 95 % KI: 0,38–1,19) und Atemwegstumoren deutlich (HR 0,39; 95 % KI: 0,16–0,95).

Schlussfolgerung der Autoren Fortgesetztes Rauchen nach Diagnose eines Mammakarzinoms erhöht die Letalität für Brustkrebs und andere Tumorarten.

Originalpublikation Passarelli MN, Newcomb PA, Hampton JM, Trentham-Dietz A, Titus LJ, Egan KM, Baron JA, Willett WC (2016) Cigarette smoking before and after breast cancer diagnosis: mortality from breast cancer and smoking-related diseases. *J Clin Oncol* 34(12):1315–1322. doi:[10.1200/JCO.2015.63.9328](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.9328)

✉ Dr. med. Clemens Seidel
clemens.seidel@medizin.uni-leipzig.de

¹ Univ.-Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Stephanstraße 9a, 04105 Leipzig, Deutschland

Kommentar

Rauchen ist ungesund. Fortgesetztes Rauchen hat, auch nach einer Tumordiagnose, einen negativen Einfluss auf die Prognose dieser Tumorerkrankungen (diskutiert in [1]). In der vorliegenden großen, prospektiven Langzeitbeobachtungsstudie wird diese Aussage für Patientinnen mit Brustkrebs konkretisiert. Passarelli et al. fanden bei Patientinnen, die vor der Brustkrebsdiagnose rauchten, ein um 25 % höheres relatives Risiko daran zu versterben, im Vergleich

zu Nichtraucherinnen. Patientinnen, die nach der Tumordiagnose das Rauchen einstellen konnten, hatten insgesamt ein um 9 % geringeres relatives Sterberisiko. Hier eingeschlossen war eine 33 %ige Reduktion des relativen Risikos für Tod durch Brustkrebs (grenzwertig, nicht signifikant), eine 60 %ige Reduktion bei Karzinomen der Atemwege und eine 20 %ige Reduktion bei kardiovaskulären Ereignissen. Der Umstand verringerter Letalität durch beendeten Nikotinabusus ist für alle behandelnden Onkologen relevant. Auf Basis der vorliegenden Studie können Patientinnen evidenzbasiert ermutigt werden, das Rauchen aufzugeben, bzw. nicht auch noch zu beginnen. Die Erstdiagnose von Brustkrebs rechtfertigt also keinesfalls den Verzicht auf Präventionsmaßnahmen. Für Radioonkologen ist zudem die Wechselwirkung von Nikotinabusus und strahlentherapeutischen Nebenwirkungen interessant. Das Risiko für ischämische Herzerkrankungen ist, vor allem nach linksseitiger Bestrahlung aufgrund eines Mammakarzinoms, bekannt [2–4]. Es erhöht sich bei Nikotinabusus [2]. Insofern erscheint es doppelt wichtig, gerade bei Raucherinnen, auf eine sorgfältige Herzschonung zu achten. Eine Dosisreduzierung in anderen Normalgeweben wie Lunge, Brust der Gegenseite und Ösophagus erscheint ebenfalls sinnvoll, um das Risiko für strahleninduzierte Sekundärmalignome zu minimieren [5–8]. Auch hier gilt die Kombination aus Nikotinabusus und Strahlentherapie als besonders risikobehaftet [5, 7].

Fazit

- Insgesamt können Patientinnen mit Brustkrebs durch Änderung ihres Lebensstils ihr Sterblichkeitsrisiko für verschiedene Krebs- und kardiorespiratorische Erkrankungen senken.
- Die Diagnose von Brustkrebs rechtfertigt also keinesfalls eine Vernachlässigung der Prävention.
- Auch den Radioonkologen muss die unter Umständen deletäre Interaktion von Nikotinabusus und Strahlenfolgen jederzeit bewusst sein.

Clemens Seidel und Rolf-Dieter Kortmann, Leipzig

Interessenkonflikt C. Seidel und R.-D. Kortmann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Sitas F, Weber MF, Egger S et al (2014) Smoking cessation after cancer. *J Clin Oncol* 32:3593–3595
2. Correa CR, Litt HI, Hwang W-T, Ferrari VA, Solin LJ, Harris EE (2007) Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 25:3031–3037
3. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D et al (2013) Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 368:987–998
4. Nilsson G, Holmberg L, Garmo H, Duvernoy O, Sjögren I, Lagerqvist B et al (2012) Distribution of coronary artery stenosis after radiation for breast cancer. *J Clin Oncol* 30:380–386
5. Grantzau T, Thomsen MS, Væth M, Overgaard J (2014) Risk of second primary lung cancer in women after radiotherapy for breast cancer. *Radiother Oncol* 111(3):366–373
6. Berrington de Gonzalez A, Curtis RE, Gilbert E, Berg CD, Smith SA, Stovall M et al (2010) Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries. *Br J Cancer* 102(1):220–226
7. Morton LM, Gilbert ES, Hall P, Andersson M, Joensuu H, Vaalavirta L et al (2012) Risk of treatment related esophageal cancer among breast cancer survivors. *Ann Oncol* 23(12):3081–3091
8. Stovall M, Smith SA, Langholz BM, Boice JD Jr, Shore RE, Andersson M et al (2008) Women's Environmental, Cancer, and Radiation Epidemiology Study Collaborative Group. Dose to the contralateral breast from radiotherapy and risk of second primary breast cancer in the WECARE study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72(4):1021–1030

Salvage-Radiotherapie mit oder ohne Kurzzeit-Antihormonbehandlung beim PSA-Rezidiv

R. M. Hermann¹ · H. Christiansen²

Online publiziert: 16. August 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Hintergrund und Fragestellung Die einzige kurative Therapie für Patienten mit einem PSA-Rezidiv (prostata-spezifisches Antigen) nach radikaler Prostatektomie besteht in der sog. Salvage-Radiotherapie (RT). Allerdings erleiden bis zu 75 % der Patienten nach RT einen erneuten biochemischen oder klinischen Rückfall innerhalb von 5 Jahren. Risikofaktoren für ein Therapieversagen sind ein früher Wiederanstieg der PSA-Werte, eine kurze PSA-Verdopplungszeit, ein hoher PSA-Wert bei der Einleitung der RT, ein Gleason-Score >7 und pT3b. In der Primärsituation ohne Prostatektomie kann durch eine simultan zur RT durchgeführte antihormonelle Therapie (AHT) eine deutliche Verbesserung der Therapieergebnisse in mittleren und hohen Risikogruppen erreicht werden. Retrospektive Serien legen einen ähnlichen Kombinationseffekt auch bei der Salvage-RT nahe. Die vorliegende GETUG-AFU 16 ist die erste Studie, die prospektiv den Stellenwert der Kombination der Salvage-RT mit einer Kurzzeit-AHT beim biochemischen Rezidiv prüft.

Studienziel und -design Ziel der prospektiv randomisierten Studie war der Nachweis, dass eine Kurzzeit-AHT das biochemische oder klinische progressionsfreie Überleben

nach 5 Jahren um 15 % verbessern kann. Einschlusskriterien waren Patienten nach Prostatektomie bei einem Adenokarzinom pT2–4a (Blasenhalsinfiltration) und pN0/cN0, deren PSA-Wert nach der Operation für mindestens 6 Monate auf <0,1 ng/ml abgefallen und anschließend in 2 konsekutiven Messungen wieder auf Werte zwischen 0,2–2 ng/ml angestiegen war. Klinische Hinweise auf ein Rezidiv durften nicht vorliegen; Schnittbildgebung oder Skelettszintigraphie zum Staging waren nicht vorgesehen. Weiterhin mussten sich die Patienten in einem guten Allgemeinzustand mit einer Lebenserwartung >10 Jahre befinden. Um eine gleichmäßige Aufteilung der Risikofaktoren zwischen den Studienarmen zu gewährleisten, wurde nach Studienzentrum, Bestrahlungstechnik (dreidimensional [3D] vs. intensitätsmodulierte Strahlentherapie [IMRT]) und Prognose stratifiziert („low risk“ [Gleason-Score <8, R1, kein Samenblasenbefall und PSA-Verdoppelungszeit >6 Monate bei Rezidivdiagnose] vs. „high risk“). Alle Patienten wurden normofraktioniert mit 66 Gy bestrahlt, entweder mit 3D- oder IMRT-Technik. Das Zielvolumen umschloss das ehemalige Prostatabett. Nur bei pT3b wurden auch die Samenblasenregionen bis 50 Gy mitbestrahlt. Die pelvinen Lymphabflüsse wurden in 16 % bis 46 Gy bestrahlt, und zwar bei Patienten, die primär bei der Prostatektomie nicht pelvin lymphadenektomiert wurden und ein Befallsrisiko >15 % nach Partin hatten. Die meisten Patienten (96 %) wurden 3D-konformal behandelt. Im experimentellen Arm erhielten die Patienten am 1. Bestrahlungstag und nach 3 Monaten jeweils ein 3-Monats-Depot eines GnRH-Agonisten (Gonadotropin releasing hormone) appliziert. Im Rahmen der Nachsorge wurde während der ersten 5 Jahre neben einer klinischen Untersuchung der PSA-Wert alle 6 Monate und später jährlich gemessen. Als biochemisches Rezidiv galten ein PSA-Anstieg über den Nadir +0,5 ng/ml, der nach 2 Monaten durch eine weitere Mes-

Originalpublikation Carrie C, Hasbini A, de Laroche G et al (2016) Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17(6):747–756

✉ Priv.-Doz. Dr. med. R. M. Hermann
hermann@strahlentherapie-westerstede.com

¹ Zentrum für Strahlentherapie und Radioonkologie,
Mozartstr. 30, 26655 Westerstede, Deutschland

² Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie,
Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

sung bestätigt wurde, oder ein klinisch fassbarer Rückfall. Die Behandlung eines weiteren Rezidivs nach Salvage-RT war nicht Bestandteil des Studienprotokolls. Die Lebensqualität wurde 1 Jahr und 5 Jahre nach der Behandlung mit den standardisierten Fragebögen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer EORTC QLQ-C30, QLQ-PR25 und IADL (Instrumental Activities of Daily Living) gemessen. Primärer Studienendpunkt war das (biochemische und klinische) progressionsfreie Überleben, sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, die Zeit zwischen Randomisation und PSA-Nadir, akute und späte Toxizität (nach Common Toxicity Criteria, CTC) sowie Veränderungen der Lebensqualität.

Ergebnisse Zwischen Oktober 2006 und März 2010 wurden 743 Patienten in 43 französischen Zentren eingeschlossen: 373 in den Kontrollarm und 369 in den Kombinationsarm mit AHT. Die Risikofaktoren waren zwischen beiden Gruppen gleichmäßig verteilt. Bei Studieneinschluss lag bei 94 % der Patienten der PSA-Wert <1 ng/ml, bei 80 % unter 0,5 ng/ml. Über 50 % waren initial wegen eines pT2c/pT3a-Karzinoms operiert worden, bei ca. 50 % war dabei eine R1-Situation histologisch beschrieben worden. Fast 75 % zeigten einen langsamen PSA-Anstieg mit einer Verdopplungszeit von >6 Monaten. Die Zeit zwischen Operation und Rezidivdiagnose betrug in beiden Armen etwa 30 Monate. Nach einer mittleren Nachbeobachtung von ca. 5 Jahren war durch die AHT das progressionsfreie Überleben nach 5 Jahren von 62 % auf 80 % signifikant gesteigert worden ($p < 0,0001$), wobei in beiden Gruppen überwiegend lokale Progression auftraten (84 % vs. 80 %). Dieser Unterschied hatte sich aber noch nicht auf das Gesamtüberleben ausgewirkt: Das mediane Überleben betrug in beiden Gruppen 58 Monate, die 5-Jahres-Überlebensrate 95 % vs. 96 % (nicht signifikant). Eine tumorbedingte Todesursache wurde bei 2 % vs. 1 % der Patienten dokumentiert. Die mittlere Dauer von der Randomisation bis zum PSA-Nadir wurde durch die AHT von 9,4 Monaten signifikant auf 3 Monate verkürzt. Prädiktiv für einen Progress waren in der multivariaten Analyse der PSA-Wert bei Einleitung der RT ($>0,5$ ng/ml verdoppelte das Risiko in beiden Gruppen), ein R1-Status, die PSA-Verdopplungszeit und ein Samenblasenbefall. Interessanterweise erhöhte die AHT in der Subgruppenanalyse die Progressionsfreiheit sowohl bei Patienten mit „Low-risk“-Erkrankung (von 75 % in der Kontrolle auf 87 %) als auch bei jenen mit „High-risk“-Erkrankung (von 58 % auf 77 %). Von der AHT profitierten alle Patienten unabhängig von der PSA-Verdopplungszeit, von PSA-Wert vor Einleitung der RT, oder vom Alter. Erwartungsgemäß litten die Patienten akut während der AHT unter Hitzewallungen (Grad 1/2: 45 %, Grad 3: 1 %) und Schwitzen (Grad 1/2: 13 %). Bei 6 % wurde eine Hypertension neu diagnostiziert (im Vergleich zu <1 % in der Kontrollgrup-

pe). Nur 1 % der Patienten entwickelte eine Gynäkomastie. Die AHT erhöhte weder die akute noch die späte Toxizität im urogenitalen oder gastrointestinalen Bereich. Sogar die sexuellen Störungen waren in beiden Armen vergleichbar: Grad 1–4 25 % vs. 28 %, Grad 3/4 5 % vs. 8 %. Die globale Lebensqualität in der Kontrolle vs. AHT war nach 1 Jahr bei 56 % (48 %) und nach 5 Jahren bei 50 % (51 %) stabil, verbessert bei 19 % (17 %) und 20 % (18 %), verschlechtert bei 26 % (35 %) und 30 % (31 %). Sexuell aktiv waren bei Einschluss in die Studie in der Kontrollgruppe im Vergleich zur AHT 51 % (46 %), nach 1 Jahr noch 48 % (30 %) und nach 5 Jahren 52 % (46 %). Statistische Unterschiede ergaben sich dabei nicht, doch muss insbesondere bei der längeren Nachbeobachtung eine niedrige Antwortrate teilweise nur von 25 % der Kollektive berücksichtigt werden.

Schlussfolgerungen der Autoren Die Kombination von Salvage-RT mit Kurzzeit-AHT verbessert das progressionsfreie Überleben signifikant und verzögert damit die Einleitung einer aggressiveren Therapie. Eine Beurteilung des Effekts auf das Gesamtüberleben setzt eine längere Nachbeobachtung voraus. In Zusammenschau mit den Zwischenergebnissen der RTOG-Studie 9601 ist die Kombinations-therapie beim PSA-Rezidiv eine sinnvolle Option.

Kommentar

Da das progressionsfreie Überleben nach 5 Jahren durch die Kombination von RT mit einer Kurzzeit-AHT tatsächlich um über 15 % gesteigert wurde, können die Ergebnisse als statistisch abgesichert eingestuft werden. Dieses Ergebnis passt in das Bild der Erhöhung der Effektivität der RT durch die AHT in der konservativen Therapie des Prostatakarzinoms, welche in vielen randomisierten Studien eindrucksvoll nachgewiesen werden konnte [1]. Letztlich wäre auch nicht verständlich, warum sich Tumorzellen, die nach einer Operation im Körper des Patienten verblieben sind, biologisch anders verhalten sollten als Tumorzellen bei Patienten, die zuvor keiner Prostatektomie unterzogen wurden. Allerdings ist der molekularbiologische Mechanismus dieser klinisch eindeutigen „Radiosensibilisierung“ noch weitgehend unverstanden [2].

In der bislang nur als Abstracts publizierten RTOG 9601 wurde ebenfalls die Effektivität einer Kombination von RT (64,8 Gy) mit AHT in der Salvage-Situation geprüft [3]. Allerdings wurde in dieser Studie eine Langzeit-AHT über 2 Jahre mit Bicalutamid 150 mg während und nach der RT eingesetzt. Das Patientenkollektiv unterschied sich von der GETUG-AFU 16 insofern, als dass in der RTOG-Studie auch Patienten mit inadäquatem PSA-Abfall nach Prostatektomie eingeschlossen wurden; ein postoperatives Erreichen eines „Nullwerts“ war also nicht zwingend. Zu-

dem erfolgte die Randomisation bei PSA-Werten bis zu 4 ng/ml. Insgesamt wurden 761 Patienten eingeschlossen, von denen 88 % postoperativ einen PSA-Nadir <0,5 ng/ml erreicht hatten. Mit PSA-Werten zwischen 1,6 und 4 ng/ml wurden 15 % behandelt. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 12,6 Jahren war das 10-Jahres-Gesamtüberleben durch die AHT von 78 % auf 82 % signifikant gesteigert. Dieses war auf eine langfristig höhere Tumorkontrolle zurückzuführen: In 12 Jahren starben 2,3 % der Patienten mit AHT vs. 7,5 % ohne AHT am Prostatakarzinom ($p < 0,001$). In dieser Zeit entwickelten 14 % mit AHT vs. 23 % ohne AHT Metastasen ($p < 0,001$). Auch in dieser Studie fand sich keine Steigerung der radiogenen Toxizität. Allerdings entwickelten 70 % der Patienten innerhalb der 2 Jahre 150 mg Bicalutamid eine Gynäkomastie.

Andere randomisierte Studien prüften den Stellenwert einer AHT in vergleichbaren klinischen Situationen, haben aber entweder noch keine Ergebnisse publiziert oder rekrutieren noch: Die EORTC 22043-30041 war zwar initial nur für die Adjuvanz bei pT2R1 oder pT3R0/1 mit einem PSA-Abfall nach Operation $\leq 0,2$ ng/ml ausgelegt [4]. Bei schlechter Rekrutierung wurde sie jedoch auch für „Early-Salvage“-Patienten (PSA $\geq 0,4$ ng/ml) geöffnet und konnte dann ihr Rekrutierungsziel erreichen [5]. Das Prostatabett wurde zwischen 64 und 74 Gy behandelt. Auch diese Studie prüft den Stellenwert von 6-monatiger AHT (GnRH-Agonist) plus RT vs. RT alleine. Ergebnisse liegen aber noch nicht vor.

Mit fast 1800 Patienten Anfang 2015 hat auch die RTOG 0534 SPPORT ihr Rekrutierungsziel erreicht [6]. Eingeschlossen wurden hier Patienten mit pT2/3 pN0/X cM0, Gleason ≤ 9 sowie einem PSA $\geq 0,1$ ng/ml und < 2 ng/ml 6 Wochen postoperativ. Neben den Patienten mit biochemischem Rezidiv wurden hier aufgrund der weit gefassten Einschlusskriterien auch Patienten mit perioperativ persistierendem PSA (und damit per se höherem Risiko) eingeschlossen. Randomisiert wurde in 3 Gruppen: Im Kontrollarm wurde nur das Prostatabett normofraktioniert zwischen 64,8 bis 70,2 Gy bestrahlt; in Arm B wurde eine AHT 2 Monate vorher begonnen und insgesamt über 4–6 Monate gegeben; in Arm C wurden zusätzlich die pelvinen Lymphabflüsse bis 45 Gy bestrahlt.

Die größte Studie, die zur Beantwortung der Frage nach der optimalen Dauer der AHT bei der Salvage-RT wird beitragen können, ist die aktuell in UK, Kanada und Dänemark rekrutierende MRC-Studie RADICALS (Radiotherapy and Androgen Deprivation In Combination after Local Surgery, [7]). Darin sollen kumulativ bis zu 2600 Patienten (aktueller Stand Mitte 2016: ca. 1250 rekrutierte Patienten) nach Prostatektomie und einem postoperativen PSA-Abfall auf $\leq 0,2$ ng/ml eingeschlossen werden, die mindestens einen der folgenden Risikofaktoren aufweisen: pT3/4, Gleason 7–10, präoperativer PSA > 10 ng/ml oder R1. Die

Studie besteht aus zwei Substudien: RADICALS-RT randomisiert die adjuvante RT gegen eine „Early-Salvage“-RT (2 konsekutive Anstiege auf $> 0,1$ ng/ml oder 3 konsekutive Anstiege), während RADICALS-HD diese Patienten randomisiert zwischen 0 vs. 6 vs. 24 Monaten AHT (GnRH-Agonist oder Bicalutamid 150 mg). Dabei wird die Prostataloge bis 66 Gy bestrahlt (oder mit $20 \times 2,63$ Gy). Allerdings ist derzeit noch nicht sicher, ob der Umfang der einzelnen Subgruppen ausreichen wird, um Unterschiede mit hinreichender statistischer Power herausarbeiten zu können. Deshalb sind bereits jetzt Metaanalysen mit den anderen Studien zu dieser Fragestellung im Protokoll vorgesehen.

In der Zusammenschau der aktuell verfügbaren Evidenz ist eine Steigerung der Effektivität der Salvage-RT durch eine AHT beim biochemischen Rezidiv des initial nodal-negativen Prostatakarzinoms sehr wahrscheinlich. Allerdings sind folgende Punkte unklar:

1. Welche Form der AHT ist effektiver? Reicht die Kurzzeit-AHT aus, wie in der kommentierten Studie GETUG-AFU 16 geprüft? Ein Vorteil der GnRH-Agonisten wäre die geringe Inzidenz von Gynäkomastien im Vergleich zu Bicalutamid, allerdings wurden die Patienten in der RTOG-9601-Studie auch nicht einer radiogenen Gynäkomastieprophylaxe zugeführt, die in Deutschland bei Beginn der Verordnung einer so hohen Dosis über einen so langen Zeitraum zur klinischen Routine zählt.
2. Gibt es Subgruppen, die besonders oder ggf. auch nicht profitieren? In der GETUG-AFU-16-Studie profitierten sowohl die Patienten mit hohem wie mit niedrigem Risiko von der Kombinationstherapie hinsichtlich der Progressionsfreiheit. Die Nachbeobachtungszeit ist noch zu kurz, um Effekte quo ad vitam analysieren zu können. Subgruppenanalysen der RTOG 9601 mit den Endpunkten Gesamtüberleben und Metastasierung sind zwar vorgesehen, liegen aber noch nicht vor. In Deutschland werden viele Patienten mit frühem PSA-Anstieg (noch unter 0,2 ng/ml) zur „Early-Salvage“-RT vorgestellt. Da dieses Kollektiv in der hier kommentierten GETUG-AFU 16 nicht eingeschlossen wurde, können momentan keine Aussagen zur Kombinationstherapie in dieser Patientengruppe getroffen werden.
3. Brauchen alle Patienten dasselbe AHT-Schema oder sind auch hier Differenzierungen wie in der Kombinationsbehandlung in der Primärsituation denkbar? Hierzu liegen bislang keine randomisierten Daten vor.
4. Bislang noch völlig ungeklärt ist der Effekt einer Dosis-escalation im Rahmen der Salvage-RT. In der SAKK 09/10 der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung wurden 350 Patienten mit einer Bestrahlung des Prostatabetts zwischen 64 und 70 Gy randomisiert [8]. Ergebnisse hinsichtlich der onkologischen Effektivität wurden bislang noch nicht publiziert.

Jedoch liegt – in Analogie zur Primärsituation – eine Dosis-Wirkungs-Beziehung auch bei der Salvage-RT nahe. Inwieweit diese möglichen Effekte durch die Hinzunahme der AHT weiter verstärkt werden, ist aktuell nicht absehbar. Wahrscheinlich werden erst Subgruppenanalysen der o. a. Studien (RTOG 0534 SPPORT, EORTC 22043-30041) Hinweise auf diese Frage geben können.

Die zeitnahe Beantwortung einiger dieser Fragen ist vermutlich erst möglich, wenn die besagten Studien weitere Ergebnisse veröffentlicht haben. In der aktuellen Situation kann daher aus unserer Sicht noch keine generelle Empfehlung für die Kombination der Salvage-RT mit einer AHT gegeben werden. Basierend auf den Ergebnissen der GETUG-AFU 16 und der RTOG 9601 sollte Patienten mit einer Lebenserwartung von über 10 Jahren, ohne relevante Komorbidität und mit einer „High-risk“-Konstellation die Kombinationstherapie im Rahmen individueller Konzepte angeboten werden, allerdings nach Aufklärung über die aktuell noch limitierte Datenlage.

Fazit

- Die kommentierte GETUG-AFU-16-Studie zeigt eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens, wenn die Salvage-RT mit 66 Gy bei biochemischem Rezidiv mit einer Kurzzeit-AHT (6 Monate) kombiniert wurde. Davon profitierten alle analysierten Subgruppen (sowohl mit „Low-risk“- als auch mit „High-risk“-Erkrankung, unabhängig vom Alter und der PSA-Verdoppelungszeit).
- Für die Beurteilung des Effekts auf das Gesamtüberleben reichte die Nachbeobachtung noch nicht aus.
- RTOG 9601 berichtete für ein ähnliches Kollektiv sogar eine Verbesserung des Gesamtüberlebens, wenn die RT mit 2 Jahren AHT (Bicalutamid) kombiniert wurde. In dieser Studie litten allerdings viele Patienten unter Gynäkomastie.
- Derzeit kann die Kombinationstherapie aufgrund der vorliegenden Daten noch nicht generell empfohlen werden, da die Nachbeobachtungszeit noch zu kurz ist und die Ergebnisse weiterer laufender Studien zu dieser Frage abgewartet werden müssen. Weiterhin ist der Effekt der Dosisescalation >66 Gy noch nicht absehbar. Allerdings sollte zumindest Patienten mit noch langer Lebenserwartung und einer „High-risk“-Konstellation (Gleason Score ≥ 8 , Samenblasenbefall, PSA-Verdoppelungszeit <6 Monate) die Kombinationstherapie als individuelles Konzept angeboten werden.

*Robert Michael Hermann, Westerstede, und
Hans Christiansen, Hannover*

Interessenkonflikt R. M. Hermann und H. Christiansen geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Roach M III (2014) Current trends for the use of androgen deprivation therapy in conjunction with radiotherapy for patients with unfavorable intermediate-risk, high-risk, localized, and locally advanced prostate cancer. *Cancer* 120:1620–1629
2. Hermann RM, Schwarten D, Fister S et al (2007) No supra-additive effects of goserelin and radiotherapy on clonogenic survival of prostate carcinoma cells in vitro. *Radiat Oncol* 2:31
3. Shipley WU, Pugh SL, Lukka HR et al (2016) RTOG 9601, a phase III trial in prostate cancer patients: Anti-androgen therapy (AAT) with bicalutamide during and after salvage radiation therapy (RT) following radical prostatectomy (RP) and an elevated PSA. *J Clin Oncol* 34(suppl. 2):abstr. 3
4. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00949962>. Zugegriffen: 2. Juli 2016
5. https://www.auanet.org/university/abstract_detail.cfm?id=955&meetingID=12ATL. Zugegriffen: 2. Juli 2016
6. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00567580>. Zugegriffen: 2. Juli 2016
7. <http://www.radicals-trial.org/>. Zugegriffen: 2. Juli 2016
8. Ghadjar P, Hayoz S, Bernhard J et al (2015) Acute toxicity and quality of life after dose-intensified salvage radiation therapy for biochemically recurrent prostate cancer after prostatectomy: first results of the randomized trial SAKK 09/10. *J Clin Oncol* 33:4158–4166