



Das Rezidivmuster nach perkutaner Strahlentherapie mit und ohne zusätzliche fokale Dosisescalation innerhalb der randomisierten FLAME-Studie für das lokale Prostatakarzinom

Simon K. B. Spohn¹ · Anca-Ligia Grosu¹

Angenommen: 29. April 2022 / Online publiziert: 17. Mai 2022
© Der/die Autor(en) 2022

Hintergrund Die Strahlentherapie (RT) bietet Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom aller Risikostadien (PCa) eine effektive und sichere kurative Behandlungsoption. Da eine homogene Erhöhung der Strahlendosis durch die Belastung der umgebenden Risikoorgane („organs at risk“ [OAR]) limitiert ist, bietet die fokale Dosisescalation (FDE) auf die intraprostatiche Tumormasse (GTV) eine interessante Möglichkeit, die lokale Tumorkontrolle zu erhöhen und gleichzeitig die Dosisvorgaben für die OAR zu respektieren. Studien, die einen Vergleich zwischen pathologischen Großflächenschnitten und Schnittbildgebung durchführten, haben gezeigt, dass die multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) in der Lage ist, PCa-Läsionen mit ausreichender Sensitivität und Spezifität darzustellen, und somit eine Voraussetzung der GTV-Definition zur fokalen Dosisescalation bietet.

Die Studie Focal Lesion Ablative Microboost in Prostate Cancer (FLAME) hat dieses Konzept in einer randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie untersucht und Patienten mit lokalisiertem, intermediärem oder Hochrisiko-PCa entweder mit 77 Gy in 35 Fraktionen oder mit zusätzlichem fokalem Boost (auf das GTV) bis zu 95 Gy in 35 Fraktionen behandelt [1]. Das GTV wurde anhand der T2-diffusionsgewichteten und kontrastmittelverstärkten Sequenzen der mpMRT definiert. Die Einhaltung der Dosisvorgaben für die OAR wurde priorisiert, sodass die Dosisescalation reduziert werden konnte, falls erforderlich. Die Publikation der

5-Jahres-Ergebnisse in 2021 hat eine signifikante Verbesserung des biochemisch rezidivfreien Überlebens (bRFS) ohne signifikante Erhöhung der Toxizität durch die fokale Dosisescalation ergeben.

Aufgrund der Tumorbiologie des PCa mit vergleichsweise langsamem Krankheitsverlauf hat sich zur Evaluation des Gesamtüberlebens (OS) nach Behandlung der validierte Surrogatendpunkt metastasenfrees Überleben (MFS) etabliert. Patienten mit Hochrisiko-PCa erleiden häufiger distante Metastasen, sodass sich die Frage stellt, ob dies auf eine bereits bei initialer Behandlung bestehende Mikrometastasierung oder auf eine unzureichende lokale Tumorkontrolle zurückzuführen ist. Aus diesem Grund wurde in der hier kommentierten FLAME-Studie der Effekt der fokalen Dosisescalation auf die lokale Kontrolle („local failure-free survival“ [LFS]) und die regionale und distante Kontrolle („regional + distant metastasis-free survival“ [rdMFS]) untersucht.

Patienten und Methoden Zwischen 2009 und 2015 wurden Patienten mit intermediärem oder Hochrisiko-PCa in drei Zentren der Niederlande (Amsterdam und Nijmegen) und Belgiens (Leuven) eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren u. a. Hinweise von Lymphknoten- oder Fernmetastasen, basierend auf konventionellem Staging, eine transurethrale Prostataresektion innerhalb von 3 Monaten vor der Strahlentherapie, ein International Prostate Symptom Score (IPSS) ≥ 20 Punkte und eine Kontraindikation für eine mpMRT oder nicht sichtbare GTV in der mpMRT. Alle Patienten erhielten Goldmarker zur Positionierungskontrolle während der bildgeführten Strahlentherapie (IGRT). Eine elektive Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege wurde nicht vorgenommen. Das bRFS wurde anhand der Phoenix-Kriterien bestimmt. Da sich die klinische Praxis während der Durchführung der Studie – insbesondere durch die Etablierung der Positronenemissionstomographie (PET) mit Tracern gegen das prostataspezifische Membranantigen (PSMA) – verändert hatte, hing die Durchführung der Bild-

Originalpublikation Groen V, Haustermans K, Pos F et al (2021) Patterns of Failure Following External Beam Radiotherapy With or Without an Additional Focal Boost in the Randomized Controlled FLAME Trial for Localized Prostate Cancer. *Eur Urol*. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.12.012>.

✉ Dr. med. Simon K. B. Spohn
simon.spohn@uniklinik-freiburg.de

¹ Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Robert-Koch-Str. 3, 79106 Freiburg, Deutschland

gebung von den behandelnden Ärzten und den jeweiligen Zentren ab.

Das Rezidivmuster wurde anhand der verwendeten bildgebenden Methoden während der Studiennachverfolgung mit deskriptiver Statistik analysiert. Es wurde zwischen Lokalrezidiven („local failure“ [LF]), regionalen Rezidiven („regional metastatic failure“ [rMF], definiert als regionale Lymphknotenmetastasen ohne Lokalrezidive oder Fernmetastasen) und distanten Rezidiven („distant metastatic failure“ [dMF], definiert als distante Metastasen ohne regionale Lymphknotenmetastasen oder Lokalrezidive) unterschieden. Für die Überlebensanalysen wurden regionale und distante Metastasen zu rdMF zusammengefasst. Unterschiede zwischen LFS und rdMFS wurden mittels Kaplan-Meier-Analysen und „log-rank t-test“ bestimmt. Unter Berücksichtigung klinischer und pathologischer Parameter (Gleason-Score, T-Kategorie, initialer PSA-Wert und Hormontherapie) wurden Cox-Regressionen durchgeführt. Zudem erfolgten Korrelationen zwischen der D98% des GTV und den Rezidivendpunkten, um eine Dosis-Wirkungs-Kurve zur Vorhersage der Wahrscheinlichkeit von LF und rdMF bis zu 7 Jahre nach RT erstellen zu können.

Ergebnisse 571 Patienten, davon 84% mit hohem und 16% mit intermediärem Risiko nach EAU-Kriterien, wurden in die FLAME-Studie eingeschlossen. 65% der Patienten erhielten eine Androgendepression (ADT). In die Per-Protokoll-Analyse wurden 271 Patienten im Kontrollarm und 264 im experimentellen Arm behandelt. Die Bildgebung bei den insgesamt 95 Rezidiven umfasste Knochenszintigraphie (11%), Computertomographie (CT, 13%), Cholin-PET (13%), PSMA-PET (72%) sowie die mpMRT (26%).

Im Vergleich zum Standardarm traten im experimentellen Arm seltener Lokalrezidive (21 vs. 7), regionale Rezidive (22 vs. 7) und distante Rezidive auf (34 vs. 25, davon distante Lymphknotenmetastasen 13 vs. 11, Knochenmetastasen 15 vs. 12 und viszerale Metastasen 6 vs. 2). Im experimentellen Arm wurden seltener Therapien wegen eines Rezidivs durchgeführt (26 vs. 40). LFS ($p=0,008$) und rdMFS ($p=0,02$) waren signifikant unterschiedlich in beiden Armen. Die Cox-Regression zeigte einen Vorteil für die fokale Dosisescalation mit einer adjustierten Hazard Ratio (HR) von 0,33 (95%-Konfidenzintervall [CI] 0,14–0,80) für LFS und 0,56 (95%-CI 0,34–0,91) für rdMFS. Die Dosis-Wirkungs-Kurven zeigten eine geringere Vorhersagekraft für die Entstehung von LF und rdMF mit steigender Dosis, welche bei fokalen Boost-Dosen ≥ 85 Gy 0% für LF und $< 10\%$ für rdMF gegenüber 15% nach Standarddosierung von 77 Gy betrug.

Schlussfolgerung der Autoren Eine fokale Dosisescalation der mpMRT-definierten GTV bis zu 95 Gy verbessert das LFS und rdMFS signifikant und deutlich. Eine Behandlung

des Primärtumors mit höheren Dosen reduziert das Risiko für die Entstehung von regionalen und distanten Metastasen. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass eine unzureichende Behandlung des Primärtumors zur Entstehung von Rezidiven beiträgt. Zudem hat eine Dosisescalation auch unterhalb von 95 Gy positive Auswirkungen auf das LFS und rdMFS. Die verbleibende Rate von rdMF könnte möglicherweise auf bereits initial bestehende Mikrometastasen zurückzuführen sein.

Kommentar

Die FLAME-Studie hat mit ihren beeindruckenden Ergebnissen gezeigt, dass eine fokale Dosisescalation die Ergebnisse nach primär definitiver Strahlentherapie von intermediären und Hochrisiko-PCa-Patienten weiter verbessert. Die hier vorliegende Studie unterstreicht, dass eine fokale Dosisescalation als neuer Therapiestandard in der EBRT akzeptiert werden sollte. Es ist davon auszugehen, dass sich die positiven Effekte der fokalen Dosisescalation auch auf das Gesamtüberleben übertragen werden.

Erfreulicherweise scheint der fokale Boost keine signifikanten Auswirkungen auf das Toxizitätsprofil zu haben [1]. Zudem konnte das FLAME-Konsortium in zwei kürzlich veröffentlichten Analysen eine Dosis-Wirkungs-Beziehung für das Auftreten von urogenitaler und rektaler Toxizität und die applizierte Dosis auf Blase, Urethra und Rektum zeigen [2, 3]. Folglich kann durch Einhaltung strengerer Dosisvorgaben möglicherweise die Entstehung von Nebenwirkungen weiter reduziert und damit eine verbesserte Lebensqualität gewährleistet werden. In diesem Kontext sollte der Effekt einer fokalen Dosisescalation gegenüber möglicher Toxizität abgewogen werden.

Die Autoren dieser Studie konnten zum ersten Mal zeigen, dass sich eine fokale Dosisescalation positiv auf die Entstehung regionaler und distanter Metastasen auswirkt. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass der hier analysierte Endpunkt rdMFS nicht mit dem als OS-Surrogatparameter validierten Endpunkt MFS gleichzusetzen ist. Dieser wurde von der Initiative *Intermediate Clinical Endpoint in Carcinoma of the Prostate* als ausschließliches Auftreten von distanten Metastasen definiert und basiert auf konventioneller Bildgebung. Da die Implementierung der PSMA-PET in die Rezidivdiagnostik zu einer früheren und vermehrten Detektion regionaler und distanter Metastasen führt, müssen zukünftige Studien die Bedeutung von regionalem und distantem metastasenfreiem Überleben in der PSMA-PET-Ära analysieren. Erwähnenswert ist, dass die Autoren eine Dosis-Wirkungs-Beziehung für die Reduktion regionaler und distanter Metastasen finden und beschreiben konnten, sodass Patienten auch von einem Boost mit reduzierten Dosen (≥ 85 Gy) zu profitie-

ren scheinen. Die niedrigen Raten an regionalen Rezidiven im fokalen Dosisescalationsarm stellen zudem den „benefit“ einer zusätzlichen elektiven Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege [4] und die Intensivierung einer konkomitanten Systemtherapie [5] infrage, da in der FLAME-Studie keine pelvine Bestrahlung durchgeführt wurde und nur relativ wenige Patienten eine ADT erhielten.

Während die insgesamt beeindruckenden Ergebnisse die Grundlage für eine schon heute sehr gute Therapie für Patienten mit primärem lokalisiertem Hochrisiko-PCa bieten, zeigt sie erneut, dass zusätzliche prädiktive Marker für eine verbesserte Risikostratifizierung notwendig sind, um eine optimale und personalisierte Therapie zu finden. Eine Möglichkeit hierzu bietet die heutzutage auch in der Primärdiagnostik von Hochrisikopatienten als Standard anerkannte PSMA-PET/CT [6], die durch ihre verbesserte Detektion nodaler und distanter Metastasen das primäre Therapiemanagement maßgeblich beeinflusst.

Zusätzlich ermöglicht die PSMA-PET ein verbessertes intraprostatitisches Staging. Aufgrund der höheren Sensitivität in der Detektion der intraprostatitischen Tumormasse und der weniger anspruchsvollen GTV-Definition im Vergleich zur mpMRT bietet die Implementierung der PSMA-PET zur fokalen Dosisescalation die Möglichkeit einer besseren Tumorabdeckung und damit möglicherweise eine weitere Verbesserung der Rate lokaler, regionaler und distanter Rezidive [7]. Ziel zukünftiger Forschung muss die Extraktion von radiomischen Merkmalen und die Analyse dieser und etablierter Merkmale auf Basis von künstlicher Intelligenz sein, um die nichtinvasive Charakterisierung des PCa zu verbessern und mit der Entwicklung prognostischer und prädiktiver Marker eine verbesserte Risikostratifizierung und Patientenselektion zu ermöglichen [8].

Schließlich haben sich in den vergangenen Jahren die moderat hypofraktionierten RT-Konzepte (MHRT) und die stereotaktische Strahlentherapie (SBRT) in der Behandlung des PCa etabliert. Während für Patienten mit niedrigem und intermediärem Risiko von einer Gleichwertigkeit dieser Therapieregime mit einer konventionell fraktionierten RT ausgegangen werden kann, ist dies bei Hochrisikopatienten noch nicht abschließend geklärt. Die Ergebnisse der englischen PACE-C (NCT01584258)-Studie werden zur Beantwortung dieser Frage beitragen. Ob die Behandlung von Hochrisikopatienten auch mit diesen modernen Therapieregimen der fokalen Dosisescalation erreicht wird, wird u. a. die HypoFocal-SBRT-Studie untersuchen, in der die fokale dosisescalierende SBRT auf Basis der Implementierung der PSMA-PET und mpMRT analysiert wird [9].

Fazit

- Eine fokale Dosisescalation in der EBRT verbessert nicht nur die Rate biochemischer Rezidive, sondern auch lokaler, regionaler+ distanter Metastasen.
- Es besteht eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen fokaler Boost-Dosis und dem Auftreten von lokalen, regionalen und distanten Metastasen. Wir dürfen also davon ausgehen, dass auch Dosisescalationen unterhalb von 95 Gy (≥ 85 Gy) mit hoher Wahrscheinlichkeit einen positiven Therapieeffekt haben.
- Weitere prädiktive Marker zur Verbesserung der Risikostratifizierung sind notwendig, um Patienten zu identifizieren, die in der Ära der PSMA-PET und fokalen Dosisescalation von einer Therapieescalation bzw. -deeskalation profitieren dürften.
- Die HypoFocal-SBRT-Studie wird die SBRT mit fokaler Dosisescalation auf Basis der PSMA-PET und mpMRT bei intermediären und Hochrisiko-PCa-Patienten analysieren.

Simon K.B. Spohn und Anca-Ligia Grosu, Freiburg/Brsg.

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt S.K.B. Spohn und A.-L. Grosu geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Kerkmeijer LGW et al (2021) Focal Boost to the Intraprostatic Tumor in External Beam Radiotherapy for Patients With Localized Prostate Cancer: Results From the FLAME Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 39(7):787–796. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02873>
2. Groen VH et al (2021) Anorectal dose-effect relations for late gastrointestinal toxicity following external beam radiotherapy for prostate cancer in the FLAME trial. *Radiother Oncol* 162:98–104. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.06.033>
3. Groen VH et al (2021) Urethral and bladder dose-effect relations for late genitourinary toxicity following external beam radiothe-

- rapy for prostate cancer in the FLAME trial. *Radiother Oncol* 167(28):127–132. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.12.027>
4. Murthy V et al (2021) Prostate-Only Versus Whole-Pelvic Radiation Therapy in High-Risk and Very High-Risk Prostate Cancer (POP-RT): Outcomes From Phase III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 39(11):1234–1242. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03282>
 5. Attard G et al (2022) Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. *Lancet* 399(10323):447–460. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02437-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02437-5)
 6. Hofman MS et al (2020) Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 395(10231):1208–1216. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30314-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30314-7)
 7. Zamboglou C et al (2016) 68ga-HBED-CC-PSMA PET/CT versus histopathology in primary localized prostate cancer: a Voxel-wise comparison. *Theranostics* 6(10):1619–1628. <https://doi.org/10.7150/thno.15344>
 8. Spohn SKB, Bettermann A et al (2021) Radiomics in prostate cancer imaging for a personalized treatment approach—current aspects of methodology and a systematic review on validated studies. *Theranostics* 11:8027–8042. <https://doi.org/10.7150/thno.61207>
 9. Zamboglou C, Spohn SKB et al (2021) PSMA-PET/MRI-based focal dose escalation in patients with primary prostate cancer treated with stereotactic body radiation therapy (hypofocal-SBRT): study protocol of a randomized, Multicentric phase III trial. *Cancers* 13(22):5795–5718. <https://doi.org/10.3390/cancers13225795>