



# Lokale Strahlentherapie der Prostata mit Samenblasenbasis allein oder mit elektiver Bestrahlung pelviner Lymphknotenstationen beim Hochrisiko-Prostatakarzinom?

## Ergebnisse der randomisierten POP-RT-Studie

Martin Stuschke<sup>1</sup> · Boris Hadaschik<sup>2</sup>

Angenommen: 6. Juli 2021 / Online publiziert: 2. September 2021  
© Der/die Autor(en) 2021

**Hintergrund** Die elektive Strahlentherapie der Lymphabflusswege wird zusammen mit der Langzeit-Hormontherapie (ADT) seit mehr als 25 Jahren beim lokal fortgeschrittenen oder lokalisierten Prostatakarzinom der Hochrisikogruppe in randomisierten Studien untersucht [1, 2], aber bis heute kontrovers beurteilt [3].

**Patientenkollektiv und Methodik** Eingeschlossen wurden in die POP-RT-Studie von Murthy et al. (2021) im Rekrutierungszeitraum von 2011–2017 Patienten mit cT1-T3a-Prostatakarzinomen mit einem Gleason-Score von 8–10 bei jedem Serum-PSA-Wert, oder mit einem Gleason-Score von 7 bei einem PSA-Wert > 15 ng/ml, oder mit einem Gleason-Score von 6 bei einem PSA-Wert > 30 ng/ml. Weiter wurden cT3b-cT4-Karzinome ohne Gleason-Score- oder PSA-Wert-Begrenzung eingeschlossen. Auch wurden aktuelle Staging-Methoden eingesetzt. So bekamen 80 % der Patienten eine PSMA-PET/CT. Alternativ war ein konventionelles Staging mittels Abdomen- und Becken-CT sowie einer Knochenszintigraphie zulässig. In die Studie

aufgenommene Patienten hatten im durchgeführten Staging keine Lymphknoten- oder Fernmetastasen. Die Effektivität einer elektiven Bestrahlung pelviner Lymphabflusswege nach der RTOG-Konsensus-Konturieranleitung zusätzlich zur dosisesskalierten Strahlentherapie der Prostata wurde in der POP-RT-Studie somit bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder lokalisiertem Prostatakarzinom der Hochrisikogruppe untersucht. Das Risiko von Lymphknotenmetastasen bei den eingeschlossenen Patienten betrug nach der Roach-Formel im Median 37,8 %, Interquartilenabstand 25–59 %. Die Hälfte der Patienten hatte ein Karzinom vom Gleason-Score 8–10. Zwei Drittel der Patienten hatten ein lokal fortgeschrittenes Karzinom der Kategorie T3a und T3b und 8 % ein T4-Karzinom. Die Strahlentherapie wurde mittels IMRT, VMAT oder Tomotherapie durchgeführt. Es wurde in einer Technik mit integriertem Boost bestrahlt. Auf die Prostata, jede extrakapsuläre makroskopische Tumorextension und die Samenblasen wurde in einer moderaten Hypofraktionierung eine Gesamtdosis von 66–68 Gy in 25 Fraktionen in 5 Wochen appliziert. Bei einer Reparaturkapazität der Prostata, charakterisiert durch einen Alpha-/Beta-Wert von 1,5 Gy, ist dies einer Gesamtdosis von 78–82 Gy am Tumor äquivalent, so dass die Strahlentherapie im aktuellen Dosisbereich durchgeführt wurde. Um die Prostata wurden PTV-Säume von 7 mm, jedoch nach dorsal von 5 mm eingehalten. Im Arm mit elektiver pelviner Lymphabflussbestrahlung („whole pelvic radiotherapy“, WPRT) wurde der pelvine Lymphabfluss außerhalb von Prostata und Samenblasen mit 2,0 Gy pro Fraktion bestrahlt. Die Gesamtdosis hier betrug dann 50 Gy. Alle Patienten erhielten eine neoadjuvante Hormontherapie (ADT) über mindestens 8 Wochen sowie eine adjuvante ADT, zusammen über insgesamt 24 Monate.

**Originalpublikation** Murthy V, Maitre P, Kannan S, 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*. 39:1234–1242. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03282>

✉ Prof. Dr. med. Martin Stuschke  
Martin.Stuschke@uk-essen.de

✉ Prof. Dr. med. Boris Hadaschik  
Boris.Hadaschik@uk-essen.de

<sup>1</sup> Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen, Deutschland

<sup>2</sup> Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen, Deutschland

Primärer Endpunkt der Studie war die BFFS (Freiheit vom biochemischen Rezidiv).

**Ergebnisse** In die POP-RT-Studie wurden 224 Patienten eingeschlossen. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 68 Monate. Es wurde ein Vorteil für die WPRT auf dem primären Endpunkt, der Freiheit vom biochemischen Rezidiv, gefunden. Diese betrug nach der Kaplan-Meier-Methode mit WPRT 95,0% nach 5 Jahren und ohne WPRT 81,2% ( $p < 0,0001$ ). Das Hazard-Ratio (HR) nach der Proportional-Hazard-Methode betrug 0,23 (95% CI 0,10–0,50) zwischen den Armen mit WPRT und ohne WPRT. Mit WPRT wurden 7 biochemische Rezidive bei 110 Patienten, ohne WPRT 29 bei 112 Patienten gefunden. Der Endpunkt Gesamtüberleben (OS) wurde nicht verbessert (92,5% vs. 90,8% nach 5 Jahren;  $p = 0,83$ ), wohl aber das fernmetastasenfreie Überleben nach 5 Jahren um 7% nach WPRT (95,9% vs. 89,2% nach 5 Jahren;  $p = 0,01$ ). Die kumulative Häufigkeit von Grad 2+ urogenitalen Toxizitäten war nach WPRT höher als nach alleiniger Strahlentherapie der Prostata (20% vs. 8,9%;  $p = 0,02$ ).

## Kommentar

Trotz großer Unterschiede in der Freiheit vom biochemischen Rezidiv wurde bei moderater Nachbeobachtungszeit kein Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens gefunden. Dies deckt sich mit der Analyse der Intermediate Clinical Endpoints in Cancer of the Prostate Working Group. Diese fand, dass beim lokalisierten Prostatakarzinom mit intermediärem oder hohem Risiko sowie beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom das progressionsfreie Überleben nur ein schwacher Surrogatmarker für das Gesamtüberleben ist in Studien zur Strahlentherapie [4].

In der POP-RT-Studie wurde das PSA-Rezidiv als Ereignis für den primären Endpunkt verwendet. Dieses ist eng mit dem progressionsfreien Überleben (PFS) als frühem Endpunkt verknüpft, da in Strahlentherapiestudien zum Prostatakarzinom der Hochrisikogruppe mehr als 80% der Ereignisse auf dem PFS-Endpunkt PSA-Rezidive sind [5]. Zunehmend besser werdende Salvage-Therapien beim oligorekurrenten Prostatakarzinom schwächen die Relation zwischen beiden Endpunkten. Auch machen interkurrente, nicht tumorbedingte Todesfälle einen Großteil der Todesursachen in diesen Risikogruppen aus. Die Relation der absoluten Risikoreduktion auf dem Endpunkt Freiheit vom biochemischen Rezidiv beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom auf der einen und dem Gesamtüberleben auf der anderen Seite wurde in dem parallel erschienenen Review der Autoren zur POP-RT-Studie in *Der Urologe* untersucht [6].

Insgesamt folgt aus den Studien zum alleinigen Hormonentzug versus Hormonentzug und Strahlentherapie der Prostata oder der Prostata mit Lymphabfluss, der PR.3-PR7-Studie, der SPCG/SUFUO-3-Studie und einer französischen Studie von Mottet, dass bei durchschnittlich 5,9 vermiedenen PSA-Rezidiven innerhalb von 5 Jahren ein Todesfall innerhalb von 10 Jahren vermieden wird. Ein ähnlicher Zusammenhang besteht beim Mammakarzinom nach brusterhaltender Operation. In der POP-RT-Studie kann nach dieser 5,9:1-Relation aus einer um 13,8% verbesserten Freiheit vom biochemischen Rezidiv nach 5 Jahren ein um etwa 2,3% verbessertes Gesamtüberleben nach 10 Jahren erwartet werden. Dieser Effekt ist kleiner als der in der RTOG-0924-Studie durch eine zusätzliche WPRT erwartete Effekt (Identifier: NCT01368588 at [www.Clinicaltrials.gov](http://www.Clinicaltrials.gov)). Diese RTOG-Studie ist die bisher größte randomisierte Studie zur Effektivität der WPRT zusätzlich zur Strahlentherapie der Prostata und der Samenblasen, kombiniert mit einer Kurzzeit-ADT bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom und ungünstigem intermediärem oder hohem Risiko sowie von ausgewählten Untergruppen von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Karzinom. Endpunkt war das Gesamtüberleben. Die Rekrutierungsphase wurde beim Stand von 2592 eingeschlossenen Patienten bereits abgeschlossen. Mit einer Auswertung der Ergebnisse wird Mitte des Jahres 2027 gerechnet. Man darf einen Anstieg des OS nach 10 Jahren von 6,5% unter der Alternativhypothese erwarten.

Nachteile der in der POP-RT-Studie verwendeten Technik des integrierten Boosts können sich bei der Bildführung der Strahlentherapie ergeben. Bei engen PTV-Säumen um die Prostata und Online-Navigation mittels CBCT auf die Prostata werden größere PTV-Säume um das größere Volumen des pelvinen Lymphabflusses notwendig, die von der Lagevariabilität der Prostata im Becken beim einzelnen Patienten abhängig sind. Alternative ist der sequenzielle Boost mit initial etwas größeren Sicherheitssäumen um die Prostata während der Phase mit WPRT und anschließender Präzisionsbestrahlung auf die Prostata mit engen Sicherheitssäumen um die Prostata bei täglicher Online-Navigation. Bisher sind zwei randomisierte Studien zur WPRT abschließend publiziert. Beide zeigten keinen eindeutigen Vorteil der WPRT. In der GETUC-01-Studie war das Rückfallrisiko der Patienten nur moderat. Insgesamt hatten 50% der rekrutierten Patienten ein Lymphknotenbefallsrisiko von <15% nach der Roach-Formel [2]. Eine ADT wurde nur in der Hochrisikogruppe gegeben. Ein Vorteil im Arm mit WPRT zusätzlich zur Strahlentherapie von Prostata und Samenblasen wurde mit einem PFS von 66,0% vs. 65,3% im Kontrollarm nach 5 Jahren nicht gefunden. Die RTOG-9413-Studie prüfte in einem 2×2-faktoriellen Design sowohl den Zeitpunkt des Starts der 4 Monate dauernden ADT, neoadjuvant 2 Monate, vor Beginn der Strah-

lenthherapie oder adjuvant nach Beendigung der Strahlentherapie, als auch die Effektivität der WPRT. Die Patienten hatten ein lokalisiertes oder lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom mit einem Lymphknotenbefallsrisiko > 15 % [1]. Die Gesamtdosis auf Prostata und Samenblasen betrug 70,2 Gy mit 1,8 Gy pro Fraktion. Es wurde ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen der WPRT und dem Zeitpunkt des Beginns der ADT gefunden, jedoch kein eindeutiger Vorteil der WPRT. Primärer Endpunkt auch in dieser Studie war das PFS. Das PFS betrug nach neoadjuvanter ADT und mit WPRT 29,4 % sowie bei adjuvanter Hormontherapie ohne WPRT 30,2 % nach 10 Jahren. Insgesamt zeigt diese Studie kein eindeutiges Bild vom Stellenwert der WPRT unabhängig von der Sequenz der ADT. Aber es fand sich im Arm mit neoadjuvanter ADT und WPRT eine gering höhere kumulative Inzidenz von Grad-3- und vereinzelten Grad-4-Nebenwirkungen im gastrointestinalen Bereich, verglichen mit anderen Therapie-Armen mit allerdings veralteter Strahlentherapietechnik.

Die absoluten Ergebnisse der POP-RT-Studie mit WPRT sind sehr günstig. Ähnliche Raten werden aber auch in anderen aktuellen Studien ohne WPRT erreicht. PFS-Raten von 84 % wurden für Patienten der Hochrisikogruppe in der schwedischen Studie zur Ultrahypofraktionierung ohne Hormontherapie erzielt [5]. Zwei konsekutive prospektive Studien aus Toronto zur stark hypofraktionierten Strahlentherapie beim lokalisierten Hochrisiko-Prostatakarzinom zeigten kumulative Inzidenzen von biochemischen Rezidiven von unter 15 % im Verlauf von 5 Jahren nach Strahlentherapie der Prostata inklusive der basalen Samenblasenanteile mit und ohne WPRT [7]. In dieser Studie wurde ein Hormontherapiezyklus von 12–18 Monaten durchgeführt. Die niederländische FLAME-Studie mit einem Anteil von Hochrisikopatienten von 84 % zeigte weiterhin, dass sich die PSA-Rezidivfreiheit nach 5 Jahren bei Patienten mit Hochrisiko-Prostatakarzinom auch mit einem intraprostatischen Boost zusätzlich zur hochdosierten Strahlentherapie der Prostata und Samenblasen von 85 % auf 92 % signifikant steigern lässt (Hazard-Ratio=0,45;  $p < 0,0001$ ; [8]). Bei längerer Nachbeobachtungszeit über 5 Jahre hinaus ist bei Patienten der Hochrisikogruppe in allen Studien mit begrenzter Nachbeobachtungszeit mit einem weiteren Anstieg der Inzidenz von PSA-Rezidiven zu rechnen.

Eine vielversprechende alternative Strategie zur WPRT im Rahmen der Primärtherapie ist die ablative Lokalthherapie von oligorekurrenten Rezidiven lymphonodulär oder auch ossär, unterstützt von sensitiven Methoden der Rezidivdetektion wie der PSMA-PET/CT [9]. Mit einer stereotaktisch ablativen Salvage-Strahlentherapie oder Operation kann bei nodal-oligorekurrenter Erkrankung ein metastasenfreies Überleben von 50 % nach 5 Jahren erreicht werden [10]. Auch existieren im erneuten PSA-Rezidivfall zunehmend wirksame antihormonelle Strategien, die zu ei-

nem besseren Gesamtüberleben führen. Kombinationen aus modernen antihormonellen Therapien, PSMA-PET-Bildgebung und einer Salvage-Strahlentherapie im hormonsensitiven Rezidiv werden aktuell in weiteren Studien untersucht, beispielsweise PRIMORDIUM [11].

## Fazit

Die Evidenz zur Effektivität der WPRT bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem und lokalisiertem Prostatakarzinom der Hochrisikogruppe wird durch die POP-RT-Studie auf dem Endpunkt Freiheit vom PSA-Rezidiv nach 5 Jahren deutlich gestärkt. Bei Einsatz von modernen Staging-Untersuchungen, einer dosisesskalierten Strahlentherapie und durch begleitende ADT kann eine Freiheit von PSA-Rezidiven bei 95 % der Patienten erreicht werden. Ein Vorteil beim Gesamtüberleben scheint sich allerdings in der POP-RT-Studie nicht einzustellen. So kann eine generelle Empfehlung zur WPRT nicht ausgesprochen werden.

Beim individuellen Patienten mit einem sehr hohen PSA-Rezidivrisiko kann dieses Risiko durch die WPRT nach der POP-RT-Studie deutlich gesenkt werden, was insbesondere bei jungen Patienten mit geringen interkurrenten Begleiterkrankungen eine hohe Bedeutung hat. Somit sollte die WPRT im Einzelfall bei diesen Patienten der Hochrisikogruppe erwogen werden. Die Toxizität der WPRT scheint nur moderat, aber nachweisbar zu sein.

Für die interdisziplinäre Beratung hat die hier kommentierte Studie einen hervorgehobenen Stellenwert.

*Martin Stuschke und Boris Hadaschik, Essen*

**Funding** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

**Interessenkonflikt** M. Stuschke ist Teilnehmer an Advisory Boards von AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Sanofi-Aventis und Janssen-Cilag. Institutionelle Unterstützung zur Durchführung einer klinischen Studie durch AstraZeneca. B. Hadaschik gibt 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. Roach M, Moughan J, Lawton CAF et al (2018) Sequence of hormonal therapy and radiation field size in unfavourable, localized prostate cancer (NRG/RTOG 9413): long-term results of a randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19:1504–1515
2. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL et al (2007) Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUC-01. *J Clin Oncol* 25:5366–5373
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2019) Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL. <http://www.leitlinienprogramm-onkolo-gie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>. Zugegriffen: 24. Apr. 2021
4. Xie W, Regan MM, Buyse M et al (2020) Event-free survival, a prostate-specific-antigen-based composite end point, is not a surrogate for overall survival in men with localized prostate cancer treated with radiation. *J Clin Oncol* 38:3032–3042
5. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L et al (2019) Ultra-hyperfractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomized, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 394:385–395
6. Stuschke M, Hadaschik B (2021) Elektive Strahlentherapie pelviner Lymphknoten beim High-Risk-Prostatakarzinom? *Urologe*. <https://doi.org/10.1007/s00120-021-0142-3>
7. Alayed Y, Cheung P, Vesprini D et al (2019) SABR in high-risk prostate cancer: outcomes from 2 prospective clinical trials with and without elective nodal irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 104:36–41
8. Kerkmeijer LGW, Groen VH, Pos FJ et al (2021) Focal boost to the intraprostatic tumor in external beam radiotherapy for patients with localized prostate cancer: results from the FLAME randomized trial. *J Clin Oncol* 39:787–796
9. Calais J, Ceci F, Eiber M et al (2019) 18F-fluciclovine PET-CT and 68Ga-PSMA-11 PET-CT in patients with early biochemical recurrence after prostatectomy: a prospective, single-centre, single-arm, comparative imaging trial. *Lancet Oncol* 20:1286–1294
10. Steuber T, Jilg C, Tennstedt P et al (2019) Standard of care versus metastases-directed therapy for PET-detected nodal oligorecurrent prostate cancer following multimodality treatment: a multi-institutional case-control study. *Eur Urol Focus* 5:1007–1013
11. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. (2021) Apalutamide and overall survival in prostate cancer. *Eur Urol* 79:150–158