

Literatur des Monats Juli 2009

Endokrine Therapie mit und ohne Strahlentherapie bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (SPCG-7/SFUO-3): Eine offene, randomisierte Phase-III-Studie

Widmark A et al, Lancet, Januar 2009, 373 (9660: 301)

Hintergrund: Verschiedene Studien haben die Effektivität der endokrinen Therapie in Kombination mit einer Strahlentherapie bei Hochrisikoprostatakarzinomen gezeigt. Um den Effekt der Strahlentherapie zu ermitteln, haben wir eine offene Phase-III-Studie durchgeführt, welche eine endokrine Therapie mit und ohne Strahlentherapie sowie weitere Hormontherapie bei Progress verglichen hat.

Methodik: Diese randomisierte Studie schloss 47 Zentren in Norwegen, Schweden und Dänemark ein. Zwischen Februar 1996 und Dezember 2002 wurden 875 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (T3, 78 %, PSA < 70, N0, M0) zentral randomisiert und in die Therapiearme „endokrine Therapie allein“ (drei Monate mit kompletter Androgenblockade, gefolgt von kontinuierlicher endokriner Therapie mittels Flutamid, 439 Patienten) oder die gleiche endokrine Therapie kombiniert mit einer Strahlentherapie (436 Patienten). Der primäre Endpunkt war das prostatakarzinomspezifische Überleben. Die Analyse wurde nach der intention-to-treat-Methodik durchgeführt. Diese Studie ist registriert als eine internationale, standardisierte, randomisierte, kontrollierte Studie (Nr. ISRCTN1534787).

Ergebnisse: Bei einem medianen Follow-Up von 7,6 Jahren waren 79 Männer in der alleinigen endokrinen Therapiegruppe verstorben und 37 Männer in der endokrinen Therapiegruppe plus Strahlentherapie. Die kumulative Inzidenz nach zehn Jahren der prostatakarzinomspezifischen Mortalität war 23,9 % bei der endokrinen Gruppe und 11,9% bei der Gruppe endokrine Therapie plus Strahlentherapie (Differenz 12%, 95% CI 4,9-19,1%), mit einem relativen Risiko von 0,44 (0,3-0,66). Nach zehn Jahren war die kumulative Inzidenz der Gesamtmortalität 39,4% in der alleinigen endokrinen Therapiegruppe und 29,6 % in der Therapiegruppe endokrine Therapie plus Strahlentherapie (Differenz 9,8%, 0,8-18,8%) mit einem relativen Risiko von 0,68 (0,52-0,89). Die kumulative Inzidenz nach zehn Jahren für ein PSA-Rezidiv war substantiell höher bei Männern mit alleiniger endokriner Therapie (74,7 vs. 25,9%, $P < 0,0001$; HR 0,16; 0,12-0,20). Nach fünf Jahren waren Miktionsprobleme, rektale Probleme und sexuelle Probleme etwas erhöht in der Gruppe der Patienten, welche mit endokriner plus Strahlentherapie behandelt wurden.

Interpretation: Bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder Hochrisikoprostatakarzinom konnte eine zusätzliche lokale Strahlentherapie als Ergänzung zur Hormontherapie die 10-jahres-prostatakarzinomspezifische Mortalität halbieren und substantiell die Gesamtmortalität bei akzeptablem Nebenwirkungsspektrum senken. Die kombinierte Hormon-Strahlentherapie sollte deshalb im Licht dieser Daten den neuen Standard darstellen.

Kommentar: Wir haben diese Studie als Literatur des Monats ausgewählt, da sie von ihrem Stellenwert sicherlich dem entspricht, was Bill-Axelsson et al. zuvor für die radikale Prostatektomie gezeigt haben, nämlich dass durch eine lokale Therapie ein Überlebensvorteil bei Patienten mit einem Prostatakarzinom zu erwarten ist.

Die Studie ist prospektiv, randomisiert und multizentrisch durchgeführt worden und entspricht höchsten Qualitätskriterien. Neben der Gesamtmortalität und der karzinomspezifischen Mortalität wurde hier auch die Lebensqualität überprüft und es konnte gezeigt werden, dass nur geringe Einschränkungen der Lebensqualität durch die zusätzliche Strahlentherapie langfristig zu erwarten sind. Die Überlebensvorteile – sowohl Karzinom- als auch Gesamtüberleben – sind eindeutig belegt, so dass dieser Punkt ganz scharf formuliert werden kann: Bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ohne Nachweis von Metastasen ist für die Patienten ein Überlebensvorteil zu erwarten, wenn nicht alleinig hormontherapiert, sondern eine kombinierte Hormon-Strahlentherapie durchgeführt wird.

Nicht ganz einverstanden sind wir mit dem letzten Satz der Schlussfolgerung, welcher sagt, dass der neue Standard bei lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinomen die kombinierte Hormon-Strahlentherapie darstellt. Viele Studien haben mittlerweile gezeigt, dass beispielsweise bei Hochrisikokonstellationen auch durch die operative Therapie akzeptable Langzeitheilungsraten erreicht werden können – sicherlich mit dem Vorteil, dass im Falle eines Rezidivs zusätzlich eine Bestrahlung mit relativ geringer Morbidität durchgeführt werden kann. Nicht zu vergessen ist bei der Interpretation der oben erwähnten Studie auch, dass alle bestrahlten Patienten eine kontinuierliche Hormontherapie erhielten und wir deshalb die Daten einer Kombinationstherapie mit einer Monotherapie vergleichen.

Der therapeutische Weg im Sinne eines sogenannten multimodalen Therapiekonzeptes, nämlich zuerst Operation und im Rezidivfall (oder bei Hochrisikokonstellationen auch adjuvant) eine zusätzliche Strahlentherapie durchzuführen, scheint eine geringere Morbidität zu haben als der umgekehrte Weg. Van der Poel et al. (J. Surg Oncol 2008, 97(5):377-82) konnten zeigen, dass die Morbidität der Therapie bei Hochrisikopatienten in der Reihenfolge Operation – Bestrahlung geringer ist als nach Bestrahlung und anschließender Salvage-Prostatektomie.

In dieser Publikation konnte gezeigt werden, dass es wichtig ist, dem Patienten bei entsprechender Lebenserwartung auch bei lokal fortgeschrittenen Tumoren eine Empfehlung zu einer lokalen Therapie zu geben. Ob dann zunächst eine operative Therapie oder primär die Bestrahlung gewählt wird, wird immer Gegenstand einer individuellen Beratung bleiben. Wird bestrahlt, sollte dies aber stets in Kombination mit einer Hormontherapie bei lokal fortgeschrittenen Tumoren getan werden.