

Literatur des Monats Juli 2016

Steigender PSA-Wert post RP: RT mit oder ohne Kurzzeit-Hormontherapie?

Auswahl und Kommentar von Prof. Dr. Hans Heinzer

Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicenter, open-label phase 3 trial

(Salvage-Radiotherapie mit oder ohne Kurzzeit-Hormontherapie bei steigender PSA-Konzentration nach RP (GETUG-AFU 16): Eine open-label, multizentrische, randomisiert kontrollierte Phase-3-Studie)

Autoren: Carrie et al.

[The Lancet Oncology 2016; 17: 747-756](#)

Hintergrund

Nach wie vor ist es nicht geklärt, welches die beste Therapie des PSA-Rezidivs nach radikaler Prostatektomie (RP) darstellt. Die Salvage-Radiotherapie (RT) kann eine weitere aggressive Therapie wie eine Langzeit-Hormontherapie (ADT) verzögern, aber bestenfalls die Hälfte aller Patienten profitieren von einer RT. Ziel der Untersuchung war es, den Effekt einer kurzzeitigen ADT parallel zu einer Salvage-RT auf das biochemische Ansprechen und das Gesamtüberleben zu untersuchen.

Methoden

Die open-label, multizentrische, randomisiert kontrollierte Phase-3-Studie – GETUG-AFU 16 – wurde an 43 französischen Zentren durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem histologisch bestätigten Adenokarzinom der Prostata im Stadium pT2 bis pT4 und einem steigendem PSA-Wert zwischen 0,2 und 2,0 ng/ml nach RP ohne klinische Hinweise auf eine Metastasierung. Patienten mit einer früherer ADT oder RT des Beckens wurden ausgeschlossen. Die Patienten wurden 1:1 in eine Standard-RT (3D-konformal oder IMRT, 66 Gy in 33 Fraktionen, 7 Wochen à 5 Tage) oder RT plus Kurzzeit-ADT, mit 10,8 mg Goserelin am ersten Tag und nach drei

Monaten, randomisiert. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben in einer Intention-to-treat-Analyse (NCT00423475).

Ergebnisse

Zwischen Oktober 2006 und März 2010 wurden insgesamt 743 Patienten in die Studie eingeschlossen – 374 erhielten eine RT und 369 eine RT plus Goserelin. Patienten, die eine RT plus Goserelin erhielten, hatte eine signifikant geringere Rate an einer biochemischen Progression nach fünf Jahren (80% [95% CI 75-84] versus 62% [57-67]; Hazard Ratio [HR] 0.50, 95% CI 0.38-0.66; $p < 0.0001$). Bei Patienten mit ADT im Vergleich zur Gruppe mit RT traten keine zusätzlichen Langzeitnebenwirkungen auf. Die häufigsten Nebenwirkungen der ADT waren Hitzewallungen, Schwitzen oder beides – 30 [8%] der 366 Patienten hatten mäßige Nebenwirkungen (Grad 2) oder schlimmer; weitere 30 Patienten [8%] Hitzewallungen und fünf Patienten [1%] schwitzten in der RT plus ADT Gruppe versus keiner der 372 Patienten in der RT-Gruppe. Drei (8%) von 366 Patienten hatten schwere Nebenwirkungen (Grad 3) oder schlimmer mit Hitzewallungen und ein Patient mit Schwitzen in der RT plus ADT versus keinem der 372 Patienten in der RT-Gruppe. Die häufigsten Langzeitnebenwirkungen mit Grad 3 oder schlimmer waren urogenitale Nebenwirkungen (29 [8%] in der RT-Gruppe versus 26 [7%] in der RT- plus ADT-Gruppe) und sexuelle Veränderungen (20 [5%] versus 30 [8%]). Es traten keine therapieassoziierten Todesfälle auf.

Interpretation

Das Hinzufügen einer Kurzzeit-ADT zur Salvage-RT zeigt einen Benefit bei Männern nach RP mit einem steigenden postoperativen PSA bei primärem postoperativem PSA $< 0,01$. RT in Kombination mit einer Kurzzeit-ADT kann als eine sinnvolle Therapie für dieses Patientenkollektiv gesehen werden.

Kommentar

Wir haben das aktuelle Paper als „Paper of the Month“ gewählt, da es sehr wahrscheinlich unsere Empfehlungen zur Durchführung der Salvage-Strahlentherapie verändern wird. Wir müssen davon ausgehen, dass ungefähr ein Drittel unserer Patienten nach RP ein biochemisches Rezidiv (BCR) erleiden werden. Ohne Salvage-Therapie ist das metastasenfrem Überleben nach fünf Jahren bei 67 und nach zehn Jahren bei 48 Prozent (Antonarakis et al., BJU Int. 2012). Die Standardtherapie für die meisten Patienten mit BCR nach RP ist die Salvage-Therapie. Es konnte gezeigt werden, dass durch eine Salvage-RT das Risiko einer Metastasierung gesenkt und die Notwendigkeit einer späteren ADT reduziert werden konnte (Boorjian et al., J. Urol. 2009). Allerdings sind nur weniger als 50 Prozent der behandelten Patienten länger als fünf Jahre ohne erneuten PSA-Anstieg. Als Risikofaktoren für ein Therapieversagen der Salvage-RT wurden PSA-Verdopplungszeit, PSA-Wert zum Zeitpunkt der RT, Gleason > 7 , positiver Absetzungsrand und Samenblaseninfiltration identifiziert. Für eine signifikante Anzahl der Patienten ist aber die Salvage-RT durchaus ein kurativer Therapieansatz und deshalb als Standardtherapie etabliert.

Seit Längerem gibt es die Diskussion, ob eine zusätzliche ADT zur Salvage-RT analog der primären perkutanen RT beim lokalisierten Prostatakarzinom mit hohem Risikoprofil einen Vorteil gegenüber einer alleinigen RT zeigen könnte. Mehrere Studien konnten durch die Addition einer ADT sogar

einen Überlebensvorteil der primären RT beim hohen Risikoprofil belegen (Bolla et al., Lancet Oncol 2010; D'Amico et al., JAMA 2008). Einen möglichen Benefit der ADT in der Kombination zu einer Salvage-RT konnte bereits die RTOG-9601-Studie zeigen (Shipley et al., Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2016 (Abstr.)). Die Autoren berichten über eine Verbesserung des Gesamtüberlebens nach einem medianen Follow-up von 12,6 Jahren in der Kombinationstherapie der Salvage-RT mit einer zweijährigen ADT mit 150 mg Bicalutamid. Allerdings wurden in die Studie sowohl Patienten mit einem persistierendem als auch mit einem steigendem PSA nach zuerst negativen postoperativem PSA eingeschlossen. Die aktuelle Studie ist hier im Einschluss der Patienten deutlich stringenter, da nur Patienten mit einem postoperativem PSA $<0,01$ über mindestens sechs Monate eingeschlossen wurden. Der primäre Endpunkt der Studie – das progressionsfreie Überleben – zeigte einen signifikanten Vorteil der Kombinationstherapie. Allerdings konnte bei einem medianen Follow-up von 63 Monaten keine Verbesserung des Gesamtüberlebens – anders als die RTOG-9601-Studie – gezeigt werden. Es kann aber aufgrund des bisherigen positiven Verlaufs der Studie gemutmaßt werden, dass mit längerem Follow-up auch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens analog der RTOG-9601-Studie möglich erscheint.

Eine weitere wichtige Erkenntnis der Studie ist die relativ gute Verträglichkeit der Kurzzeit-ADT. Bis auf die bekannten kurzfristigen Nebenwirkungen – Hitzewallungen und Schwitzen – traten keine weiteren Langzeitnebenwirkungen auf. Untersuchungen zur Lebensqualität ergaben auch keinen Unterschied der Lebensqualität von 12 Monaten nach Bestrahlung in beiden Behandlungsarmen. Es zeigten sich allerdings in einer anderen Patientenpopulation Hinweise, dass auch eine Kurzzeit-ADT in einem langen Follow-up (hier Median 16,62 Jahre), im Vergleich zu einer alleinigen RT bei Patienten mit erheblicher Komorbidität, zu einer erhöhten kardialen- und Gesamtmortalität führen könnte (D'Amico et al., JAMA 2015).

Das aktuelle Paper und die Daten der RTOG-9601-Studie unterstützen die Hypothese, dass eine kurzfristige ADT über sechs Monate bei akzeptabler Verträglichkeit eine sinnvolle Zusatztherapie zur Salvage-RT darstellt. Die überzeugenden Daten haben uns in der Martini-Klinik dazu bewogen, alle Patienten vor geplanter Salvage-RT auf den möglichen Benefit einer zusätzlichen ADT über sechs Monate hinzuweisen. Bei Patienten mit deutlichen kardialen Begleiterkrankungen muss dies sehr genau zu einem eventuell erhöhten Risiko möglicher kardiovaskulärer Nebenwirkungen der ADT abgewogen werden.