

Literatur des Monats Dezember 2017

Ist eine Hormontherapie bei Salvage-Bestrahlung nach RP immer angezeigt?

Auswahl und Kommentar von Priv.-Doz. Dr. Hendrik Isbarn

[Use of Concomitant Androgen Deprivation Therapy in Patients Treated with Early Salvage Radiotherapy for Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy: Long-term Results from a Large, Multi-institutional Series](#)

Autoren: Gandaglia et al.
European Urology (Epub ahead of print)

Hintergrund und Ziel

Der Nutzen einer Hormontherapie zur Salvage-Bestrahlung bei Patienten mit einem biochemischen Rezidiv (BCR) nach radikaler Prostatektomie (RP) wurde in zwei prospektiv randomisierten Studien nachgewiesen. Jedoch wurde sich in besagten Studien nicht auf Patienten mit niedrigen PSA-Werten zum Zeitpunkt der Salvage-Bestrahlung beschränkt.

Ziel war, zu untersuchen, ob der Einfluss einer begleitenden Androgen Deprivation (ADT) auf das metastasenfreie Überleben nach Salvage-Bestrahlung bei Patienten mit unterschiedlichen Tumorcharakteristika variiert.

Material und Methode

525 Patienten wurden mittels Salvage-Bestrahlung nach radikaler Prostatektomie behandelt. Der PSA-Wert lag zum Zeitpunkt der Salvage-Bestrahlung bei ≤ 2 ng/ml.

Ergebnismessung und statistische Analyse

Mittels multivariabler Cox Regressionsanalyse wurden Parameter ermittelt, welche statistisch signifikant mit dem Auftreten von Metastasen nach Salvage-Bestrahlung assoziiert waren. Es wurde die Hypothese untersucht, dass der positive Effekt der zusätzlichen ADT je nach Risiko Metastasen zu entwickeln variiert. Es wurde ein Model entwickelt, anhand dessen der Effekt der zusätzlichen ADT (ja vs. nein) untersucht wurde.

Ergebnisse

Der mediane PSA-Wert betrug zum Zeitpunkt der Salvage-Bestrahlung 0,42 ng/ml. Die mediane Bestrahlungsdosis lag bei 66 Gy. Bei 34 % der Patienten (178 Patienten) wurde eine zusätzliche ADT durchgeführt. Nach einem medianen Follow-up von 104 Monaten entwickelten 71 Patienten Metastasen. Die Gleason Gruppe ≥ 4 (also ein Gleason Score von ≥ 8), ein pT-Stadium pT3b/ pT4 sowie die Bestrahlungsdosis waren jeweils statistisch signifikante Prädiktoren für das Auftreten von Metastasen. Der positive Einfluss der ADT variierte je nach dem mittels multivariablen Modell vorhergesagten Metastasen-Risiko. Lediglich Patienten der Gleason Gruppe ≥ 4 sowie einem Tumorstadium pT3b/ pT4 oder einem Tumorstadium pT3b/ pT4 und einem PSA-Wert zum Zeitpunkt der Bestrahlung von $\geq 0,4$ ng/ml profitierten von der zusätzlichen ADT.

Schlussfolgerung

Der positive Effekt einer additiven ADT zur Salvage-Bestrahlung nach RP lässt sich lediglich bei Patienten mit ungünstigen histopathologischen und klinischen Parametern nachweisen. Entsprechend kann auf die ADT bei Patienten mit günstigen Parametern verzichtet werden, um die potentiellen Nebenwirkungen der ADT zu vermeiden.

Kommentar

Wir haben diese multizentrische Publikation unter Federführung der Mailänder Arbeitsgruppe ausgewählt, da sie ein relevantes Thema untersucht, welches einem im klinischen Alltag häufig begegnet: Soll eine Salvage-Bestrahlung bei BCR nach RP von einer ADT flankiert werden?

Diese Fragestellung wurde erst kürzlich in zwei prospektiv randomisierten Studien untersucht und 2016 und 2017 hochrangig publiziert. In beiden Studien zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der ADT-Gruppe. In der französischen Studie von Carrie et al erfolgte eine 1:1 Randomisierung in a) einen Bestrahlungsarm (66 Gy) und b) einen Bestrahlungsarm + 6 Monate ADT mit einem LHRH-Analogen. (1) Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Kombinationsarms: Die 5-Jahres progressionsfreie Überlebensraten betragen 80 % vs. 62 %; $p < 0,0001$. In der zweiten Studie von Shipley et al erfolgte ebenfalls eine 1:1 Randomisierung in a) einen reinen Bestrahlungsarm (64,8 Gy) und b) einen Bestrahlungsarm + Gabe von 150 mg Bicalutamid / Tag über 24 Monate. (2) Primärer Endpunkt dieser Studie war das Gesamtüberleben. Erneut zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des ADT Arms. Nach einem medianen Follow-up zensierter Patienten von 13 Jahren betrug das aktuarische Gesamtüberleben nach 12 Jahren 76,3 % vs. 71,3 % ($p = 0,04$).

Man könnte auf Grund dieser Studien den Eindruck gewinnen, die Frage, ob eine Salvage-Bestrahlung mit einer ADT kombiniert werden sollte, sei eigentlich erschöpfend und eindeutig beantwortet. Jedoch unterliegen beide Studien gewissen Limitationen, welche die Generalisierbarkeit der Ergebnisse mindert. Beispielsweise zeigten in der Studie von Shipley et al knapp 12 % der Patienten einen postoperativen PSA-Nadir von $\geq 0,5$ ng/ml und hatten somit ein hohes Risiko für eine systemische Erkrankung. Weiterhin betrug in dieser Studie der PSA-Wert zum Zeitpunkt der Salvage-Bestrahlung in nahezu der Hälfte der Patienten $\geq 0,7$ ng/ml, was die Effektivität der Salvage-Bestrahlung bekannterweise vermindert. Insofern stellt sich die Frage, ob die kombinierte Therapie tatsächlich für jeden Patienten sinnvoll ist, oder ob – in Analogie zur primären Bestrahlung – lediglich definierte Patientenkollektive profitieren?

Dies haben die Autoren der heutigen Literatur des Monats versucht näher zu beantworten. Hierfür analysierte die Arbeitsgruppe die Daten von 525 Patienten mit Nachweis eines BCR (PSA > 0,2 ng/ml – maximal 2 ng/ml) nach RP, welches nach im Median 27 Monaten eine Salvage-Bestrahlung erforderlich machte. Alle diese Patienten hatten einen postoperativen PSA-Nadir von < 0,1 ng/ml und waren pathologisch nodal negativ. Es handelt sich also um Patienten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für ein lokales Rezidiv, und einer entsprechend guten Indikation für eine Salvage-Bestrahlung. Die mediane Bestrahlungsdosis betrug 66 Gy (IQR 65-71 Gy). Die zusätzliche Bestrahlung der Lymphabflusswege erfolgte bei 21 % der Patienten (mediane Bestrahlungsdosis der Lymphabflusswege 50 Gy). Bei 178 Patienten (34 %) erfolgte eine zusätzliche ADT für im Median 15 Monate. Anhand der Patienten, welche lediglich die Salvage-Bestrahlung erhielten, wurde ein statistisches Modell entwickelt, welches den Nutzen der zusätzlichen ADT auf das metastasenfrem Überleben ermittelte. Anhand dieses Modells konnten die Autoren zeigen, dass in der Tat der zusätzliche Einsatz einer ADT nicht bei allen Patienten onkologisch sinnvoll ist, sondern lediglich Patienten mit ungünstigen histopathologischen bzw. klinischen Merkmalen hiervon profitierten. Namentlich waren dies Patienten mit einem Prostatektomie Gleason-Score von ≥ 8 und einem Tumorstadium pT3b/pT4 sowie Patienten mit einem PSA-Wert zum Zeitpunkt der Bestrahlung von $\geq 0,4$ ng/ml und einem Tumorstadium pT3b/pT4. Bei allen anderen Patienten erbrachte die zusätzliche ADT keinen onkologischen Vorteil.

Welche Schlüsse lassen sich hier für die Praxis ziehen?

Im Setting der primären Bestrahlung zur definitiven Therapie des Prostatakarzinoms ist schon seit langem bekannt, dass vor allem Patienten mit prognostisch ungünstigen klinischen und histopathologischen Parametern von einer additiven ADT profitieren, während bei Patienten mit einem niedrig-Risiko Prostatakarzinom diese keinen onkologischen Nutzen aufweist. Die Erkenntnis, dass der Einsatz einer ADT auch im Setting der Salvage-Bestrahlung nach RP einen onkologischen Nutzen für den Patienten bringen kann, ist hingegen relativ neu. Erstmals konnte in der aktuell besprochenen Arbeit gezeigt werden, dass die Kombination aus Salvage-Bestrahlung und ADT nicht bei allen Patienten sinnvoll erscheint, sondern, dass es vor allem die Patienten mit schlechten histopathologischen Merkmalen sind, welche von dieser Kombination profitieren. Dies erscheint unter Berücksichtigung der Daten aus dem primären Bestrahlungssetting auch einleuchtend. Insgesamt ist die Datenlage aber noch nicht besonders umfangreich und Detailfragen gilt es zu klären. Beispielsweise ist die optimale Dauer der ADT noch nicht genauer definiert, variierte sie doch in den verfügbaren Studien zwischen sechs Monaten und zwei Jahren. Ebenso ist es nicht sicher, ob tatsächlich nur Patienten mit in den in der aktuell vorgestellten Studie definierten Risikoprofilen von der Kombinationstherapie profitieren oder, ob im Laufe der Zeit nicht noch weitere Konstellationen identifiziert werden. Diese Detailfragen werden durch weitere Studien beantwortet werden müssen. In der Zwischenzeit scheint zu gelten, dass ein differenzierter Einsatz der ADT im Salvage-Bestrahlungssetting sinnvoll ist. Während vor allem Patienten mit histopathologisch ungünstigen Parametern von der Kombination zu profitieren scheinen, sollte der Einsatz bei Patienten mit günstigeren Parametern zurückhaltend erfolgen, insbesondere, wenn die Salvage-Bestrahlung bereits bei einem niedrigen PSA-Wert von 0,4 ng/ml oder gerne auch noch niedriger erfolgt. Bis allerdings weitere Daten vorliegen, die den optimalen Einsatz der ADT bei der Salvage-Bestrahlung näher definiert, lautet die Empfehlung der Martini-Klinik die Salvage-Bestrahlung mit einer sechs monatigen ADT zu kombinieren.

Referenzen

1. Carrie C, Hasbini A, de Laroche G, Richaud P, Guerif S, Latorzeff I, et al. "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." *The Lancet Oncology*. 2016;17 (6):747-56.
2. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, Major PP, Heney NM, Grignon DJ, et al. "Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer." *The New England journal of medicine*. 2017;376 (5):417-28.

- [mehr Literatur zum Thema](#)
- [mehr zu Priv.-Doz. Dr. Hendrik Isbarn](#)
- [mehr über die Martini-Klinik](#)