

Literatur des Monats Oktober 2018

## RTx des Primärtumors beim metastasierten PCa: eine kontrollierte randomisierte Phase III Studie

Auswahl und Kommentar von Prof. Dr. Markus Graefen

### [Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer \(STAMPEDE\): a randomised controlled phase 3 trial](#)

**Autoren:** Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP et al  
Lancet, 2018 Sep 25, doi: 10.1016/j.eururo.2018.09.008.

#### **Hintergrund**

In dieser Studie wurde untersucht, ob eine strahlentherapeutische Behandlung (RTx) des Primärtumors der Prostata das Überleben von Patienten mit neu diagnostiziertem, metastasierten Prostatakarzinom (mPCa) verbessert. Es wurde hierbei angenommen, dass der Benefit für Patienten mit geringer Metastasenlast (ML) am höchsten ist.

#### **Methoden**

Es wurden 2.016 Patienten mit einem mPCa randomisiert. In beiden Therapiearmen wurden die Patienten mit einer Hormontherapie behandelt, 18 % erhielten nach Dezember 2015 primär ebenfalls eine Therapie mit Docetaxel. Nach 1:1-Randomisierung erfolgte bei 1.032 Patienten zusätzlich eine hypofraktionierte RTx der Prostata in einem täglichen oder wöchentlichen Regime. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben, sekundäre Endpunkte das rezidivfreie, das progressionsfreie, das karzinomspezifische sowie das lokalsymptomfreie Überleben. Es erfolgten Subanalysen stratifiziert nach ML sowie angewandtem Strahlentherapieprotokoll.

#### **Ergebnisse**

Zwischen Januar 2013 und September 2016 wurden insgesamt 2.016 Patienten randomisiert, 1.029 in die Kontrollgruppe und 1.032 in den RTx-Arm. Das mediane Alter lag bei 68 Jahren und der mediane PSA-Wert betrug 97 ng/ml. 819 Patienten (40 %) der Patienten wiesen eine geringe ML auf (definiert analog der CHAARTED-Studie mit  $\leq 4$  Knochenmetastasen im Bereich des Achsenskeletts bzw. des knöchernen Beckens), 1.120 (54 %) hatten eine hohe ML, bei 6 % war dies nicht bekannt.

Die RTx verbesserte in der Gesamtkohorte das rezidivfreie Überleben (HR 0,76, 95 % CI 0,68-0,84;  $p < 0,0001$ ), aber nicht das Gesamtüberleben (0,92, 0,80-1,06;  $p = 0,266$ ).

Bei geringer ML wurde das Gesamtüberleben der RTx-Patienten signifikant verbessert (HR 0,68, 95 % CI 0,52-0,90;  $p = 0,007$ ; 3-Jahres Überleben 73 % in der Kontrollgruppe vs. 81 % nach zusätzlicher Strahlentherapie). Bei Patienten mit hoher ML hatte eine RTx keinen zusätzlichen Nutzen (HR 1,07, 95 % CI 0,90-1,28;  $p = 0,420$ ). Der Effekt der RTx war in beiden untersuchten Regimen gleich.

Die RTx wurde gut toleriert mit Grad 3-4 Toxizität (RTOG) von 5 % unter und 4 % nach Therapie. Schwere ungünstige Nebenwirkungen (CTCAE) waren in den Studienarmen gleich verteilt.

## Diskussion

Die Autoren schlussfolgerten, dass eine RTx das Gesamtüberleben bei Patienten mit einem mPCa und geringer ML verbessert, nicht aber bei hoher ML. Sie empfehlen deshalb, dass eine zusätzliche RTx der Prostata bei Patienten mit geringer ML zum Therapiestandard wird.

## Kommentar

Die Ergebnisse dieses STAMPEDE-Armes haben unserer Ansicht nach das Potential die Standard-Therapie des neu diagnostizierten mPCa grundsätzlich zu verändern. Zukünftig werden wir unsere Patienten darüber informieren, dass eine lokale Therapie der Prostata auch im metastasierten Stadium einen Überlebensvorteil mit sich bringt. Bewiesen ist dies für die Bestrahlung der Prostata, randomisierter Studien zur radikalen Prostatektomie laufen noch.

Entscheidend für einen Überlebensvorteil ist die Anzahl der vorliegenden Metastasen bei der Indikationsstellung der zusätzlichen Bestrahlung. Nur bei bis zu maximal 4 Knochenmetastasen konnte ein Vorteil gesehen werden, bei höherer Metastasenzahl oder viszeralen Metastasen (definiert als so. high metastatic burden) erbrachte eine Bestrahlung des Primärtumors keinen Vorteil. Diese Erkenntnis deckt sich mit den Ergebnissen der HORRAD-Studie, welche ein ebenfalls erst vor wenigen Wochen publiziert wurde und welche wir in der letzten Publikation des Monats diskutiert hatten.

Auch hier wurden 432 Patienten mit einem mPCA randomisiert mittels RTx zusätzlich zur medikamentösen Therapie lokal behandelt und auch hier zeigte sich für die Gesamtkohorte kein Überlebensvorteil. Für Patienten mit  $< 5$  Metastasen fand sich hingegen ein vergleichbarer Überlebensvorteil wie in der STAMPEDE-Studie (in beiden Studien konnte das Gesamtüberleben relativ um 325 verbesserte werden). Die HORRAD-Studie war allerdings – anders als die STAMPEDE-Studie – nicht für eine solche Subanalyse gepowert, sodass eine Bestätigung eines möglichen verbesserten Überlebens durch eine lokale Therapie noch der Ergebnisse von STAMPEDE bedurfte.

Zur Beurteilung der Rolle der radikalen Prostatektomie in diesem klinischen Stadium läuft zurzeit in Europa noch die von uns initiierte sog. RAMPP-Studie, in welche bereits 130 Patienten eingeschlossen werden konnten. Hier werden Patienten mit  $\leq 5$  Knochenmetastasen in die Arme medikamentöse Standardtherapie +/- radikale Prostatektomie randomisiert.

Eine kleine Einschränkung der STAMPEDE-Ergebnisse ist, dass die medikamentöse Therapie aus alleiniger Hormontherapie bzw. bei 18 % der Patienten noch aus zusätzlicher Docetaxel-Therapie bestand. In der Patientengruppe mit geringer ML konnte bislang aber nur für die Kombination aus

Abiraterone und Hormontherapie ein Überlebensvorteil gezeigt werden (eine Kombination, die kein Patient in der STAMPEDE-Studie erhielt!), sodass prinzipiell abzuwarten bleibt, ob der gezeigte Überlebensvorteil der Bestrahlung bestehen bleibt wenn medikamentös zeitgleich Abiraterone gegeben wird. Dies ist sicherlich zu erwarten, untersucht wird dies in der zurzeit laufenden 4-armigen PEACE-1-Studie in der u.a. Abiraterone +/- zusätzliche Strahlentherapie untersucht werden.

- [mehr Literatur zum Thema](#)
- [mehr über die Studien der Martini-Klinik](#)
- [mehr zu Prof. Dr. Markus Graefen](#)
- [mehr über die Martini-Klinik](#)