

Literatur des Monats September 2018

## HORRAD-Studie: ADT vs. ADT plus Bestrahlung bei primär ossär metastasiertem PCa

Auswahl und Kommentar von Prof. Dr. Thomas Steuber

[Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial](#)

**Autoren:** Liselotte M. S. Boevé, Maarten C. C. M. Hulshof, André N. Vis, Aeilko H. Zwinderman, Jos W. R. Twisk, Wim P. J. Witjes, Karl P. J. Delaere, R. Jeroen A. van Morselaar, Paul C. M. S. Verhagen, Geroge van Andel

EuropeanUrology, 2018 Sep 25, doi: 10.1016/j.eururo.2018.09.008.

### Hintergrund

Die Standardtherapie für Patienten mit primär ossär metastasiertem Prostatakarzinom ist die Androgendeprivationstherapie (ADT). Retrospektive Studien suggerieren einen Überlebensvorteil für Patienten, bei denen auch der Primärtumor behandelt wird. Zum jetzigen Zeitpunkt existieren keine Daten von randomisierten Studien, die dieses Konzept unterstützen. Ziel dieser Studie ist es, zu bestimmen, ob eine zusätzliche externe Prostatabestrahlung (EBRT) zur ADT bei metastasierten Patienten ein verlängertes Überleben mit sich bringt.

### Material und Methoden

Die HORRAD-Studie ist eine multizentrische, randomisierte Studie, in der 423 Patienten mit einem PSA-Wert > 20 ng/ml und primär ossär metastasiertem Prostatakarzinom zwischen 2004 und 2014 eingeschlossen wurden.

### Intervention

Patienten erhielten randomisiert entweder eine Kombinationstherapie aus ADT und EBRT (Radiotherapiegruppe) oder eine alleinige ADT (Kontrollgruppe). Die EBRT wurde innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der ADT begonnen. Die initial vorgeschriebene Dosis betrug 70 Gy in 35 Fraktionen in einem Therapieintervall von 7 Wochen. In dieser Studienperiode wurde ein optionales, biologisch äquivalentes Schema ergänzt, welches aus 57,76 Gy in 19 Fraktionen von 3,04 Gy, dreimal die Woche für 6 Wochen bestand.

## Statistik

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Als sekundärer Endpunkt wurde die Zeit bis zur PSA-Progression untersucht. Rohe und adjustierte Analysen wurden durchgeführt, um den Therapieeffekt zu untersuchen.

## Ergebnisse und Limitationen

Der mediane PSA-Wert lag bei 142 ng/ml und 67 % der Patienten hatten mehr als 5 Knochenmetastasen. Das mediane Follow-up betrug 47 Monate. Das mediane Gesamtüberleben betrug 45 Monate (95 % confidence interval [CI], 40,4 - 49,6) in der Radiotherapiegruppe und 43 Monate (95 % CI: 32,6 – 53,4), in der Kontrollgruppe ( $p = 0,4$ ). Somit zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen beiden Gruppen. Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression in der Radiotherapiegruppe betrug 15 Monate, (95 % CI: 11,8 - 18,2) verglichen mit 12 Monaten in der Kontrolle. (95 % CI 10,6 - 13,4) Die rohe Hazard Ratio war statistisch signifikant (0,78; 95 % CI: 0,63 - 0,97) ( $p = 0,02$ ).

## Schlussfolgerung

In der aktuellen randomisiert kontrollierten Studie, die eine alleinige ADT mit einer Kombinationstherapie aus ADT mit externer Radiatio der Prostata bei primär ossär metastasierten Prostatakrebspatienten vergleicht, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben, obwohl die Konfidenzintervalle einen substanziellen Vorteil nicht ausschließen können. Die Autoren schlussfolgern, dass weitere Studien erforderlich sind, um den Stellenwert der Lokaltherapie beim metastasierten, hormonnaiven Prostatakarzinom zu beurteilen.

## Kommentar

Die Therapie des primär metastasierten und somit hormonsensitiven Prostatakarzinoms hat sich in den letzten 5 Jahren erheblich verändert. Während über ein halbes Jahrhundert die alleinige ADT als Therapie der Wahl galt, gelten seit der Veröffentlichung der amerikanischen CHARTED-Studie sowie der internationalen LATITUDE-Studie die primären Kombinationen mit entweder 6 Zyklen Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche oder aber die begleitende Therapie mit Zytiga® 1000 mg in Kombination mit 5 mg Prednison als neuer Therapiestandard im primär metastasierten Tumorstadium. Unterstützt werden beide Studienergebnisse durch Daten der STAMPEDE-Studie, die in einem sog. Multi-arm Multi-stage Design experimentelle Therapiegruppen gegen einen Standard-Arm (Standard of Care) vergleicht. Auch hier konnte für die Kombination ADT/Docetaxel sowie die Kombination Zytiga® gegenüber der alleinigen ADT ein signifikanter Überlebensvorteil beobachtet werden.

Analog dazu findet sich in der Literatur ein Überlebensvorteil für Patienten, bei denen in der primär metastasierten Situation zusätzlich zur Systemtherapie auch eine Lokaltherapie in Form einer radikalen Prostatektomie oder einer Prostatabestrahlung durchgeführt wurde. Maßgeblich konnten dabei aus der amerikanischen SEER-Datenbank oder aber auch der National Cancer Database aus großen Patientenkohorten mit primär metastasierter Prostatakrebskrankung kleine Subgruppen identifiziert werden, bei denen zusätzlich zur systemischen Behandlung auch eine Lokaltherapie durchgeführt wurde. Hier deuteten sich Überlebensvorteile für die lokal behandelten Patienten an, was die Hypothese zulässt, dass die Primäriumtherapie für die weitere Tumorprogression sowie das Ansprechen auf die weitere Systemtherapie von prognostischer Relevanz sein könnte. Limitationen bestehen darin, dass die genannten Studien allesamt retrospektiver Natur sind und auch durch subtiles statistisches Modellieren ein weit verbreiteter Selektionsfehler in Richtung fitterer Patienten mit eingeschränkter Tumorlast, die eher lokal therapiert werden, nicht ausgeschlossen werden kann. Kontrovers zu den genannten

Registerstudien zeigte eine von uns durchgeführte prospektive Case-Control-Studie von 83 Patienten mit primär ossär metastasiertem Prostatakarzinom  $\leq 3$  Knochenmetastasen und einem PSA-Wert  $\leq 150$  mg/dl im Vergleich zu einer dänischen Kohorte, bei denen keine radikale Prostatektomie, sondern lediglich die beste systemische Therapie durchgeführt wurde, kein Unterschied in der Zeit bis zur Kastrationsresistenz sowie dem Gesamtüberleben (Steuber et al. Eur Urol Focus Dez 2017). Aufgrund dieser uneinheitlichen Datenlage in der Literatur werden die Ergebnisse prospektiv randomisierter Studien dringend erwartet, um die bisher vielfach außerhalb von Studien durchgeführte Lokaltherapie bei primär (oligo) metastasierten Patienten durch Evidenz zu unterstützen.

Die aktuelle HORRAD-Studie präsentiert erstmalig Daten einer solchen prospektiv randomisierten Studie. Die Lokaltherapie erfolgt in Form einer perkutanen Bestrahlung. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem PSA-Wert  $> 20$  ng/ml und ossären Metastasen, wobei auch Patienten mit viszeraler Metastasierung (Anteil war nicht bekannt) eingeschlossen wurden und auch die Anzahl der Knochenmetastasen nicht limitiert wurde. Entsprechend war der mediane PSA-Wert in der Studie mit 142 ng/ml hoch, zwei Drittel der Patienten wiesen mehr als 5 Knochenmetastasen auf und entsprachen somit nicht mehr dem sog. oligometastasierten Krankheitsbild.

Enttäuschender Weise zeigt die Überlebensanalyse beider Gruppen keinen Unterschied. Daher kann anhand dieser Daten kein Überlebensvorteil aus der Kombination von ADT und Prostatabestrahlung bei primär ossär metastasierten Patienten abgeleitet werden. Betrachtet man den Forrest-Plot der Subgruppenanalyse so deutet sich ein Trend in Richtung eines Überlebensvorteils bei Patienten an, die weniger als 5 Knochenmetastasen aufwiesen (Hazard Ratio 0,68, Konfidenzintervall 0,07 - 1,14), asymptomatisch waren (Hazard Ratio 0,83, Konfidenzintervall 0,61 - 1,14) oder einen guten Performancessstatus von 0 hatten (Hazard Ratio 0,89, Konfidenzintervall 0,69 - 1,16). Aufgrund der dadurch entstehenden kleinen Subgruppen wird jedoch hier kein statistisches Signifikanzniveau erreicht. Dennoch können substantielle Überlebensvorteile gut selektionierter Patientengruppen nicht ausgeschlossen werden. In der unadjustierten Analyse des PSA-progressionsfreien Überlebens zeigt sich mit 15 vs. 12 Monate ein Vorteil zugunsten der Kombinationstherapie, nach Adjustierung bleibt die statistische Signifikanz jedoch nicht bestehen.

Die Autoren schlussfolgern somit, dass nach Daten dieser Studie ein eindeutiger Überlebensvorteil zugunsten der Kombinationstherapie nicht abgeleitet werden kann, jedoch aufgrund der Konfidenzintervalle in den Subgruppen, gerade von Patienten mit limitierter Tumorerkrankung ein Überlebensvorteil nicht ausgeschlossen werden kann, hier jedoch weitere prospektive Studien abgewartet werden müssen.

### Weitere Studien zur Lokaltherapie

Hier sind in der Tat weitere interessante Studien auf den Weg gebracht, jedoch mit unterschiedlicher Rekrutierungsdynamik. Sicherlich ein uneingeschränktes Erfolgsmodell ist der englische STAMPEDE-Trial, der sowohl zur Etablierung der Kombinationstherapie aus ADT und Docetaxel als auch zur zusätzlichen Zytiga®-Gabe zur ADT beim hormonnaiven metastasierten Prostatakarzinom beigetragen hat. Interessanterweise findet sich auch im späteren Randomisierungsintervall ein Arm, bei dem Standard of Care, mit Standard of Care und Prostatabestrahlung bei primär metastasierten Patienten verglichen wird – quasi in Analogie zu dem vorgelegten Protokoll der HORRAD-Studie. Die Daten der STAMPEDE-Studie aus dem Vergleich Standard of Care gegenüber Standard of Care + Prostatabestrahlung werden dieses Jahr im Oktober 2018 auf dem ESMO in München vorgestellt. Eine weitere, derzeit laufende Studie ist die

Hamburger gRAMPP Studie. Hier werden Patienten mit einem PSA Wert < 200 ng/ml sowie maximal 5 Knochenmetastasen (ohne viszeraler Metastasierung) im operablen Zustand 1:1 randomisiert in einen Kontrollarm (best systemic treatment) oder einen Interventionsarm (best systemic treatment und radikale Prostatektomie). Derzeit sind ca. 110 Patienten eingeschlossen worden bei einer kalkulierten Anzahl von 500 Patienten. Informationen zum Patienteneinschluss finden Sie auf unserer Homepage der Studienambulanz:

<https://www.martini-klinik.de/fuer-aerzte/studien/studienuebersicht/g-rampp-studie>

Zusammenfassend findet sich Stand jetzt keine klare Evidenz aus prospektiv randomisierten Studien, die einen Überlebensvorteil der lokalen Primariustherapie belegt. Entsprechend schlussfolgert auch die EAU in ihrer aktuellen Leitlinie im Sinne einer „strong recommendation“, dass die zytoreduktive Lokaltherapie ausschließlich im Rahmen klinischer Studien erfolgen sollte.

- [mehr Literatur zum Thema](#)
- [mehr zu Prof. Dr. Thomas Steuber](#)
- [mehr über die Martini-Klinik](#)