

Literatur des Monats Dezember 2019

Reihenfolge von ADT und perkutaner Bestrahlung beim lokalisierten PCa

Auswahl und Kommentar von Prof. Dr. Hans Heinzer

["Sequencing of Androgen-Deprivation Therapy With External-Beam Radiotherapy in Localized Prostate Cancer: A Phase III Randomized Controlled Trial"](#)

Autoren: Malone S, Roy S, Eapen L, E C, MacRae R, Perry G, Bowen J, Samant R, Morgan S, Craig J, Malone K, Grimes S.

J Clin Oncol. 2019 Dec 12;JCO1901904. doi:10.1200/JCO.19.01904.

Hintergrund der Studie

Die perkutane Dosis-eskalierte Strahlentherapie (RT) in Kombination mit einer hormonablativen Therapie (ADT) gehört zu den definitiven Standardtherapien beim lokalisierten Prostatakarzinom (LPCa). Die optimale Reihenfolge der beiden Therapien ist unklar. Die vorliegende Phase-III-Studie vergleicht eine neoadjuvante ADT mit einer gleichzeitigen ADT in Kombination mit der perkutanen Dosis-eskalierten Strahlentherapie (PRT).

Patienten und Methoden

Patienten mit neudiagnostiziertem LPCa mit einem Gleason Grad ≤ 7 , klinischem Stadium T1b bis T3a und einem PSA < 30 ng/ml wurden entweder einer neoadjuvanten oder gleichzeitigen ADT für 6 Monate zugeordnet, beginnend 4 Monate vor RT (neoadjuvante Gruppe) oder gleichzeitig und adjuvant zur RT (gleichzeitige Gruppe). Der primäre Endpunkt war das biochemische, rezidivfreie Überleben (bRFS). BRFS und das Gesamtüberleben (OS) wurden mit dem Log-Rank-Test verglichen. Die Inzidenz von RT-bedingten \geq Grad 3 Spätnebenwirkungen wurden ebenfalls mit dem Log-Rank-Test analysiert.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 432 Patienten entweder in die neoadjuvante (n = 215) oder in die gleichzeitige Gruppe (n = 217) randomisiert. Nach 10 Jahren lag die bRFS-Rate bei 80,5 % bzw. 87,4 %. Die 10-Jahres-OS-Rate lag bei 76,4% bzw. 73,7 %. Statistisch gab es keinen Unterschied beim bRFS (p = 0,10) oder dem OS (p = 0,70) zwischen den beiden Gruppen. In Relation zur neoadjuvanten Gruppe war die Hazard-Ratio für die gleichzeitige Gruppe 0,66 (95 % CI, 0,41 - 1,07) für das bRFS und 0,94 (95 % CI, 0,68 - 1,30) für das OS. Ebenfalls gab es keinen statistischen Unterschied in

der 3-Jahres-Inzidenz von RT-bedingten \geq Grad 3 Spätnebenwirkungen (2,5 % vs. 3,9 %) oder urogenitaler Nebenwirkungen (2,9 % vs. 2,9 %) zwischen den Gruppen.

Schlussfolgerung der Autoren

In der vorliegenden Studie wurde kein statistisch signifikanter Unterschied im bRFS zwischen den beiden Gruppen gefunden. Ebenso gab es keine Unterschiede beim OS oder bei den RT-bedingten Spätnebenwirkungen. Basierend auf diesen Ergebnissen können sowohl die neoadjuvante als auch die gleichzeitige Initiierung der kurzzeitigen ADT mit der PRT als sinnvoller Behandlungsstandard für das LPCa betrachtet werden.

Kommentar

In den letzten Monaten sind bereits mehrere beachtenswerte Studien zur optimalen Kombination der ADT mit der Strahlentherapie veröffentlicht worden. Aktuell kommt jetzt ein erneut hochrangig im JCO publiziertes Paper hinzu. Thema dieser Studie ist die Frage der optimalen Reihenfolge der ADT und der perkutanen Bestrahlung beim lokalisierten PCa. Patienten mit neudiagnostiziertem LPCa mit einem Gleason Grad ≤ 7 , klinischem Stadium T1b bis T3a und einem PSA < 30 ng/ml wurden entweder einer neoadjuvanten oder gleichzeitigen ADT für 6 Monate zugeordnet, beginnend 4 Monate vor RT (neoadjuvante Gruppe) oder gleichzeitig und adjuvant zur RT (gleichzeitige Gruppe). Ungefähr 95 % aller eingeschlossenen Patienten hatten ein PCa vom intermediären Risiko-Typ. Während die deutschen und die europäischen Leitlinien beide eine begleitende ADT zur RT bei lokal fortgeschrittenen bzw. high-risk PCa (Dauer 2 bis 3 Jahre) empfehlen, empfiehlt nur die europäische Leitlinie explizit eine kurzzeitige ADT beim intermediären Risiko (Dauer 4-6 Monate). Dies entspricht dem in der Studie untersuchtem Behandlungsprotokoll. Beachtenswert bei der vorliegenden Studie ist die lange Nachbeobachtungszeit von fast 12 Jahren und das „moderne“ Bestrahlungsprotokoll mit IMRT (Intensitätsmodulierte Strahlentherapie) und Dosis-Eskalation bei allen Patienten. Bisher wurde in der Praxis eher eine neoadjuvante ADT-Gabe favorisiert. Als Basis hierfür galt die mögliche Hypothese, dass durch die neoadjuvante Gabe die Zytoreduktion und die Reduzierung der intratumoralen Hypoxie ein besseres Ansprechen der RT bewirken könnte. Erste klinische Erfahrungen unterstützten diese Hypothese. Dies konnte in der vorliegenden Phase-III-Studie nicht belegt werden. In allen Endpunkten gab es zwischen den beiden Armen keinen signifikanten Unterschied. Tendenziell gab es beim bRFS mit 87,4 % versus 80,7 % einen Vorteil zu Gunsten der gleichzeitigen ADT-Gabe, ohne aber eine statistische Signifikanz zu erreichen. Dies ist auch der insgesamt niedrigen Rezidivrate aller Patienten geschuldet. Leider liegen in der Studie keine ausreichenden Informationen zum primären Gleason vor. Meist ist nur die Gleason-Summe bekannt gewesen. Die Autoren können somit keine Hinweise geben, ob die Schlussfolgerung uneingeschränkt sowohl für Gleason 3+4 als auch für Gleason 4+3-Tumore gilt.

Nach der aktuellen Studie kann nun mehr eine geplante ADT zur perkutanen Strahlentherapie sowohl neoadjuvant als auch gleichzeitig flexibel beim lokalisierten PCA eingesetzt werden und kann somit auch zu einer besseren Patientencompliance beitragen. Dabei bleibt aber die individuelle Entscheidung offen, welche Patienten von einer Kombinationstherapie profitieren werden.

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