

Literatur des Monats März 2019

Zeitpunkt der Hormon- & Strahlentherapie bei lokalisiertem PCa mit schlechter Prognose

Auswahl und Kommentar von Dr. Uwe Michl

[Sequence of hormonal therapy and radiotherapy field size in unfavourable, localised prostate cancer \(NRG/RTOG 9413\): long-term results of a randomised, phase 3 trial](#)

Autoren: Roach M, Sandler HM et al
Lancet Oncol, Nov. 2018

Hintergrund

Die Strahlentherapie des Prostatakarzinoms in Kombination mit einer Hormontherapie ist eine der Standardtherapien beim Prostatakarzinom vom Intermediär- oder Hochrisikotyp. Unklar war bisher, ob eine Bestrahlung des gesamten Beckens gegenüber einer alleinigen Prostatabestrahlung Vorteile hat und ob Unterschiede in der Verträglichkeit bestehen. Die Auswirkungen des Beginns der Hormontherapie (neoadjuvant versus adjuvant) auf Prognose und Nebenwirkungen sind gleichfalls ungeklärt.

Methoden

Die Arbeit berichtet die Langzeitergebnisse der prospektiven Multicenter-Phase-3-Studie NRG/RTOG 9413. Es handelt sich um eine 2*2 Studie, bei der zum einen die Art der Radiatio, nur Prostata (PORT) oder Becken (WPRT) randomisiert wurde und zum anderen der Beginn der Hormontherapie, neoadjuvant (NHT) 2 Monaten vor Bestrahlung beginnend oder erst nach Abschluss der Bestrahlung startend (AHT) randomisiert wurde. Der Einschluss der Patienten erfolgt von April 1995 bis Juni 1999 bei insgesamt 53 Zentren. Die Patienten hatten anhand ihrer klinischen Parameter ein mindestens 15 % Risiko für Lymphknotenmetastasen. Die Bestrahlung erfolgte bis zu einer Prostatadosis von 70,2 Gy, in der Gruppe der Beckenbestrahlung betrug die Beckendosis 50,4 Gy, jeweils verteilt auf eine Tagesdosis von 1,8 Gy. Die Hormontherapie erfolgte als Kombination eines monatlichen GnRH Analogons mit Flutamid und wurde über 4 Monate gegeben: entweder 2 Monate vor Bestrahlung beginnend bis zu deren Ende oder für 4 Monate nach Beendigung der Bestrahlung.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 1.322 Patienten mit einem Intermediär- oder Hochrisikoprostatakarzinom in 53 Zentren randomisiert. In die Analyse konnten letztlich 1.270 eingeschlossen werden.

Der mediane PSA-Wert betrug 23 ng/ml (IQR 12,1 – 34,7), er musste bei Einschluss weniger als 100 ng/ml betragen. Ein Gleason Score von ≤ 6 wurde bei 27 % der Patienten angegeben, wobei in dieser Analyse die in den Zentren erhobenen Befunde verwendet wurden. Eine zentrale Nachbefundung der Biopsien wurde nur zur Sicherung des Prostatakarzinoms durchgeführt.

Patienten mit pN1 Befunde wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Das mediane Nachsorgeintervall aller Patienten lag bei 8,8 Jahren und bei allen noch lebenden Patienten betrug es 14,8 Jahre. Der primäre Studienendpunkt war das PSA-progressionsfreie Überleben (Phoenix Kriterium: $> 2,0$ über Nadir).

Beim 10 Jahres PSA-progressionsfreien Überleben ergab sich folgendes Bild: NHT + WPRT: 28,4 % (CI 23,3 – 33,6); NHT + PORT: 23,5 % (CI 18,7 – 28,3); WPRT + AHT: 19,4 % (CI 14,9 – 24,0); PORT + AHT: 30,2 % (CI 25,0 – 35,4).

Signifikant bessere Ergebnisse wurden mit NHT + WPRT im Vergleich zu NHT + PORT oder WPRT + AHT erreicht. Auf der anderen Seite war PORT + AHT signifikant besser als NHT + PORT oder WPRT + AHT.

Unterschiede im Gesamtüberleben oder Prostatakarzinomsymptomfreienüberleben (keine Lokoregionär- oder Fernmetastasen, keine lokale Progression) wurden zwischen den vier Therapiegruppen nicht festgestellt.

Strahlenbedingte gastrointestinale Grad > 3 Nebenwirkungen wurden bei 7 % der NHT + WPRT, < 2 % der NHT + PORT, < 4 % der WPRT + AHT und < 4 % der PORT + AHT beschrieben.

Strahlenbedingte vesikourethrale und genitale Grad > 3 Nebenwirkungen wurden bei < 9 % der NHT + WPRT, 6 % der NHT + PORT, < 11 % der WPRT + AHT und 9 % der PORT + AHT beschrieben.

Interpretation

Die vorgestellte Studie zeigt klar die Konsequenzen der jeweiligen Behandlung im Langzeitverlauf. Sicher ist eine tendenzielle Zunahme der strahlenbedingten Nebenwirkungen mit Vergrößerung des Therapiefeldes und möglicherweise dem Zeitpunkt des Beginns der Hormontherapie.

Die wechselnden Ergebnisse zwischen den Gruppen werden mit der aus heutiger Sicht zu geringen Strahlendosis, sowie der eher geringen Feldgröße der Beckenbestrahlung in Verbindung gebracht. Da keine Ergebnisse einer zentralen pathologischen Beurteilung der Biopsien in die Analyse verwendet wurden ist ein Bias aus diesem Grund nicht ausgeschlossen.

Letztlich wird auch ein zufälliges Ergebnis, trotz der insgesamt großen Patientenzahl, nicht ausgeschlossen. Bei einem eher geringen Risiko für Lymphknotenmetastasen von > 15 % kann der mögliche Vorteil einer WPRT nur bei einem geringen Anteil der Patienten zum Tragen kommen. Der Effekt könnte dann in der größeren Gruppe der N0 Patienten „untergehen“.

Bei der Beurteilung der Effekte dieser Langzeitstudie zur Therapie des Prostatakarzinoms ist die Tatsache, dass sich die Behandlungsmodalitäten, sowohl was Bestrahlungsdosis als auch Dauer der Hormontherapie betrifft, in der Zwischenzeit deutlich verändert haben zu berücksichtigen.

Diese Änderungen werden von den Kollegen in der Anschlussstudie (NRG/RTOG 0924, WPRT versus PORT, jeweils mit NHT) entsprechend berücksichtigt, die Prostatadosis wurde auf 79,2 Gy festgelegt, die Grenzen der Beckenbestrahlung erweitert und die Dauer der Hormontherapie verlängert.

Kommentar

Wir haben die aktuelle Arbeit als Publikation des Monats ausgewählt, da diese randomisierte Studie den Langzeitverlauf nach verschiedenen strahlentherapeutischen Modalitäten unter Einschluss von verschiedenen Zeitpunkten des Beginns der Hormontherapie aufzeigt.

Eine besondere Wertigkeit hat diese Studie durch den langen Nachbeobachtungszeitraum und die Randomisierung in vielen Zentren.

In der Zwischenzeit haben sich viele strahlentherapeutische Empfehlungen deutlich geändert. Die Wertigkeit der WPRT im Vergleich zur PORT unter Berücksichtigung der aktuellen Bestrahlungsparameter wird sich wahrscheinlich erst in der Nachfolgestudie zeigen.

Relativ gesichert darf gelten, dass eine Erweiterung des Strahlenfelds eine etwas höhere Rate an \geq Grad 3 Nebenwirkungen zur Folge haben kann, wobei dies auch nur für die damals verwendeten Bestrahlungstechniken gilt. Ergebnisse dazu sind ebenfalls von der Nachfolgestudie zu erwarten.

- [mehr Literatur zum Thema](#)
- [mehr zu Dr. Uwe Michl](#)
- [mehr über die Martini-Klinik](#)