

Literatur des Monats September 2019

Nutzen & optimale Dauer der ADT in Kombination zur Salvage-Bestrahlung nach RRP

Auswahl und Kommentar von PD Dr. Hendrik Isbarn

[„Assessing the Role and Optimal Duration of Hormonal Treatment in Association with Salvage Radiation Therapy After Radical Prostatectomy: Results from a Multi-Institutional Study“](#)

Autoren: Fossati et al., European Urology, Oktober 2019

Hintergrund der Studie

Die optimale Dauer der Androgendeprivationstherapie (ADT) in Kombination zur postoperativen Bestrahlung nach radikaler Prostatektomie (RRP) ist Gegenstand der Diskussion.

Ziel der Studie

Den Einfluss der Dauer einer ADT an Patienten zu testen, bei denen eine postoperative Bestrahlung durchgeführt wird; stratifiziert nach klinischen und histopathologischen Variablen.

Design, Setting und Teilnehmer

In dieser Studie wurden die Daten von insgesamt 1.264 Patienten ausgewertet, bei denen eine Salvage-Bestrahlung (SB) der Prostata- und Samenblasenloge nach RRP durchgeführt wurde. Acht Zentren nahmen an dieser Studie teil. Grund für die SB war entweder ein steigender PSA-Wert oder eine PSA-Persistenz nach RRP, definiert als ein PSA-Wert $>0,1$ ng/ml ein Monat nach der Operation. Ob eine flankierende ADT durchgeführt wurde, oblag der Entscheidung des behandelnden Arztes.

Endpunkte und statistische Analyse

Der primäre Studienendpunkt war die klinische Progression, welche durch bildgebende Verfahren ermittelt wurde. Mittels multivariabler Cox-Regressionsanalyse wurde der Einfluss der Dauer der ADT auf die Wahrscheinlichkeit der klinischen Progression ermittelt. Ein Interaktionstest zwischen der Dauer der ADT und verschiedenen Risikofaktoren wurde durchgeführt, um die Hypothese zu überprüfen, dass das klinisch progressionsfreie Überleben je nach Risikoprofil variiert. Drei Risikofaktoren wurden evaluiert: pT Stadium \geq pT3b, Gleason Score \geq 8 sowie ein PSA-Wert $>0,5$ ng/ml zu Beginn der SB. Der Zusammenhang zwischen der Dauer der ADT und dem klinisch progressionsfreien Überleben wurde je nach Anzahl der Risikofaktoren (0 vs. 1 vs. \geq 2) graphisch dargestellt.

Ergebnisse und Limitationen

Bei insgesamt 1.125 Männer (89 %) wurde die SB aufgrund eines PSA-Anstiegs durchgeführt. Bei 139 Patienten (11 %) erfolgte die SB wegen einer PSA-Persistenz. Eine begleitende ADT erhielten 363 Patienten (29 %). Die mediane ADT Dauer betrug 9 Monate. Nach einem medianen Follow-up von 93 Monaten nach RRP entwickelten 182 Patienten eine klinische Progression. Das 8-Jahr klinisch progressionsfreie Überleben betrug 92 %. In der multivariablen Analyse zeigte sich eine inverse Korrelation der Dauer der ADT mit dem Risiko der klinischen Progression (Hazard Ratio 0,95; $p = 0,022$). Bei 531 Patienten (42 %) lag keiner der definierten Risikofaktoren vor. Bei 507 Patienten (40 %) lag ein Risikofaktor vor und bei 226 Patienten (18 %) zwei oder mehr. Der Zusammenhang zwischen der Dauer der ADT und dem Risiko der klinischen Progression unterschied sich statistisch signifikant je nachdem wie viele Risikofaktoren vorlagen (0 vs. 1, $p = 0,001$; 0 vs. ≥ 2 , $p < 0,001$). Ein signifikant positiver Effekt der ADT wurde bei Patienten mit zwei oder mehr Risikofaktoren beobachtet, wenn die ADT für bis zu 36 Monate gegeben wurde. Dieser positive Effekt verringerte sich für Patienten mit lediglich einem der Risikofaktoren. Hier zeigte sich ein Vorteil der ADT, wenn diese für einen kürzeren Zeitraum gegeben wurde (< 12 Monate). Im Gegensatz dazu zeigte sich bei Patienten ohne Risikofaktoren ein insgesamt geringes Risiko der klinischen Progression, welches nicht durch die Dauer der ADT beeinflusst wurde.

Schlussfolgerung

Der onkologische Nutzen der Dauer der ADT wird bei Patienten, bei denen eine SB aufgrund eines steigenden PSA-Wertes nach RRP geplant ist, von deren klinischen und histopathologischen Charakteristika beeinflusst. Unsere Daten zeigen einen signifikanten Vorteil der Langzeit-ADT für Patienten mit zwei oder mehr Risikofaktoren. Bei Patienten mit einem Risikofaktor zeigte sich ein Nutzen der Kurzzeit-ADT. Patienten ohne Risikofaktoren scheinen hingegen nicht von einer begleitenden ADT zu profitieren.

Kommentar

Wir haben diese multizentrische Studie, welche unter Federführung der Kollegen aus Mailand durchgeführt wurde, als Studie des Monats für Sie ausgewählt, da ein Thema untersucht wurde, welches klinisch sehr relevant ist und einem im klinischen Alltag häufig begegnet: Soll eine Salvage-Bestrahlung (SB) von einer Androgendeprivationstherapie (ADT) begleitet werden, und wenn ja, für wie lange?

In zwei kontrollierten randomisierten Studien wurde ein positiver Effekt der additiven ADT bei SB beschrieben. In der französischen Studie von Carrie et al. (1) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil einer sechsmonatigen ADT mittels LHRH-Analogen auf das progressionsfreie Überleben (5-Jahres progressionsfreies Überleben: 80 % vs. 62 %; $p < 0,001$). In einer zweiten Studie von Shipley et al. (2) konnte sogar ein Vorteil im Gesamtüberleben zugunsten der ADT-Gruppe (in diesem Fall Bicalutamid für 24 Monate) beobachtet werden. Nach einem medianen Follow-up von 13 Jahren betrug das aktuarische Gesamtüberleben nach 12 Jahren 76,3 % vs. 71,3 % ($p = 0,04$).

Es muss bei der Interpretation dieser Daten jedoch berücksichtigt werden, dass ein Großteil der Patienten einen relativ hohen PSA-Wert zum Zeitpunkt der SB hatte ($> 0,5$ ng/ml) und sich der positive Effekt der begleitenden ADT vor allem bei Patienten mit sehr hohen PSA-Werten ($> 1,5$ ng/ml) zeigte. Bei solch hohen PSA-Werten im Salvage-Setting hat sicherlich bei vielen Patienten bereits eine (okkulte) Metastasierung stattgefunden, was den Vorteil der zusätzlichen ADT in

diesem Patientenkollektiv bereits erklären würde. Entsprechend ist es unklar, ob eine frühe SB (PSA Wert zum Zeitpunkt der SB $< 0,5$ ng/ml) ebenfalls in jedem Fall von einer ADT begleitet werden sollte.

Entsprechend vage wird dieses Thema auch in aktuellen Leitlinien behandelt. In den Leitlinien der EAU wird zwar die Empfehlung zur begleitenden ADT für zwei Jahre bei SB formuliert (Empfehlungsgrad: schwach). Allerdings wird ebenfalls in den EAU Leitlinien gesagt, dass nicht jeder pNO-Patient eine begleitende ADT benötigt und diese auch nicht jedem Patienten angeboten werden soll (Empfehlungsgrad: stark).

Bereits in der Vergangenheit hatte sich die Mailänder Arbeitsgruppe diesem Thema gewidmet (3). In einer 2018 von Gandaglia et al. publizierten retrospektiven Analyse konnte gezeigt werden, dass nicht alle Patienten von einer zusätzlichen ADT profitieren, sondern nur solche mit ermittelten Risikofaktoren. Als Risikofaktoren hatten die Autoren aggressive Tumoren (Gleason Gruppe ≥ 4), ein lokal fortgeschrittenes Tumorstadium (pT3b/pT4) sowie einen PSA-Wert zum Zeitpunkt der Bestrahlung von $\geq 0,4$ ng/ml identifiziert. Allerdings wurde keine Aussage bezüglich der optimalen Dauer der ADT getroffen. In der heute vorgestellten Studie gingen die Autoren noch einen Schritt weiter und trafen sowohl eine Aussage darüber, bei welchen Patienten eine ADT bei SB verzichtbar ist und darüber hinaus auch, wie lange die ADT – sofern indiziert – durchgeführt werden sollte. In dieser multizentrischen Studie wurden retrospektiv die Daten von 1.125 Patienten ausgewertet, bei welchen eine SB aufgrund eines PSA-Rezidivs oder aufgrund einer PSA-Persistenz (definiert als PSA-Wert $> 0,1$ ng/ml zum Zeitpunkt der ersten Messung) nach RRP durchgeführt wurde. Erneut wurden mittels Coxscher Regressionsanalysen Risikofaktoren identifiziert, welche im Wesentlichen den bereits ermittelten Risikofaktoren entsprechen: pT Stadium \geq pT3b, Gleason Score ≥ 8 sowie ein PSA-Wert $> 0,5$ ng/ml zu Beginn der SR. Anhand der Anzahl der vorhandenen Risikofaktoren erfolgte eine Stratifizierung in drei Gruppen: Anzahl der Risikofaktoren: 0 vs. 1 vs. ≥ 2 . Der Studienendpunkt war das klinisch progressionsfreie Überleben, definiert als radiologisch gesicherter Tumorprogress. Die Autoren konnten zeigen, dass die Anzahl der Risikofaktoren einen erheblichen Einfluss auf das Progressionsrisiko hat und die Entscheidung zur ADT sowie deren Dauer von diesen Risikofaktoren abhängig gemacht werden kann. Patienten ohne Risikofaktoren hatten insgesamt ein niedriges Risiko einer klinischen Progression und eine zusätzliche ADT hatte darauf keinen relevanten Einfluss. Patienten mit nur einem Risikofaktor profitierten von einer kurzzeitigen ADT von weniger als 12 Monaten, während bei Patienten mit zwei oder mehr Risikofaktoren ein signifikanter Vorteil zugunsten der begleitenden ADT bis zu 36 Monaten gezeigt werden konnte.

Welche Schlüsse lassen sich hieraus für die Praxis ziehen?

Die vorgestellten Daten zeigen erneut, dass nicht alle Patienten mit einem PSA-Rezidiv nach RRP und geplanter SB von einer begleitenden ADT profitieren. Lediglich Patienten mit aggressiven und/oder lokal fortgeschrittenen Tumoren und/oder einem PSA-Wert von $> 0,5$ ng/ml zum Zeitpunkt der SB scheinen überhaupt von einer zusätzlichen ADT zu profitieren. Je mehr Risikofaktoren vorliegen, desto länger sollte die ADT durchgeführt werden. Dies erscheint logisch, da das Risiko einer (okkulten) Metastasierung mit der Anzahl der Risikofaktoren korreliert. Bei der Interpretation der Daten sollten dennoch einige Limitationen dieser Studie berücksichtigt werden. Zum einen handelt es sich um retrospektiv erhobene Daten und der Entschluss zur ADT wurde nicht in einem kontrollierten Setting gefasst, sondern oblag der Entscheidung des behandelnden Arztes. Ein gewisser Selektionsbias ist also sicher vorhanden. Von noch größerer klinischer Bedeutung ist außerdem, dass es keine einheitliche Bildgebung in der Rezidiv Situation

gab und vor allem das PSMA-PET-CT bei einem Großteil der evaluierten Patienten noch gar nicht verfügbar war. Aus dem klinischen Alltag erleben wir es nunmehr immer häufiger, dass zum Zeitpunkt eines PSA-Rezidivs – insbesondere wenn dieses früh nach RRP auftritt und/oder eine kurze PSA-Verdopplungszeit vorliegt – ein PSMA PET-CT durchgeführt wird. Aktuelle Studien konnten zeigen, dass in der Rezidivsituation bereits bei sehr niedrigen PSA-Werten (< 0,5 ng/ml) bei einigen Patienten Lymphknoten oder gar ossäre Metastasen vorliegen (4), was die Therapie (z.B. Erweiterung des Bestrahlungsfeldes, Metastasen direktive Bestrahlung, Einsatz von Chemotherapeutika oder neuen Antiandrogenen etc.) erheblich beeinflussen kann. Es ist unzweifelhaft, dass der vermehrte Einsatz des PSMA-PET-CTs in der Rezidiv Situation nach RRP die Salvage-Therapie in der nahen Zukunft erheblich beeinflussen wird. Bis diesbezüglich robuste Daten und entsprechende Leitlinien Empfehlungen vorliegen, kann allerdings die vorliegende Studie als Entscheidungshilfe bei der Frage dienen, ob im Falle eines biochemischen Rezidivs nach RRP die SB mit einer ADT (und wenn ja, für wie lange) kombiniert werden sollte.

Bei persistierendem PSA-Wert nach radikaler Prostatektomie ist das optimale Procedere ebenfalls nicht eindeutig klar, da lediglich 11 % der Patienten aus der vorliegenden Studie eine PSA-Persistenz aufwiesen. Andererseits ist die Wahrscheinlichkeit einer Filiarisierung im Falle einer PSA-Persistenz deutlich erhöht, so dass auch diese Patienten tendenziell von einer zusätzlichen ADT profitieren. Auch hier wird mit Sicherheit die verbesserte Bildgebung mittels PSMA-PET-CT das weitere Procedere in der Zukunft mit beeinflussen.

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. *Lancet Oncol.* 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. *N Engl J Med.* 2017;376(5):417-28.
3. Gandaglia G, Fossati N, Karnes RJ, Boorjian SA, Colicchia M, Bossi A, et al. 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. *Eur Urol.* 2018;73(4):512-8.
4. Fendler WP, Calais J, Eiber M, Flavell RR, Mishoe A, Feng FY, et al. Assessment of ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET Accuracy in Localizing Recurrent Prostate Cancer: A Prospective Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(6):856-63.

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