

Metastasiertes Prostatakarzinom: Verbessert Prostatabestrahlung die Prognose?

Parker CC et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 392: 2353 – 2366

Eine Hypothese besagt, dass von malignen Primärtumoren sezernierte Produkte die Proliferation metastatischer Absiedelungen anregt. Eine lokale Tumorbehandlung könnten dem entgegenwirken. Erste retrospektive Studien an Männern mit einem metastasierten Prostatakarzinom scheinen dies zu bestätigen. Ein Wissenschaftlerteam hat nun überprüft, ob eine radikale Prostataradiatio die Prognose von Patienten mit Fernmetastasen verbessert.

Mithilfe der randomisierten STAMPEDE-Multicenterstudie wollten die Forscher insbesondere klären, inwiefern sich das Ausmaß der Metastasierung zum Bestrahlungszeitpunkt auf das Überleben der Männer auswirkt. An der zwischen 2013 und 2016 an 117 Kliniken in der Schweiz und Großbritannien durchgeführten Phase III-Studie nahmen 2061 Patienten mit einem neu diagnostizierten, metastasierten Prostatakarzinom teil. In allen Fällen war eine Lang-



Fortgeschrittenes und bereits metastasiertes Prostatakarzinom (P): großes, unregelmäßig berandetes, kapselüberschreitendes und grob echoarm-fleckiges, tumoröses Organ (Quelle: Schmidt G. Prostatakarzinom. In: Schmidt G, Greiner L, Nürnberg D, Hrsg. Sonografische Differenzialdiagnose. 4. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2018).

zeit-Androgendeprivationstherapie geplant. Seit 2015 war zusätzlich die Upfront-Behandlung mit Docetaxel zulässig. Gemäß Randomisierung erhielten die Patienten der Kontrollgruppe (n = 1029) die Standardtherapie (lebenslanger Androgenentzug plus gegebenenfalls Docetaxel). Die übrigen 1032 Patienten wurden zusätzlich mittels externer Bestrahlung der Prostata (55Gy in 20 Fraktionen über 4 Wochen oder 36Gy in 6 Fraktionen über 6 Wochen) behandelt. Das Ausmaß der Fernmetastasierung erfassten die Forscher zu Studienbeginn mittels Szintigrafie, Computer- bzw. Magnetresonanztomografie. Die Studienendpunkte umfassten unter anderem das Gesamtüberleben, sowie das Failurefreie-Überleben (Überleben ohne biochemisches Therapieversagen sowie ohne Progression lokaler, nodulärer oder distanter Tumorherde).

Ergebnisse

Das mediane Alter des Studienkollektivs betrug 68 Jahre und die mediane Nachbeobachtungsdauer 37 Monate. 18% der Männer erhielten Docetaxel. In 52% der Fälle wurde die Strahlentherapie täglich und in 48% der Fälle wöchentlich verabreicht. Bei 40% der Männer stellten die Wissenschaftler eine geringe und bei 54% eine hohe Metastasenlast (>4 Knochenmetastasen mit mindestens einer außerhalb des Beckens oder der Wirbelkörper und/oder viszeraler Metastasierung) fest. In 6% der Fälle war das Ausmaß der Metastasierung unklar. Die Prostatabestrahlung verbesserte im Gesamtkollektiv zwar das Failurefreie-Überleben (17 vs. 13 Mo, Hazard Ratio 0,76; 95% KI 0,68 – 0,84; $p < 0,0001$), nicht jedoch das Gesamtüberleben (Hazard Ratio 0,92; 95% KI 0,80 – 1,06; $p = 0,266$). In der Subgruppe der Männer mit einer geringen Metastasenlast verbesserte die Radiatio dagegen nicht nur das Failurefreie-Überleben (Hazard Ratio 0,59; 95% KI 0,49 – 0,72; $p < 0,0001$), sondern auch das Gesamtüberleben (Hazard Ratio 0,68; 95% KI 0,52 – 0,90; $p = 0,007$). Die Bestrahlung wurde von den Patienten gut vertragen: Dritt- oder viertgradige Nebenwirkungen beobachteten die Forscher während der Radiatio bei 5% und danach bei 4% der Männer.

FAZIT

Die Prostataradiatio verbessert das Gesamtüberleben von Patienten mit geringer Metastasenlast, nicht jedoch im unselektierten Patientenkollektiv, schlussfolgern die Autoren. Angesichts dieser Studienergebnisse, so ihre Empfehlung, muss allen Männern mit einem neu diagnostizierten Prostatakarzinom und geringem Fernmetastasierungsausmaß die Bestrahlungstherapie des Primärtumors standardmäßig angeboten werden.

Dr. med. Judith Lorenz, Künzell

Kommentar

Die Behandlung des Primarius bei metastasierten Tumorerkrankungen kann vorteilhaft sein. Für das primär metastasierte Prostatakarzinom (PCa) gab es bisher jedoch lediglich retrospektive Daten die diese These stützten. Die SEER-Daten zeigten zunächst einen generellen Überlebensvorteil durch eine Lokalthherapie (Radiatio oder radikale Prostatektomie [RP]) [1] und später eine Attribuierung dieses Überlebensvorteils zu Patienten mit einem niedrigen Risiko für karzinomspezifische Mortalität [2]. Eine Auswertung der amerikanischen National Cancer Database konnte diese Ergebnisse für die Radiatio des Primärtumors bestätigen [3]. Im Gegensatz dazu zeigte die prospektive HORRAD Studie (n = 432) aus den Niederlanden keinen signifikanten Überlebensvorteil für eine zusätzliche Radiatio des Primarius [4]. Die überwiegende Zahl der Patienten (67%) in dieser Studie hatte mehr als 5 Knochenmetastasen, sodass für die Analyse in der Subgruppe der oligometastasierten Patienten (<5 Knochenmetastasen) nur 160 Patienten zur Verfügung standen. In dieser Subgruppe zeigte sich zwar ein besseres Gesamtüberleben (HR 0,68, 95% CI 0,42 – 1,10), jedoch ohne Signifikanz zu erreichen. Verglichen mit der STAMPEDE Studie, scheint die HORRAD Studie für diese Fragestellung eine zu geringe Power aufzuweisen [5].

Die STAMPEDE Studie zeigt nun erstmals in einem prospektiven Setting, dass die Radiatio des Primarius bei oligometastasierten Patienten (39,7% des Gesamtkollektivs) mit einem signifikant längeren Gesamtüberleben einhergeht [6]. Bei vergleichsweise geringen Strahlendosen besteht eine gute Verträglichkeit der Behandlung.

Trotzdem sollten diese ermutigenden Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden, denn sie resultieren aus einer Subgruppenanalyse und es erfolgte keine Randomisierung anhand der Metastasierungslast. Weiterhin ist der Terminus der Oligometastasierung bisher nicht einheitlich definiert. In der STAMPEDE Studie basiert diese Definition auf konventioneller Bildgebung. Eine Weiterentwicklung der Definition durch sensitivere Bildgebungsverfahren wie der PSMA-PET-CT ist jedoch zu erwarten und sollte für zukünftige Studien einheitlich verwendet werden. Auch lässt die Studie offen, ob Patienten mit geringer Metastasierungslast an anderer Stelle (z. B. nicht regionale Lymphknoten) ebenfalls von einer Behandlung des Primarius profitieren. Die primäre Hormonchemotherapie und der Kombination aus ADT und Abirateron (AA) fanden aufgrund des Rekrutierungszeitraums nur geringe oder keine Berücksichtigung in der STAMPEDE Studie. Unklar ist auch, welches Bestrahlungsprotokoll die optimale Kombination aus therapeutischer Effektivität und Nebenwirkungsprofil darstellt.

Weiterhin ist unklar, welche tumorbiologischen Aspekte dem längere Gesamtüberleben zugrunde liegen. Denkbar sind neben der Zytoreduktion immunmodulatorische Effekte der Radiotherapie. Dies macht die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die radikale Prostatektomie (RP) schwierig. Für diese liegt bisher keine prospektive Evidenz vor. Zwar zeigt neben den SEER-Daten eine Auswertung des Münchner Krebsregisters (n = 1538) einen signifikanten Überlebensvorteil für die RP [7]. Jedoch wurden nur 74 Patienten operiert, sodass die Aussagekraft eingeschränkt ist. In der vorläufigen Auswertung einer prospektiven Serie mit 83 Patienten zeigte sich kein Unterschied im onkologischen Outcome. Patienten mit

RP litten jedoch signifikant seltener an lokoregionären Komplikationen (7,0% vs. 35%) [8]. Eine Reduktion lokoregionärer Komplikationen konnte die STAMPEDE Studie wiederum nicht zeigen [6].

Zusätzliche prospektive Daten (NCT01751438, Phase II, ADT ± Radiatio/RP und PEACE1, NCT01957436, Phase III, ADT + Docetaxel ± Radiatio bzw. ADT + Docetaxel + AA ± Radiatio) könnten noch 2019 vorliegen. Weiterhin rekrutiert die SWOG S1802 Studie (NCT03678025, Phase III, ADT ± Radiatio/RP). Die GRAMMP Studie (NCT02454543, ADT ± RP) stellte ihre Rekrutierung nach Bekanntwerden der Ergebnisse der STAMPEDE Studie vorzeitig ein.

Basierend auf den Ergebnissen der STAMPEDE Studie sollte die Radiatio des Primärtumors bei Patienten mit primär oligometastasiertem PCa in Betracht gezogen und angeboten werden. Der Stellenwert der RP ist noch unklar. Generell gilt es in Zukunft zu klären, welchen Stellenwert die Therapie des Primarius in einem multimodalen Setting mit Hormonchemotherapie, neuen Modulatoren des Androgensignalwegs und der gezielten Metastasenbehandlung hat.

Autorinnen/Autoren



Dr. med. Thomas Worst,
Klinik für Urologie, Universitätsmedizin Mannheim

Literatur

- [1] Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur Urol* 2014; 65: 1058 – 1066
- [2] Fossati N, Trinh QD, Sammon et al. Identifying optimal candidates for local treatment of the primary tumor among patients diagnosed with metastatic prostate cancer: a SEER-based study. *Eur Urol* 2015; 67: 3 – 6
- [3] Rusthoven CG, Jones BL, Flaig TW et al. Improved Survival With Prostate Radiation in Addition to Androgen Deprivation Therapy for Men With Newly Diagnosed Metastatic Pro-

state Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2016; 34: 2835 – 2842

- [4] Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN et al. 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. *Eur Urol* 2019; 75: 410 – 418
- [5] Boeri L, Sharma V, Karnes RJ. Radiotherapy for newly diagnosed oligometastatic prostate cancer. *Lancet Lond Engl* 2018; 392: 2327 – 2328
- [6] Parker CC, James ND, Brawley CD et al. Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Prostate cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) investigators. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl* 2018; 392: 2353 – 2366
- [7] Gratzke C, Engel J, Stief CG. Role of Radical Prostatectomy in Metastatic Prostate Cancer: Data from the Munich Cancer Registry. *Eur Urol* 2014; 66: 602 – 603
- [8] Steuber T, Berg KD, Röder MA et al. Does Cytoreductive Prostatectomy Really Have an Impact on Prognosis in Prostate Cancer Patients with Low-volume Bone Metastasis? Results from a Prospective Case-Control Study. *Eur Urol Focus* 2017; 3: 646 – 649