

Oligoprogression

Eine innovative Indikation für die Körperstereotaxie bei metastasierten Tumorsituationen

Matthias Guckenberger

Online publiziert: 5. März 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Hintergrund Erlotinib ist beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) in der metastasierten Situation zugelassen nach dem Versagen der Erstlinien-Chemotherapie, unabhängig vom EGFR-Mutationsstatus. Die vorliegende Phase-II-Studie untersuchte den Stellenwert einer lokalen körperstereotaktischen Bestrahlung simultan zur Erlotinib-Therapie nach Progress in der Erstlinien-Chemotherapie beim NSCLC im Stadium IV [1].

Methode In dieser prospektiven Phase-II-Studie wurden 24 Patienten mit NSCLC im Stadium IV nach Progress der Erstlinien- (n=15), Zweitlinien- (n=7) und Drittlinien-Chemotherapie (n=2) (Cisplatin-basiert 21/24) mit Körperstereotaxie (SBRT) behandelt, wenn sie an bis zu 6 Läsionen im FDG-PET progredient waren und nicht bereits mit einem EGFR-Inhibitor behandelt worden waren. Die SBRT konnte in einer Fraktion (Gesamtdosis: 19–24 Gy), 3 (27–33 Gy) oder 5 (35–40 Gy) Fraktionen appliziert werden; mit Erlotinib wurde in einer Dosierung von 150 mg/Tag eine Woche vor der SBRT begonnen und bis zur Progression weitergeführt. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben nach 6 Monaten.

Ergebnisse Die 24 Patienten wurden zwischen 2007 und 2013 rekrutiert, und die Auswertung erfolgte nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 16,3 Monaten. Die bestrahlten Läsionen, insgesamt 52, waren am häufigsten in der Lunge (n=18), im Mediastinum (n=13) und den Nebennieren (n=7) lokalisiert. 48/52 Läsionen konnten ohne relevante Dosisabweichung bestrahlt werden. Erlotinib wurde für eine mediane Dauer von 273 Tagen eingenommen. Ein Patient erlitt eine Grad-IV- und anschließend eine Grad-V-Toxizität (pulmonal), die möglicherweise auf die SBRT zurückzuführen ist. Das mediane Gesamtüberleben betrug 20,4 Monate und das mediane progressionsfreie Überleben 14,7 Monate. Eine Progression wurde nur selten in den bestrahlten Lokalisationen beobachtet (n=3/21 Patienten), häufiger an neuen Lokalisationen (n=10/21). Bei 10/21 Patienten kam es während der gesamten Nachbeobachtungszeit aber zu keiner Krankheitsprogression.

Schlussfolgerung der Autoren Mit der Kombination aus systemischer Erlotinib-Therapie und lokaler SBRT kann man eine lange Progressionsfreiheit und ein vielversprechendes Gesamtüberleben erzielen.

Kommentar

Das nichtkleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) ist in den letzten Jahren zum Paradebeispiel der molekularen, personalisierten Onkologie geworden. Die aktuelle Arbeit zeigt uns eine weitere, vielversprechende Form der Therapie-Individualisierung: die lokale Körperstereotaxie in der metastasierten Situation. Zunächst sollten wir uns die Ausgangssituation vor Augen führen.

Beim NSCLC im Stadium IIIB und IV erreicht eine Erlotinib-Monotherapie nach Versagen der Erstlinien-Che-

Originalpublikation Iyengar P, Kavanagh BD, Wardak Z, Smith I, Ahn C, Gerber DE, Dowell J, Hughes R, Abdulrahman R, Camidge DR et al (2014) Phase II trial of stereotactic body radiation therapy combined with Erlotinib for patients with limited but progressive metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 32:3824–3830

Prof. Dr. med. M. Guckenberger, MD (✉)
Department of Radiation Oncology, Universitätsspital Zürich (USZ),
Rämistrasse 100,
8091 Zurich, Schweiz
E-Mail: Matthias.Guckenberger@usz.ch

motherapie ein medianes Gesamt- und progressionsfreies Überleben von 6,7 Monaten bzw. 2,2 Monaten. Ein geringes Therapieansprechen wird nur bei <10% der Patienten beobachtet [2]. Die Zweitlinientherapie mit Erlotinib mono erreicht folglich im nichtselektionierten Patientengut allenfalls eine sehr kurzfristige Stabilisierung der Erkrankung. Gleichzeitig erfolgt der Progress unter systemischer Therapie bei der Mehrzahl der Patienten an den Lokalisationen mit ursprünglich makroskopischer Tumormasse [3], was auf das Potenzial einer lokalen Zusatztherapie auch im metastasierten Stadium hinweist. Die Ergebnisse der aktuellen Studie sind im historischen Vergleich exzellent und bestätigen diese Hypothese. Im Folgenden sollen die Ergebnisse der Studie bezüglich deren Übertragbarkeit in die tägliche Praxis kritisch diskutiert werden.

Patientenselektion

Es handelt sich ohne Zweifel um ein hochselektioniertes Patientenkollektiv: Die Rekrutierung der 24 Patienten an zwei großen US-amerikanischen und SBRT-erfahrenen Zentren dauerte 7 Jahre. Es durften zwar bis maximal 6 aktive Läsionen im FDG-PET behandelt werden, 21/24 Patienten hatten aber lediglich ≤ 3 zu bestrahlende Läsionen. Diese Diskrepanz zwischen ursprünglich breiten Einschlusskriterien und dann vorsichtiger Patientenrekrutierung bezüglich der Anzahl der zu bestrahlenden Läsionen ist bei anderen Studien zur Oligometastasierung ebenfalls häufig zu beobachten [4–6]. Leider wurde die Größe der bestrahlten Läsionen nicht beschrieben, ebenso fehlen Informationen zur initialen, potenziell kurativ intendierten Therapie bei Primärdiagnose und zum Intervall zwischen Primärdiagnose und Metastasierung.

Oligometastasierung vs. Oligoprogression

Es handelte sich bei dieser Studie um keine klassischen oligometastasierten Situationen. Diese sind meist definiert als maximal 3–5 Metastasen in 1–2 Organen [7, 8], die alle lokaltherapeutisch angegangen werden. Ziel ist eine *Heilung*, die natürlich nur bei einem Bruchteil der Patienten erreicht wird. In dieser hier kommentierten Studie wurde ein Patientenkollektiv mit vermutlich schlechterer Prognose untersucht: Versager nach Erstlinien-Chemotherapie, definiert durch maximal 6 im FDG-PET aktive Läsionen. Das Studienprotokoll erlaubte den Einschluss von Patienten mit >6 Metastasen, die dann aber metabolisch inaktiv sein mussten. In dieser Situation der Oligoprogression unter Erstlinien-Chemotherapie wurden also nur die (entdifferenzierten?) Chemotherapie-resistenten Läsionen bestrahlt. Dennoch trat im weiteren Verlauf nur bei der Hälfte der Patienten eine Krankheitsprogression ein, meist an neuen

Lokalisationen, was die Selektion der zu bestrahlenden Läsionen mittels FDG-PET unterstützt.

Lokale SBRT

Die aktuelle Studie enthielt einige Sicherheitsmechanismen der Körperstereotaxie, und als Konsequenz wurde nur bei einem Patienten eine möglicherweise durch die SBRT verursachte Grad-IV- und Grad-V-Toxizität beobachtet. Es durften lediglich maximal 3 Läsionen gleichzeitig in Lunge und Leber vorhanden sein. Die Invasion von Ösophagus, Magen, Darm, mesenterialer Lymphknoten und der Haut waren Ausschlusskriterien. Die angestrebte minimale Bestrahlungsdosis war mit 51–82 Gy BED vorsichtig gewählt. Bestrahlungsdosen von >100 Gy BED, wie wir sie beim NSCLC im Stadium I verwenden [9] und wie sie auch bei oligometastasierten Patienten als sicher beschrieben werden [5], wurden als schwere Protokollverletzungen eingestuft. Dennoch wurde bei >90% der Läsionen eine lokale Tumorkontrolle erreicht.

Systemische Erlotinib-Therapie

Die Umstellung auf die Zweitlinien-Therapie mit Erlotinib erfolgte unabhängig vom EGFR-Mutationsstatus. Bei lediglich 13 Patienten wurde eine Mutationsanalyse durchgeführt, und bei keinem Patienten war eine Mutation im EGFR-Exon 19/21 vorhanden. Eine weitere systemische Therapie wurde bei lediglich 8/24 Patienten durchgeführt. Das exzellente lokale Therapieansprechen ist sicher gut durch die SBRT erklärt und überrascht uns nicht. Erstaunlich ist aber die Tatsache, dass fast 50% der Patienten während der gesamten Nachbeobachtungszeit keine Krankheitsprogression erlitten. Der Therapieerfolg hinsichtlich Ansprechen der Metastasen, Progressionsfreiheit und Gesamtüberleben ist somit vermutlich überwiegend auf die lokale SBRT zurückzuführen und nicht auf die systemische Therapiekomponente.

Übertragbarkeit in die klinische Praxis

Wie bereits dargestellt, ist die exakt-identische Studiensituation vermutlich nicht sehr häufig in der täglichen Praxis zu finden. Die Ergebnisse der Studie laden aber dazu ein, angelehnte Konzepte zu überdenken und ähnliche Fragestellungen zu untersuchen: Hätte in der aktuellen Studiensituation die Erlotinib-Therapie nicht auf den Zeitpunkt der Progression nach SBRT verzögert und ein therapiefreies Intervall geschaffen werden können? Wenn unter zielgerichteter Therapie eine solche Oligoprogression bei Patienten mit aktivierender Mutation eintritt, kann dann nach SBRT aller resistenten Metastasen die (verträgliche) zielgerichtete Therapie fortgeführt werden, um eine Chemotherapie für einen späteren Zeitpunkt in Reserve zu haben? Sind die Ergeb-

nisse spezifisch für das NSCLC oder können sie auch auf andere Tumorentitäten übertragen werden?

Trotz der vielversprechenden Ergebnisse der SBRT mit simultanem Erlotinib bezüglich lokaler Effektivität und Verträglichkeit in dieser Studie ist aber weiterhin Vorsicht geboten: Wir benötigen nämlich dringend sicherere Daten zur Dosierung und Fraktionierung der SBRT sowie zur Normalgewebstoleranz, insbesondere bei gleichzeitiger systemischer Therapie. Beispielsweise ist die Normalgewebsbelastung durch Strahlentherapie hinsichtlich Dosisverteilung und relevanter Risikoorgane deutlich verschieden, je nachdem, ob z. B. 3 Lungenmetastasen in einem oder in beiden Lungenflügeln behandelt werden, in einer axialen oder in verschiedenen axialen Ebenen, zentral oder peripher lokalisiert sind.

Fazit

Mehr als die Hälfte unserer Patienten hat ein Metastasierungsmuster, das potenziell mit SBRT – und zwar teilweise mit kurativer Intention – behandelt werden kann [3]. Die Körperstereotaxie bietet sich daher in der metastasierten Situation als neuer, vielversprechender Baustein einer individualisierten und personalisierten Onkologie an, den wir Radioonkologen aktiv in die interdisziplinären Tumorboards einbringen müssen. Allerdings sind noch zahlreiche klinisch relevante Fragen unbeantwortet, so dass sich hier ein hochinteressantes wissenschaftliches Betätigungsfeld auftut.

Matthias Guckenberger, Zürich

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt M. Guckenberger gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Iyengar P, Kavanagh BD, Wardak Z, Smith I, Ahn C, Gerber DE, Dowell J, Hughes R, Abdulrahman R, Camidge DR et al (2014) Phase II trial of stereotactic body radiation therapy combined with erlotinib for patients with limited but progressive metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 32(34):3824–3830
2. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campos D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Martins R et al (2005) Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 353(2):123–132
3. Rusthoven KE, Hammerman SF, Kavanagh BD, Birtwhistle MJ, Stares M, Camidge DR (2009) Is there a role for consolidative stereotactic body radiation therapy following first-line systemic therapy for metastatic lung cancer? A patterns-of-failure analysis. *Acta Oncol* 48(4):578–583
4. Milano MT, Katz AW, Zhang H, Okunieff P (2012) Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83(3):878–886
5. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Burri SH, Chen C, Cardenas H, Chidel MA, Pugh TJ, Kane M, Gaspar LE, Scheffer TE (2009) Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *J Clin Oncol* 27(10):1579–1584
6. Collen C, Christian N, Schallier D, Meysman M, Duchateau M, Storme G, De Ridder M (2014) Phase II study of stereotactic body radiotherapy to primary tumor and metastatic locations in oligometastatic non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 25(10):1954–1959
7. Hellman S, Weichselbaum RR (1995) Oligometastases. *J Clin Oncol* 13(1):8–10
8. Weichselbaum RR, Hellman S (2011) Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol* 8(6):378–382
9. Guckenberger M, Andratschke N, Alheit H, Holy R, Moustakis C, Nestle U, Sauer O (2013) Definition of stereotactic body radiotherapy: Principles and practice for the treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol* 190(1):26–33

Kognitive Defizite nach Blut-Stammzell-Transplantation im Kindesalter

Einfluss von Patientenalter und Ganzkörperbestrahlung

Martin G. Sauer

Online Publiziert: 13. März 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Fragestellung Der im November im Journal of Clinical Oncology veröffentlichte Artikel von Victoria Willard, Sean Phipps und Mitarbeitern berichtet vom negativen Einfluss auf die Intelligenzentwicklung von Kindern, die eine Blut-Stammzell-Transplantation (SCT) nach Ganzkörperbestrahlung (TBI) erhalten hatten.

Methoden Es handelt es sich um eine monozentrische, prospektiv durchgeführte Studie, bei der Kinder vor Transplantation und dann zu verschiedenen Zeitpunkten danach kognitiven Funktionstests unterzogen wurden. Insgesamt 315 Kinder erhielten vor SCT eine Basistestung, davon waren noch 183 Kinder (58%) ein Jahr nach Transplantation am Leben und konnten an den Folgeuntersuchungen nach jeweils 1, 2 und 3 Jahren teilnehmen. Von diesen Kindern hatten wiederum 52% eine Konditionierung mit Ganzkörperbestrahlung erhalten.

Ergebnisse Zu den Basisuntersuchungen vor SCT gab es bezogen auf das Alter keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des getesteten Intelligenzquotienten (IQ). Fünf Jahre später hatten allerdings Patienten, die zum Zeitpunkt der SCT jünger als 3 Jahre waren, einen signifikant niedrigeren IQ, wenn die Konditionierung eine TBI enthielt. Alle

jüngeren Kinder verzeichneten innerhalb des ersten Jahres einen IQ-Abfall, wobei es allerdings bei denjenigen, die nur eine rein chemotherapiebasierte Konditionierung erhalten hatten, anschließend wieder zu einer aufholenden Entwicklung kam. Letztere blieb bei den bestrahlten Kindern aus.

Schlussfolgerung der Autoren Diese bisher größte Studie auf dem Gebiet der SCT bringt mehr Klarheit in zum Teil widersprüchliche Ergebnisse kleinerer Beobachtungsserien. Es stellt sich die Frage, ob eine frühzeitig einsetzende Förderung der betroffenen Patienten die IQ-Entwicklung nach SCT begünstigen könnte. Die TBI an sich wird nicht in Frage gestellt.

Kommentar

Die vorliegende Arbeit berichtet über ein zuvor bereits zweimal im *Journal of Clinical Oncology* publiziertes Patientenkollektiv [1, 2], das hier erweitert wurde. Erst durch die im Vergleich zur letzten Publikation um 47 Patienten erweiterte Kohorte erreichten die berichteten Unterschiede ein statistisch signifikantes Niveau. Transplantationen im Kindesalter sind ein insgesamt gesehen seltenes Ereignis. Es ist der Verdienst dieser Studie, dass über einen fast 20 Jahre währenden Beobachtungszeitraum berichtet wird.

In Deutschland werden pro Jahr etwa 70 Kinder wegen einer akuten lymphatischen Leukämie transplantiert, eine der letzten Indikationen, bei der standardmäßig eine TBI eingesetzt wird. Die im Rahmen der pädiatrischen BFM-Studien durchgeführten Transplantationen erreichten ein ereignisfreies Überleben (EFS) von sensationellen 70% (Peters et al., Manuskript in Vorbereitung). Dieses Ergebnis und das Wissen, dass die Bestrahlung – in der Vergangenheit auch umfangreich als Schädelbestrahlung im Rahmen der ALL-

Originalpublikation Willard VW, Leung W, Huang Q, Zhang H et al (2014) Cognitive outcome after pediatric stem-cell transplantation: impact of age and total-body irradiation. *J Clin Oncol* 32(12):3982–3988

Prof. Dr. med. M. G. Sauer (✉)
Department of Pediatric Hematology and Oncology,
Medizinische Hochschule Hannover,
OE 6780, Carl-Neuberg-Strasse 1,
30625 Hannover, Germany
E-Mail: sauer.martin@mh-hannover.de

Primärtherapie eingesetzt – ein hocheffektives Therapieelement darstellt, macht den Verzicht auf die TBI zugunsten von reinen Chemokonditionierungen so schwierig. Angesichts der bekannten Spätfolgen, wie endokrinologischen Insuffizienzen und dem Auftreten von Zweitmalignomen, erscheint dieser Verzicht jedoch erstrebenswert [3, 4]. Eine im Rahmen der Europäischen Gruppe für Blut-Stammzell-Transplantation (EBMT) gerade begonnene multinationale Studie hofft, prospektiv randomisiert die Hypothese nachweisen zu können, dass eine reine Chemokonditionierung ohne TBI einer TBI-haltigen Konditionierung bei Kindern hinsichtlich des EFS nicht unterlegen sein muss.

Fazit

Diese bisher größte Studie auf dem Gebiet der SCT bringt mehr Klarheit in zum Teil widersprüchliche Ergebnisse kleinerer Beobachtungsstudien bezüglich der kognitiven Defizite infolge der TBI bei der Konditionierung vor einer Blut-Stammzell-Transplantation. Sollte sich die Hypothese der Europäischen Gruppe für Blut-Stammzell-Transplantation bestätigen, dass eine reine Chemokonditionierung ohne TBI einer TBI-haltigen Konditionierung bei Kindern hinsichtlich des EFS nicht unterlegen ist, wären die Tage der TBI in der Pädiatrie gezählt. Der unterschiedliche Einfluss der Konditionierungsarten auf die neurokognitive Entwicklung wird dabei allerdings nur unter erheblichen methodo-

logischen Schwierigkeiten zu erheben sein. Die dazu bisher etablierten Testsysteme setzen nämlich voraus, dass die Probanden in einer gemeinsamen Sprache getestet werden können. Letzteres ist das große Verdienst der Studie unserer Kollegen aus Memphis.

Martin G. Sauer, Hannover

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt M.G. Sauer gibt an, dass kein Interessenkonflikt.

Literatur

1. Phipps S, Dunavant M, Srivastava DK, Bowman L, Mulhern RK (2000) Cognitive and academic functioning in survivors of pediatric bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 18:1004–1011
2. Phipps S, Rai SN, Leung WH, Lensing S, Dunavant M (2008) Cognitive and academic consequences of stem-cell transplantation in children. *J Clin Oncol* 26:2027–2033. doi:10.1200/JCO.2007.13.6135
3. Deeg HJ, Socie G (1998) Malignancies after hematopoietic stem cell transplantation: many questions, some answers. *Blood* 91:1833–1844
4. Socie G, Salooja N, Cohen A, Rovelli A, Carreras E, Locasciulli A, Korthof E, Weis J, Levy V, Tichelli A (2003) Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 101:3373–3385. doi:10.1182/blood-2002-07-2231

Zu empfehlende Dauer der hormonablativen Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms vor Strahlentherapie weiterhin unklar

G. Goldner

Online publiziert: 19. März 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Hintergrund Verbessert eine verlängerte Androgenblockade (AB) vor Strahlentherapie (RT) die Tumorkontrolle und das Überleben von Prostatakarzinompatienten?

Patienten und Methode Bei 1597 Prostatakarzinompatienten mit einem intermediären Risiko erfolgte eine Randomisierung zwischen 8 Wochen AB vor RT mit 8 Wochen AB während RT (gesamt 16 Wochen AB) und 28 Wochen AB vor RT mit 8 Wochen AB während RT (gesamt 36 Wochen AB). Primäres Endziel war die Beantwortung der Frage, ob mit einer verlängerten AB-Blockade (36 Wochen AB) eine Reduktion der krankheitsspezifischen Todesfälle nach einem Follow-up von 10 Jahren erkennbar ist.

Ergebnisse Insgesamt waren 1489 Patienten auswertbar. Die tumorspezifischen Parameter und die Länge des Follow-up unterschieden sich in beiden Armen nicht. Die tumorspezifische Überlebensrate nach 10 Jahren lag bei 95 % (16 Wochen AB-Arm) und bei 96 % (36 Wochen AB-Arm; $p=0,45$). Die entsprechenden Gesamtüberlebensraten nach 10 Jahren lagen bei 66 bzw. 67 % ($p=0,62$), die 10-Jahres-Raten für eine lokale Progression bei 6 vs. 4 % ($p=0,07$), die 10-Jahres-Rate für Fernmetastasierung bei 6 vs. 6 % ($p=0,80$) und die 10-Jahres-Rate für ein biochemisches Rezidiv bei 27 vs. 27 % ($p=0,77$).

Originalpublikation Pisansky TM, Hunt D, Gomella LG et al. (2015). Duration of androgen suppression before radiotherapy for localized prostate cancer: radiation therapy oncology group randomized clinical trial 9910. J Clin Oncol 33(4):332–339

Assoc. Prof. PD. Dr. G. Goldner (✉)
Klinik für Radioonkologie, Medizinische Universität Wien,
Währinger Gürtel 18–20,
1090 Wien, Österreich
E-Mail: Gregor.Goldner@akhwien.at

Schlussfolgerung der Autoren Eine Verlängerung der AB von 16 Wochen auf 36 Wochen vor RT verbessert die Behandlungsergebnisse nicht. Weil die krankheitsspezifischen Todesfälle geringer als erwartet waren, konnten keine Unterschiede nachgewiesen werden. Das Schema mit 8 Wochen AB vor RT, gefolgt von 8 Wochen AB während RT bei Patienten mit einem intermediären Risiko bleibt somit als „Standard of Care“ aufrecht.

Kommentar

Die vorliegende RTOG-9910-Studie untersucht den Einfluss einer verlängerten Hormontherapie von 4 Monaten auf 9 Monate bei Prostatakarzinompatienten mit einem intermediären Risiko. Alle 1489 Patienten mit auswertbaren Daten erhielten eine externe Bestrahlung (2-D oder 3-D, allerdings keine IMRT) der Prostata bis 70,2 Gy mit einem Sicherheitssaum von 10–15 mm. Eine zusätzliche Bestrahlung der Beckenlymphknoten bis 46,8 Gy (~15 % der Patienten) erhielten folgende Patienten:

- T3/T4-Tumor, Gleason-Score 7 und PSA >4 und ≤20 ng/ml
- T3/T4-Tumor, Gleason-Score 6 und PSA >10 und ≤20 ng/ml
- T2a-Tumor, Gleason-Score 7 und PSA >10 und ≤20 ng/ml
- T1b/c-Tumor, Gleason-Score 8–10 und PSA >10 und ≤20 ng/ml
- T2a/4-Tumor, Gleason-Score 6 und PSA >20 ng/ml

Somit wurden in die Studie neben Intermediärrisiko-Patienten ($n=1254$, 85 %) auch Hochrisiko-Patienten ($n=222$, 15 %) eingeschlossen. Die Verteilung innerhalb der Intermediärrisiko-Gruppe zeigte einen einzelnen Risikofak-

tor bei ~55% und mehrere Risikofaktoren bei ~45% der Patienten.

Nach einem medianen Follow-up von 9,4 Jahren sind 450 Patienten (30%) verstorben, allerdings lediglich 54 Patienten (12%) tumorbedingt. Somit lag die krankheitsspezifische 10-Jahres-Überlebensrate bei 96% im „9-Monate-AB-Arm“ und bei 95% im „4-Monate-AB-Arm“ ($p=0,45$). Das Studiendesign war ursprünglich von insgesamt 270 tumorbedingten Todesfällen ausgegangen.

Während also nach 10 Jahren bei allen relevanten Überlebensraten–biochemische Rezidivrate (73 vs. 73%; $p=0,77$), Lokalrezidivrate (6 vs. 4%; $p=0,07$), metastasenfreies Überleben (6 vs. 6%; $p=0,80$), krankheitsspezifisches Überleben (96 vs. 95%; $p=0,45$) und Gesamtüberlebensrate (66 vs. 67%; $p=0,62$) – kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Dauer einer AB bestand, fand sich aber ein signifikanter Unterschied bei der Akuttoxizität zu Ungunsten einer verlängerten Hormonblockade: sexuelle Potenz und endokrine Funktion 25 vs. 12% bzw. 82 vs. 65%. Ebenso zeigte die Subgruppenanalyse der Intermediärrisiko-Patienten hinsichtlich einzelner Risikofaktoren gegenüber mehreren Risikofaktoren keinerlei Unterschied bei den tumorrelevanten Überlebensraten, auch nicht bei den Hochrisiko-Patienten.

Die Gruppe der Patienten mit intermediärem Risiko repräsentiert definitionsgemäß ein extrem inhomogenes Patientengut [T2b–T2c und/oder Gleason-Score 7 (3+4 oder 4+3) und/oder PSA 10–20 ng/ml], sodass in sehr günstigen Fällen [z. B. T1c, Gleason 7 (3+4), PSA 4,3 ng/ml] die biochemische Kontrollrate nach 5 Jahren bei über 90% liegen kann, gegenüber sehr ungünstigen Fällen [z. B. T2c, Gleason 7 (4+3), PSA 19 ng/ml] bei nur ~60%. Eine Stratifizierung hinsichtlich des Gleason-Scores 7 (3+4

vs. 4+3) erfolgte in der vorliegenden Auswertung ebenso wenig, wie eine Unterscheidung hinsichtlich des Anteils der positiven Biopsien <50% vs. >50%. Aus den randomisierten Studien ist nämlich bekannt, dass Patienten der Intermediärrisiko-Gruppe von einer kurzzeitigen Hormontherapie (4–6 Monate) begleitend zur externen RT bis ~70 Gy profitieren.

Fazit

Die Frage, ob eine Dosisescalation auf ≥ 78 Gy, z. B. bei günstigem intermediärem Risiko, eine begleitende Hormontherapie überhaupt obsolet macht und ob Patienten mit ungünstigen Risikoprofil neben einer Dosisescalation nicht doch auch von einer verlängerten Hormonblockade profitieren könnten, kann mit dieser Studie bisher nicht beantwortet werden. Hierzu sind die detaillierten Auswertungen der GICOR-Studie (78 Gy + 28 Monate Hormontherapie vs. 4 Monate Hormontherapie) bzw. die Studie der RTOG 0815 (79,2 Gy extern bzw. 45–50 Gy extern + HDR-Boost mit 6 Monaten Hormontherapie vs. keiner Hormontherapie) abzuwarten.

Gregor Goldner, Wien

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt G. Goldner gibt an, dass kein Interessenskonflikt besteht.