

Prostata POM Review 09-2021

Intensivierte neoadjuvante Hormontherapie beim lokalisierten Hochrisiko-PCa

Auswahl und Kommentar von Prof. Dr. Tobias Maurer

["Outcomes of Post-Neoadjuvant Intense Hormone Therapy and Surgery for High Risk Localized Prostate Cancer: Results of a Pooled Analysis of Contemporary Clinical Trials"](#)

Autoren: Rana R McKay, Jacob Berchuck, Lucia Kwak, Wanling Xie, Rebecca Silver, Glenn J Bublely, Peter K Chang, Andrew Wagner, Zhenwei Zhang, Adam S Kibel, Mary-Ellen Taplin
J Urol. 2021 Jun;205 (6):1689-1697. doi: 10.1097/JU.0000000000001632.

Hintergrund

Der Einsatz einer neoadjuvanten Therapie vor radikaler Prostatektomie ist immer wieder diskutiertes Thema – gerade im erhöhten Risikoprofil. In dieser Arbeit beschreiben die Autoren die onkologischen Ergebnisse von Patienten, die in drei randomisierten multizentrischen klinischen Studien eine intensivierte erweiterte Hormontherapie unter Hinzunahme von Abirateron, Enzalutamid oder Enzalutamid +/- Abirateron in Kombination mit einer klassischen Hormontherapie vor radikaler Prostatektomie erhalten haben.

Methoden

Der primäre Endpunkt stellte dabei die Zeit bis zum biochemischen Rezidiv dar, definiert als Zeit zwischen radikaler Prostatektomie und einem PSA-Anstieg $> 0,1\text{ng/ml}$ oder den Start der ersten Therapie nach radikaler Prostatektomie. Dabei wurde nach dem pathologischen Ansprechen bei Prostatektomie stratifiziert (kein/inkomplettes vs. sehr gutes Ansprechen mit einem Residualtumor bei radikaler Prostatektomie $< 5\text{mm}$). Sekundäre Endpunkte stellten metastasenfreies Überleben, Gesamtüberleben oder Zeit bis zur Testosteronnormalisierung dar.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 117 Patienten in die Analysen einbezogen, von denen 92 Patienten (78,6 %) ein Hochrisikoprostatakarzinom hatten. Nach intensivierter neoadjuvanter Therapie zeigte sich bei 25 Patienten (21,4 %) nur ein Residualtumor $< 5\text{mm}$, darunter bei 11 Patienten (9,4 %) sogar ein komplettes pathologisches Ansprechen (T0). Insgesamt 49 Patienten (41,9 %) erlitten ein biochemisches Rezidiv, das biochemische Rezidiv-freie 3-Jahresüberleben betrug 59,1 % (95 % Konfidenzintervall 49,0-67,9 %). Von den 25 Patienten mit sehr gutem pathologischen Ansprechen entwickelte sich nur bei 2 Patienten (8,0 %) ein biochemisches Rezidiv im Beobachtungszeitraum während bei 47 der 92 Patienten (51,1 %) ohne bzw. mit inkomplettem Ansprechen ein biochemisches Rezidiv festgestellt wurde. Eine Normalisierung des

Testosteronwertes zeigte sich bei 103 von 113 Patienten (93,8 %). Vorhandensein eines PTEN Verlustes oder Vorliegen eines intraduktalen Karzinoms waren mit einem geringeren biochemisch Rezidiv-freien Überleben assoziiert.

Schlussfolgerung

Die Autoren konnten zeigen, dass ein sehr gutes Ansprechen nach neoadjuvanter intensivierter Hormontherapie mit einem guten Langzeitergebnis hinsichtlich der biochemischen Rezidivfreiheit vergesellschaftet ist. Ein PTEN-Verlust oder das Vorliegen eines intraduktalen Karzinoms hingegen gehen mit einem verringertem biochemisch rezidivfreiem Überleben einher. Natürlich ist ein längeres Follow-up noch notwendig, um die langfristigen onkologischen Ergebnisse besser abschätzen zu können.

Kommentar

Wir haben diese Studie ausgewählt, da gerade im Hochrisikoprofil das ideale Management oftmals intensiv diskutiert wird. Selbst bei unauffälligen präoperativen Staging-Untersuchungen zeigt ein nicht zu unterschätzender Anteil an Patienten mit erhöhtem präoperativen Risikoprofil ein ungünstiges pathologisches Ergebnis wie z.B. einen fortgeschrittenen Lokalbefund oder eine lymphogene Metastasierung. Dies wiederum bedingt meist eine Empfehlung für eine weitere postoperative Therapie, die auch bei komplettem PSA-Ansprechen oftmals in einer 2-3jährigen Hormontherapie in Kombination mit einer Bestrahlung der Prostataloge und des pelvinen Lymphabflussgebietes besteht. Selbst bei vermeintlich guter Histologie, die initial keine weitere Therapie zur Folge hat, zeigt sich darüber hinaus in dieser Patientengruppe oftmals ein therapiebedürftiges biochemisches Rezidiv innerhalb der ersten Jahre.

Bereits einige frühere Studien haben daher eine neoadjuvante medikamentöse Therapie untersucht – in der Regel bestehend aus einem LHRH-Analogen und ggf. einem Antiandrogen. Diese Studien konnten allerdings meist keinen wesentlichen positiven Einfluss auf den onkologischen Verlauf zeigen. Neben der eingesetzten medikamentösen Therapie mag das aber auch daran gelegen haben, dass oftmals Patienten mit einem niedrigeren Risikoprofil in diese Studien eingeschlossen wurden.

In der folgenden Arbeit wurde das histologische Ansprechen nach kombinierter intensivierter Hormontherapie mit dem Follow-up der Patienten nach radikaler Prostatektomie aus drei prospektiven Studien (NCT00924469, NCT01547299, NCT02268175) zusammengefasst evaluiert. Die eingeschlossenen Patienten wiesen dabei nach NCCN Risikoklassifikation in 78,6 % ein Hochrisikoprofil und in 21,4 % ein mittleres Risikoprofil auf. So zeigten insgesamt 71,8 % mindestens einen Gleason-Score von 8 in der Biopsie, einen PSA-Wert von 10-20 ng/ml bzw. von > 20 ng/ml wiesen 22,2 % bzw. 15,4 % der Patienten auf und ein cT3-Stadium lag bei 23,1 % der Patienten vor. In allen drei Studien erhielten die Patienten eine intensivierte neoadjuvante Therapie mit entweder Abirateron oder Enzalutamid oder Enzalutamid +/- Abirateron meist in Kombination mit einem LHRH-Analogen für rund 6 Monate vor radikaler Prostatektomie.

Primärer Endpunkt war Zeit bis erster PSA > 0,1 ng/ml (bei Benutzung eines ultrasensitiven PSA-Tests) bzw. weiterer prostatakrebspezifischer Therapie (Hormontherapie, adjuvanter oder Salvage-Strahlentherapie). Postoperativ zeigte sich histopathologisch bei 21,4 % der Patienten ein sehr gutes Ansprechen, wobei bei immerhin 54,7 % der Patienten ein pT3b-Stadium vorlag. Die 3-Jahresfreiheitsrate von einem biochemischen Rezidiv betrug insgesamt 59,1 %, wobei nur 8 % der Patienten mit sehr gutem pathologischen Ansprechen im Nachbeobachtungszeitraum ein biochemisches Rezidiv erlitten.

Interessant ist auch, dass Patienten mit Verlust des Tumorsuppressorgens PTEN (insgesamt bei 50,6 % der Patienten nachgewiesen), positivem ERG-Status (bei 45,6 % der Patienten) oder dem Vorliegen eines intraduktalen Karzinoms (bei 40,4 % der Patienten) nicht von einer neoadjuvanten intensivierten ADT profitiert haben. Entsprechend war das Risiko eines biochemischen Rezidivs bei diesen Patienten erhöht. Daher könnten diese Gewebe-Biomarker eventuell zukünftig in die Entscheidung über eine sofortige lokale Therapie oder eine neoadjuvante Vortherapie einbezogen werden.

In diesem Zusammenhang möchten wir Sie auch auf die derzeit bei uns laufende und rekrutierende [PROTEUS-Studie](#) (NCT03767244) hinweisen.

In diese Studie können Patienten mit erhöhtem Risikoprofil (in der Regel Hochrisikopatienten ohne Hinweis auf eine Fernmetastasierung) eingeschlossen werden, bei denen – und das ist wichtig – noch keine Hormontherapie begonnen wurde. Nach Einschluss in die Studie erhalten die Patienten dann eine sechsmonatige konventionelle Hormontherapie mit LHRH-Agonisten oder Antagonisten sowie zusätzlich entweder Apalutamid (Prüfarm) oder Placebo (Kontrollarm), wobei im Rahmen der Studie eine doppelte Verblindung vorliegt. Nach sechsmonatiger neoadjuvanter Therapie erfolgt die radikale Prostatektomie mit ausgedehnter Lymphadenektomie sowie nach Rekonvaleszenz eine weitere gleichartige sechsmonatige adjuvante Therapie. Nach Abschluss der adjuvanten medikamentösen Behandlung wird bei allen Patienten eine PSMA PET/CT im Rahmen der Studie durchgeführt. Primäre Studienziele stellen das komplette pathologische Ansprechen im Prostatektomiepräparat als auch das metastasenfremie Überleben dar. Der Zusammenhang zwischen einem guten pathologischen Ansprechen bei Prostatektomie und metastasenfremiem Überleben ist nicht zuletzt deshalb interessant, da hier ggf. frühzeitig ein Parameter für die klinische Beratung, Nachsorge und weitere Therapie zur Verfügung stünde. So konnte beim Mammakarzinom eben dieses festgestellt werden – d.h. ein gutes histologisches Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie geht hier mit einem verbesserten metastasenfremiem Überleben einher.

Wenn Sie uns Patienten für die [PROTEUS-Studie](#) vorstellen möchten, können gerne jederzeit unsere [Studienambulanz](#) kontaktieren.

- [Prostata POM Talk](#)
- [mehr Literatur zum Thema](#)
- [mehr zu Prof. Dr. Tobias Maurer](#)
- [mehr über die Martini-Klinik](#)