



Die *g*-RAMPP Studie*

Amendement 04 zur Studie (PV4679)

Multizentrische prospektive randomisierte Studie zur Evaluierung des Effektes der medikamentösen Standardtherapie mit oder ohne radikale Prostatektomie (RP) bei Patienten mit einem begrenzt ossär metastasierten Prostatakarzinom

* Studienakronym g-RAMPP

(abgeleitet von: A randomized controlled trial comparing Radical Prostatectomy plus neoadjuvant hormones with Androgen Deprivation Therapy alone in the Management of men with Pauci-metastatic Prostate cancer, wobei das "g-" für german steht).

Inhaltsverzeichnis

0.	Änderungen zur Vorversion	4
1.	Leiter der Studie	5
2.	Hintergrund	
2.1	Hintergrund und wissenschaftliche Grundlagen	5
2.2	Studienlage – Rolle der radikalen Prostatektomie beim begrenzt ossär metastasierten Prostatakarzinom	8
3.	Ziele und Endpunkte der Studie	9
3.1	Primäres Zielkriterium	9
3.2	Sekundäre Zielkriterien	9
A	Entwicklung eines kastrationsresistenten Stadiums	
B	Klinische Progressionsfreie Überlebenszeit	
C	Gesamtüberleben	
3.3	Studienhypothese/ Statistische Auswertung: Statistische Berechnung der Fallzahl	10
4.	Studiendesign	12
4.1	Standardhormontherapie des fortgeschrittenen PCAs	12
4.1.1	Androgendeprivation	13
4.1.2	Intermittierende Hormontherapie	13
4.2	Radikale Prostatektomie	13
4.3	Radikale Prostatektomie mit ausgedehnter Lymphadenektomie	14
4.4	Weiteres Vorgehen bei Progress nach RRP oder im weiteren Verlauf der Hormontherapie	15
4.5	Nachbeobachtung	15
4.6	Verträglichkeit und Komplikationen	16
5.	Patientenselektion	17
5.1	Einschlusskriterien	17
5.2	Ausschlusskriterien	18
5.3	Auswahl der Studienteilnehmer	18
6.	Studienorganisation	19
Studienverlauf		22
Studienskizze		23
7.	Literaturverzeichnis	24
8.	Datenschutz und Möglichkeit des Widerrufs	27

o. Änderungen zur Vorversion

(Amendment 4 zum Studienprotokoll der g-RAMPP Studie (22.06.2016))

1. Seite 6, Punkt 4.4 Weiteres Vorgehen bei Progress:

Weiteres Vorgehen bei Progress nach RRP oder im weiteren Verlauf der Hormontherapie (beide Studienarme):

Ergänzung zur ggf. anfallenden Palliativtherapie: *Alle Möglichkeiten der Palliativbehandlungen (z.B. desobstruktive Operationsverfahren) sind, wie in der S3-Leitlinie vorgegeben, zulässig*

2. Seite 7, Punkt 5 Patientenselektion:

Ergänzung einer möglichen Chemotherapie bereits vor der Randomisierung der Patienten. Nach den Ergebnissen der CHAARTED- und der STAMPEDE-Studie zeigt sich ein deutlicher Überlebensvorteil für eine Kombinationstherapie aus hormonablativer Therapie plus 6 Zyklen Docetaxel. Auch die Patienten der g-RAMPP Studie können bereits vor der Randomisierung eine Chemotherapie erhalten. Die Zeitpunkte 6 Monate von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung und ggf. 3 Monate von der Randomisierung bis zur Operation sind dabei einzuhalten.

3. Seite 7, Punkt 5.1 Einschlusskriterien:

Aufgrund der höheren Sensitivität der weiter entwickelten Bildgebung (gezielte PET-CT oder PET-MRT), möchten wir die Anzahl der Metastasen im Amendment 04 erhöhen: *Mindestens eine und höchstens 5 ossäre Metastasen in der Bildgebung (Knochenszintigramm, CT, MRT oder PET) bei Diagnose ohne Anhalt für eine viscerale Metastasierung. Patienten mit Hinweis auf eine Lymphknotenmetastasierung (N1) sind erlaubt.*

4. Seite 8, Eine aktuelle Liste teilnehmender Prüfzentren finden Sie auf unsere Homepage: www.martini-klinik.de/gRAMPP-Zentren

5. Seite 11, Ergänzung der Literaturliste:

- James N. et al. (2015). Addition of Docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial). Lancet 2015 Dezember 21
- Sweeny CJ. et al. (2015). Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (CHAARTED-Study). N England Medicine

1. / 2. Leiter der Studie / Hintergrund

Prof. Dr. Markus Graefen

Martini-Klinik am UKE GmbH

Martinistraße 52

20246 Hamburg



(040) 74 10-531 15



(040) 74 10-527 45



graefen@uke.de

2.1 Hintergrund und wissenschaftliche Grundlagen

Das Prostatakarzinom (PCA) stellt mit 29% den am häufigsten diagnostizierten bösartigen Tumor des Mannes dar und ist für 11% der Malignom-assoziierten Todesfälle verantwortlich (RKI, Ferlay et al. 2013). Nach Einführung der Messung des Prosta-ta-spezifischen Antigens (PSA) zur Früherkennung des PCA zeigte eine deutliche Ab-nahme der bei Diagnose metastasierten Tumorstadien. Dennoch ist aufgrund der hohen Inzidenz des Prostatakarzinoms und einer Neuerkrankungsrate von ca. 67500 Prostatakarzinomen pro Jahr mit einer Inzidenz primär bereits ossär metastasierter Karzinome von ca. 1300 Fällen pro Jahr zu rechnen.

Die Standardtherapie des ossär metastasierten Prostatakarzinoms erfolgt pri-mär durch einen Hormontzug bzw. Hormonblockade. Nach Entwicklung ei-nes hormonrefraktären Stadiums besteht die Möglichkeit einer sekundären Hormontherapie und einer Taxan-basierten Chemotherapie. Zusätzlich wird bei ossärer Metastasierung und hormonrefraktärem Stadium ein osteoprotekti-ves Medikament, wie Denosumab oder Zoledronsäure empfohlen (S3 Leitlinie, EAU Leitlinie). Nach derzeitigem Kenntnisstand wird in einem ossär metastasier-ten Stadium keine lokale Therapie wie die radikale Prostatektomie (RP) oder eine Radiatio durchgeführt, da kein zusätzlicher Benefit bezüglich des karzi-nom-spezifischen Überlebens postuliert wurde. Das mittlere Gesamtüberleben von Patienten mit einem nicht vorbehandelten sogenannten hormon-naiven ossär metastasierten Prostatakarzinom wurde in einer prospektiv randomisierten Studie mit 180 Wochen beziffert (Schellhammer, J. Urol 1997).

Neuere Daten haben gezeigt, dass die Durchführung einer loka-len Therapie bei einem lymphogen metastasierten Prostatakarzinom zu

einem eindeutigen Vorteil im karzinomspezifischen und Gesamtüberleben geführt haben. Die Auswertung dieser Daten hat zu einem Paradigmenwechsel in der Therapie des lymphogen-metastasierten Prostatakarzinoms geführt (Isbarn et al., Deutsches Ärzteblatt 2013), sodass Patienten mit geringer lymphogener Metastasenlast und geringem Co-Morbiditätsprofil häufig einer lokalen Therapie zugeführt werden. In einer retrospektiven Aufarbeitung von Patienten mit einem lymphogen metastasierten Prostatakarzinom, welches entweder mittels systemischer Standardtherapie oder Standardtherapie plus radikaler Prostatektomie behandelt wurde, zeigt sich ein hochsignifikanter Vorteil für die operierte Patientengruppe (Engel et al., Eur Urol 2012). Das 5- und 10-Jahres-Gesamtüberleben betrug in dieser Kohorte 84% bzw. 64% nach Durchführung der RP und lag bei alleiniger Standardtherapie ohne RP bei 60% bzw. 28%.

Die eigene Arbeitsgruppe konnte diesen deutlichen Überlebensvorteil im lymphogen metastasierten Stadium für operierte Patienten bestätigen: In einer matched-pair Analyse betrug das klinisch progressionsfreie Überleben nach 5 und 10 Jahre 77% und 61% nach zusätzlicher RP und 61% bzw. 31% bei der alleinigen Standardtherapie ($p=0.005$). Der gleiche Trend fand sich für das karzinom-spezifische Überleben (84% und 76% bei zusätzlicher RP vs 81% und 46% bei alleiniger Standardtherapie ($p=0.001$) (Steuber et al., BJUI 2011).

Das Prinzip eines verbesserten Gesamt- und karzinomspezifischen Überlebens im fortgeschrittenen PCA-Tumorstadium durch eine zusätzliche lokale Therapie zeigte sich auch in zwei prospektiv randomisierten Studien, in denen Patienten mit alleiniger Hormontherapie bzw. einer Kombination aus Hormontherapie und perkutaner Bestrahlung therapiert wurden. In der Arbeit der skandinavischen Prostate Cancer Group lag die Gesamtmortalität nach 10 Jahren bei alleiniger Hormontherapie bei 39.4% und bei einer kombinierten Hormon-Strahlentherapie bei 29.6% (Differenz 9.8%, 0.8-18.8%) mit einer relativen Risiko-Reduktion von 0.68 (0.52-0.89) (Widmark et al. Lancet 2009). In der prospektiv randomisierten Studie von Warde et al. zeigte sich nach 7 Jahren ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten nach kombinierter Hormon-Strahlentherapie im Vergleich zur alleinigen Hormontherapie (74%, 95% CI 70-78 vs 66%, 60-70; hazard ratio [HR] 77, 95% CI 61-98, $p=0.33$) (Warde et al, Lancet 2011). In den Toxizitäts- und Lebensqualitätsanalysen beider

Studien zeigt sich nur eine geringe Zunahme der Toxizität, sodass postuliert werden konnte, dass der deutliche Überlebensvorteil durch die zusätzliche lokale Therapie nicht mit einem Verlust an Lebensqualität einhergeht. In den beiden genannten Studien wurde bei vielen Patienten keine histologische Sicherung eines Lymphknotenbefalls durchgeführt, aufgrund der Einschlusskriterien (überwiegend Patienten in klinischen Stadium T₃) kann aber von einem großen Patientenanteil mit lymphogener Metastasierung ausgegangen werden.

Die eindrucksvollen Verbesserungen in den Überlebensraten lymphogener metastasierter Prostatakarzinome durch eine lokale Therapie im Vergleich zu einer alleinigen medikamentösen systemischen Therapie legt den Schluss nahe, dass auch Patienten mit Fernmetastasen potentiell von einer lokalen Therapie profitieren könnten. Neben möglichen Effekten auf die Tumorkontrolle könnte die RP auch bezüglich einer lokalen Progression des Prostatakarzinoms (Rektuminfiltration, Infiltration der Blase) vorteilhaft sein. Dies könnte zu einer Verbesserung der Lebensqualität im Krankheitsverlauf führen. Andererseits ist die radikale Prostatektomie mit potentiellen Nebenwirkungen assoziiert (z.B. Harninkontinenz bei ca. 5 – 10% der Patienten sowie übliche mögliche Nebenwirkungen wie Thrombose, Embolie, Wundheilungsstörungen etc.), welche zu einem Verlust an Lebensqualität führen können.

Die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen einer ossären Metastasierung des Prostatakarzinoms sind nicht vollständig geklärt. Aktuelle Autopsiestudien konnten zeigen, dass metastasierte Prostatakarzinome einen monoklonalen Ursprung haben und ein einzigartiges Muster einer „signature copy number“ der abstammenden Krebszelle unter Akkumulation weiterer unterschiedlicher subklonal anhaltender Veränderungen beibehalten (Liu et al., Nat Med 2009). Entsprechend der „seed and soil“ Theorie stellt der Einfluss einer spezifischen Kombination von Wachstumsfaktoren, welche durch den primären Tumorherd produziert werden, eine frühe Veränderung des Mikromilieus im Prozess einer Fernmetastasierung dar. Diese als „prämetastatische Nische“ bezeichnete Entwicklung bestimmt das Muster einer späteren metastatischen Streuung des Tumors (Kaplan et al., Cancer Research 2006). Diese Beobachtungen unterstreichen die Bedeutung eines Zusammenhanges zwischen den Mechanismen einer metastatischen Progression und der Präsenz des primären Tumors. Die Entfernung des primären Prostatakarzinoms kann somit einen Einfluss auf eine weitere systemische Tumorprogression haben und / oder die Wirksamkeit einer systemischen Therapie positiv beeinflussen.

Ziel der Studie ist die Beantwortung der Frage, ob der Krankheitsverlauf von Patienten mit einer begrenzten ossären Metastasierung durch die radikale Prostatektomie günstig beeinflusst werden kann. Weiterhin soll der Einfluss der radikalen Prostatektomie auf die Lebensqualität erhoben werden.

2.2 Studienlage – Rolle der radikalen Prostatektomie beim begrenzt ossär metastasierten Prostatakarzinom

Die Datenlage zur Rolle der radikalen Prostatektomie bei Nachweis ossärer Metastasen ist begrenzt. Die Empfehlung zur Therapie des ossär metastasierten Prostatakarzinoms in den aktuellen deutschen S3 Leitlinien und der Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Urologie beschränkt sich auf die Hormontherapie sowie den Einsatz weiterer sekundärer Hormonmanipulationen und Taxan-basierter Chemotherapien nach Entwicklung eines kastrationsresistenten Stadiums. Zusätzlich wird im kastrationsresistenten Stadium der Einsatz osteoprotektiver Medikamente empfohlen. In keiner Leitlinie wird die Rolle einer lokalen Therapie bei ossären Metastasen aufgrund der fehlenden Datenlage kommentiert.

Aktuelle große retrospektive Analysen zum Vergleich der Effektivität von radikaler Prostatektomie und perkutaner Strahlentherapie bei Hoch-Risiko Patienten zeigten eine Überlegenheit der operativen Therapie bezüglich des karzinomspezifischen Überlebens, weshalb diese Form der lokalen Therapie in dieser Studie gewählt wurde (Zelevsky et al, 2010, Cooperberg et al., 2010). Weiterhin konnte in einer prospektiven randomisierten kontrollierten Studie, bei der die Wirksamkeit von Zoledronsäure bezüglich einer Prophylaxe von Knochenmetastasen bei Patienten mit einem Hoch-Risiko-Prostatakarzinom untersucht wurde, gezeigt werden, dass bei Patienten nach radikaler Prostatektomie seltener Knochenmetastasen zu finden waren, als nach einer erfolgten Strahlentherapie (Wirth et al. 2013, Präsentation der ZEUS Studie auf dem EAU Kongress).

3. Ziele und Endpunkte der Studie

Ziel der Studie ist, bei Patienten mit einem begrenzt ossär metastasierten Prostatakarzinom, den Effekt der radikalen Prostatektomie mit ausgedehnter Lymphadenektomie auf die tumorspezifische Überlebenszeit, die Zeit bis zur Entwicklung einer kastrationsresistenten Situation (der klinischen Progression, die Überlebenszeit) und die Lebensqualität zu untersuchen. Neben dem Vergleich der randomisierten Therapie wird der Einfluss von patienten- und krankheitsassoziierten Faktoren auf den klinischen Verlauf (prognostischer Effekt) und auf den Therapievergleich (prädiktiver Effekt) untersucht.

3.1 Primäres Zielkriterium

Das primäre Zielkriterium ist die tumorspezifische Überlebenszeit, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund des zugrundeliegenden Prostatakarzinoms. Bei Versterben aufgrund anderer Ursachen wird die Zeit bis zum Tod als konkurrierendes Ereignis bewertet. Für Patienten, die am Ende der Nachbeobachtung noch leben, geht die Zeit von der Randomisierung bis zum letzten Kontakt als zensierte Beobachtung ein.

3.2 Sekundäre Zielkriterien

A Entwicklung eines kastrationsresistenten Stadiums:

Die Evaluation des Zeitraumes bis zur Entwicklung eines kastrationsresistenten Stadiums (Definition nach EAU-Richtlinien 2012)

- Testosteronserumspiegel < 50 ng/dl ($< 1,7$ nmol/l)
- Drei konsekutive Anstiege des Serum-PSA im Messabstand von 1 Woche, 2 davon müssen $> 50\%$ über dem Nadir liegen
- Metastasenwachstum: Vergrößerung oder Neuauftreten von ≥ 2 Knochen- oder Weichteilmetastasen

B Klinische Progressionsfreie Überlebenszeit:

Ein weiteres sekundäres Zielkriterium ist das Zeitintervall von der Randomisation bis zur klinischen Progression. Die klinische Progression ist definiert durch die Diagno-

se von neuen Knochen- oder Weichteilmetastasen. Eine klinische Progression wird durch bildgebende Verfahren (Knochenszintigraphie, MRT, CT oder PET) verifiziert oder ausgeschlossen. Die Durchführung erfolgt leitliniengerecht bei Vorliegen eines PSA-Wert-Anstieges von ≥ 2 ng/ml im Vergleich zum Referenz-PSA-Wert.

Für Patienten ohne klinische Progression, die am Ende der Nachbeobachtung noch leben, geht die Zeit von der Randomisation bis zur letzten klinischen Untersuchung als zensierte Beobachtung ein.

C Gesamtüberleben:

Die Gesamtüberlebenszeit ist definiert als die Zeit von der Randomisation bis zum Tod. Für Patienten, die am Ende der Nachbeobachtung noch leben, geht die Zeit von der Randomisation bis zum letzten Kontakt als zensierte Beobachtung ein.

3.3 Studienhypothese/ Statistische Auswertung

Es wird angenommen, dass durch die Intervention, also Durchführung einer radikalen Prostatektomie mit ausgedehnter Lymphadenektomie und ggf. adjuvanter oder Salvage-Bestrahlung nach 5 Jahren insgesamt ein Vorteil von etwa 14% beim Überleben zu erwarten ist.

Statistische Berechnung der Fallzahl:

Annahmen/Voraussetzungen:

Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$ (zweiseitig), Power = 80%, karzinom-spezifische Hazard-Rate in der Kontrollgruppe = 20% und in der experimentellen Gruppe = 12%, Rekrutierungszeit = 5 Jahre, Nachbeobachtungszeit = 5 Jahre bei einer Drop-out Rate von 10%. Des Weiteren wird angenommen, dass das nicht-karzinom-spezifische Überleben in beiden Behandlungsgruppen gleich groß ist.

Unter diesen Annahmen kann bei einer Gesamtfallzahl von 500 Patienten (250 Patienten pro Gruppe) ein Hazard-Ratio von 1.72 entdeckt werden. Die Anzahl erwarteter Todesfälle beträgt insgesamt etwa 106, wovon 41 (gerundet) in der experimentellen Gruppe und 66 (gerundet) in der Kontrollgruppe erwartet werden. Dies entspricht

karzinom-spezifischer Hazard-Raten von 3% bzw. von 5% und zusätzlichen Hazard-Raten (competing risks) von 5% in beiden Behandlungsgruppen. Die Fallzahlberechnung erfolgte mit der in PASS (Version 13.0.6, 2014) implementierten Prozedur „Logrank Tests Accounting for Competing Risks“. Die erwarteten 41 bzw. 66 Todesfälle entsprechen dem erwarteten Vorteil von 14% (209 Überlebende in der experimentellen Gruppe/184 Überlebende in der Kontroll-Gruppe=1.136).

4. Studiendesign

Es handelt sich um eine offene prospektive randomisierte multizentrische Therapieevaluierungsstudie zur Untersuchung des Effekts der radikalen Prostatektomie mit ausgedehnter Lymphadenektomie bei einem begrenzt ossär metastasierten Prostatakarzinom.

Die Patienten werden im Verhältnis 1:1 zwischen den Therapiearmen der radikalen Prostatektomie mit ausgedehnter Lymphadenektomie und Standardhormontherapie versus alleinige Standardhormontherapie randomisiert.

Das Behandlungselement (radikale Prostatektomie mit ausgedehnter Lymphadenektomie) ist ein etabliertes Therapieverfahren in dem Fachbereich Urologie. Aufgrund der offensichtlichen Unterschiede der zu vergleichenden Behandlungen kann die Studie nicht verblindet durchgeführt werden.

4.1 Standardhormontherapie des fortgeschrittenen PCAs

Alle in die Studie eingeschlossenen Studienteilnehmer erhalten eine kontinuierliche Hormontherapie (wie in der S3 Leitlinie empfohlen).

4.1.1 Androgendeprivation

Zur Auswahl für die antiandrogene Therapie stehen zum einen nichtsteroidale Androgenrezeptorantagonisten (z.B. Flutamid, Bicalutamid) oder GnRH-Analoga (z.B. Goserelin, Leuprorelin) zur Verfügung. Die Auswahl der Standardhormontherapie obliegt der Einschätzung des behandelnden Urologen.

4.1.2 Intermittierende Hormontherapie

Eine intermittierende Hormontherapie ist im Rahmen der Studienteilnahme **nicht** zulässig.

4.2 Radikale Prostatektomie

Die in den Interventionsarm randomisierten Studienteilnehmer erhalten zusätzlich zur kontinuierlichen Hormontherapie eine radikale Prostatektomie mit ausgedehnter Lymphadenektomie. Für die Studienteilnahme ist der operative Zugangsweg nicht entscheidend. Alle etablierten OP-Verfahren sind zulässig. Je nach Histologie und weiterem klinischen Verlauf kann eine Bestrahlung des Operationsgebietes erfolgen.

Mögliche Komplikationen bei einer Radikalen Prostatektomie

Die radikale Prostatektomie stellt heute eine der Standardoperationen in der Urologie dar. Das Nebenwirkungspotential dieses Eingriffs ist insgesamt relativ gering, dennoch können Komplikationen des Eingriffs zu einer Einschränkung der Lebensqualität der Patienten führen. Bezüglich einer möglichen Harninkontinenz liegt die Wahrscheinlichkeit langfristig bei ca. 5 % (Schlomm et al, Euro Urol 2011). Wenn eine nicht nervschonende Operationstechnik, welche aufgrund des palliativen Charakters der Operation im Rahmen dieser Studie sinnvoll ist, durchgeführt wird, ist mit einer erektilen Dysfunktion postoperativ in allen Fällen zu rechnen. Auch die begleitende Hormontherapie, welche sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm als Standardtherapie parallel gegeben wird, führt zu einer deutlichen Erektionseinschränkung. Hierdurch wird die Bedeutung der Operation auf die erektile Dysfunktion, die durch die Gabe der Hormontherapie bei praktisch allen Patienten zu erwarten ist, relativiert.

Weitere potentielle Komplikationen liegen in der Rektumverletzung (Wahrscheinlichkeit ca. 0,2 %), der Harnleiterverletzung (Wahrscheinlichkeit ca. 0,3 %), im Auftreten einer tiefen Beinvenenthrombose (Wahrscheinlichkeit ca. 3 %) sowie in einer möglichen Anastomosenstriktur, welche im weiteren Verlauf einer Intervention bedarf (Wahrscheinlichkeit < 1 %).

Das Risiko einer Bluttransfusion liegt im Bereich von ca. 5 % (Augustin et al., Euro Urol 2003).

4.3 Radikale Prostatektomie mit ausgedehnter Lymphadenektomie

Die primäre, pelvine Lymphadenektomie im Rahmen der radikalen Prostatektomie hat vornehmlich einen Staging-Charakter. Mehrere Studien konnten zeigen, dass die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen mit dem Ausmaß und der Größe des lymphadenektomierten Feldes (extended versus limited) zunimmt. Diese Einschätzung führte zu der Empfehlung bei intermediate- und high-risk-Patienten möglichst eine extendierte, pelvine Lymphadenektomie durchzuführen (Heidenreich et al. 2011). Darüber hinaus weisen Daten daraufhin, dass intermediate- und high-risk-Patienten durch eine extendierte pelvine Lymphadenektomie einen Überlebensvorteil gegenüber Patienten aufweisen, welche mit einer limitierte Lymphadenektomie behandelt wurden. Dabei konnte nur eine geringe Zunahme der Komplikationsrate beobachtet werden (Bader et al. 2003, Joslyn 2006, Heidenreich et al., 2007).

Für die ausgedehnte Lymphadenektomie wird die Anzahl von mindestens 15 Lymphknoten vorgegeben.

Mögliche Komplikationen bei ausgedehnter Lymphadenektomie

Die Lymphadenektomie ist fester Bestandteil der Primärtherapie bei der radikalen Prostatektomie. Der Einfluss einer extendierten Lymphadenektomie im kleinen Becken auf die Komplikationsrate, Morbidität und auf die Dauer des stationären Aufenthaltes werden in der Literatur kontrovers diskutiert (Heidenreich et al. 2007).

Unter der Voraussetzung, dass extendierte Lymphadenektomien von erfahrenen Operateuren durchgeführt werden, können 7% der peri- und postoperativen Komplikationsrate direkt auf die Lymphknotenentfernung zurückgeführt werden. Im Vordergrund stehen hierbei symptomatische Lymphozelen (2-4%). Seltener treten Thrombosen, Lungenembolien, Verletzungen des N. obturatorius oder des Ureters auf. Lymphödeme der unteren Extremitäten wurden nur sehr selten beschrieben (Heidenreich et al., 2007). Aufgrund der Daten aus primären extendierten Lymphadenektomien (Rigatti et al., 2011) halten wir die Komplikationsraten dieses Eingriffes in den Händen eines erfahrenen Operateurs für vertretbar.

4.4 Weiteres Vorgehen bei Progress nach RRP oder im weiteren Verlauf der Hormontherapie (beide Studienarme)

Ein kastrationsresistentes Prostatakarzinom (CRPC) liegt vor, wenn unter suffizienter hormonablativer Therapie mit Nachweis eines Testosteronserumspiegels < 50 ng/dl ($< 1,7$ nmol/l) ein Progress auftritt (EAU Guidelines 2012).

Der Progress wird definiert durch:

- drei konsekutive Anstiege des Serum-PSA im Messabstand von 1 Woche, 2 davon müssen $> 50\%$ über dem Nadir liegen
- oder Metastasenwachstum = Vergrößerung oder Neuauftreten von Knochen- oder Weichteilmetastasen.

Die weitere Behandlung der Patienten nach Progress wird in beiden Studienarmen der Einschätzung des behandelnden Urologen, bzw. dem Studienzentrum überlassen und kann entsprechend den in der S3-Leitlinie benannten Optionen durchgeführt werden. Der Einsatz von osteoprotektive Maßnahmen zur Behandlung von Osteoporose oder ggf. Metastasen ist zulässig. Die Indikation für den frühen oder verzögerten Einsatz einer Chemotherapie liegt im Ermessen des betreuenden Urologen und nach Vorliegen der Kastrationsresistenz kann eine sekundäre Hormonbehandlung z.B. mit Abiraterone oder Enzalutamid eingeleitet werden.

Alle Möglichkeiten der Palliativbehandlungen (z.B. desobstruktive Operationsverfahren) sind, wie in der S3-Leitlinie vorgegeben, zulässig.

4.5 Nachbeobachtung

Das Follow-up erfolgt in der Regel bis zum Abschluss des 5-Jahresintervalls und es umfasst die klinische Untersuchung einschließlich DRU und die PSA-Bestimmung sowie die radiologische Reevaluation in Abhängigkeit von PSA-Verlauf und Symptomatik. Die Nachbeobachtung soll bis zum Ende der Studie bzw. bis zum Versterben des Patienten erfolgen. Nach Abschluss der Therapie erfolgt die Nachbeobachtung außerhalb der Studienzentren im Rahmen der allgemeinen uro-onkologischen Nachsorge. Für alle Patienten sollte jedoch unbedingt das Todesdatum auch nach Abschluss der Studie in Erfahrung gebracht werden.

4.6 Verträglichkeit und Komplikationen

Der Schweregrad sowohl von intraoperativen oder postoperativen Komplikationen im Rahmen der Prostatektomie mit Lymphknotenentfernung wird nach Clavien-Dindo klassifiziert (Dindo et al. 2004).

Behandlungsbedingte Nebenwirkungen (Akut- und Spättoxizität) der möglichen Bestrahlung werden als unerwünschte Ereignisse dokumentiert und der Schweregrad nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 klassifiziert.

Sonstige Ereignisse und insbesondere Komplikationen werden als unerwünschte Ereignisse in der elektronischen Case Report Form dokumentiert.

5. Patientenselektion

Es können Patienten mit einem lokal resektablen, bioptisch gesicherten intermediate- und high-risk Prostatakarzinom nach den D'Amico-Kriterien (intermediate-risk: PSA 10-20 ng/ml, cT2b-c, Gleason-Score 7; high-risk: PSA >20 ng/ml, >cT2c, Gleason-Score 8-10) mit klinischem Hinweis auf Knochenmetastasen, in der Bildgebung eingeschlossen werden. Eine notwendige Bestrahlung der ossären Metastasen ist bei Bedarf vor Studieneinschluss erlaubt.

5.1 Einschlusskriterien

1. Patienten mit einem neu diagnostizierten, histologisch gesicherten Prostatakarzinom (innerhalb der letzten 6 Monate vor Randomisierung)
2. Mindestens eine und höchstens 5 ossäre Metastasen in der Bildgebung (Knochenszintigramm, MRT, CT oder PET) bei Diagnose ohne Anhalt für eine viscerale Metastasierung. Patienten mit Hinweis auf eine Lymphknotenmetastasierung (N1) sind erlaubt
3. PSA \leq 200 ng/ml bei Diagnose (ohne systemische Therapie)
4. Asymptomatische oder gering symptomatische Erkrankung
5. Lokal resektables Tumorstadium
6. ECOG Performance Status 0-1
7. Vorlage der schriftlichen Einwilligung des Patienten nach Aufklärung
8. Alter \geq 18 - \leq 75 Jahre
9. Geschäftsfähigkeit und Compliance des Patienten

5.2 Ausschlusskriterien

1. Kontraindikationen zur radikalen Prostatektomie (lokal nicht resektable Erkrankung, erhöhtes Narkoserisiko bei entsprechender Komorbidität)
2. Nachweis von mehr als 5 ossären Metastasen
3. Schmerztherapie mit Opioid-Analgetika
4. Nachweis von visceralen Metastasen oder Hirnmetastasen
5. Neuroendokrine und/oder Kleinzell-Differenzierung in der Histologie der Biopsie
6. Charlson-Comorbidity-Index > 2
7. ECOG-Performance Status >1
8. Myokardinfarkt oder Apoplex innerhalb der letzten 6 Monate
9. Bestehende schwere kardiovaskuläre (Grad III - IV gemäß NYHA), pulmonale (pO₂ <60 mmHg), renale, hepatische oder hämatopoetische (z.B. schwere Knochenmarksaplasie) Erkrankungen
10. Schwere psychiatrische Erkrankungen Personen die auf gerichtliche oder behördliche Anordnung in einer Anstalt untergebracht sind
11. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung mit interventionellem Charakter beim metastasiertem Prostatakarzinom

5.3 Auswahl der Studienteilnehmer

Patienten werden in verschiedenen deutschen Zentren rekrutiert, auch einzelne Zentren im europäischen Ausland haben Interesse gezeigt. Eine aktuelle Liste mit den teilnehmenden urologischen Kliniken finden Sie hier:

www.martini-klinik.de/fuer-aerzte/studien/studienuebersicht/g-rampp-studie

6. Studienorganisation

Siehe auch Studienverlauf und Studienskizze auf der folgenden Doppelseite.

- Der Patient wird von seinem betreuenden niedergelassenen Urologen zum Einschluss in die Studie überwiesen bzw. kommt über die klinik-eigene Sprechstunde.
- Im Rahmen des ärztlichen Gesprächs werden die Therapieoptionen vorgestellt und bei Vorliegen der Einschlusskriterien die Einwilligung zur Teilnahme an der Evaluationsstudie eingeholt (siehe Teilnehmerinformation und Einwilligung).

- Folgende Therapieoptionen sind möglich:

Arm 1 = Interventionsarm

Hormontherapie plus radikale Prostatektomie mit ausgedehnter Lymphadenektomie plus ggf. Radatio des Operationsgebietes, (wenn im Verlauf kastrationresistent, dann sekundäre Hormontherapie, osteoprotektive Medikation, Chemotherapie)

Arm 2: = Standardtherapie nach Leitlinie = Hormontherapie

(wenn im Verlauf kastrationsresistent, dann sekundäre Hormontherapie, osteoprotektive Medikation, Chemotherapie).

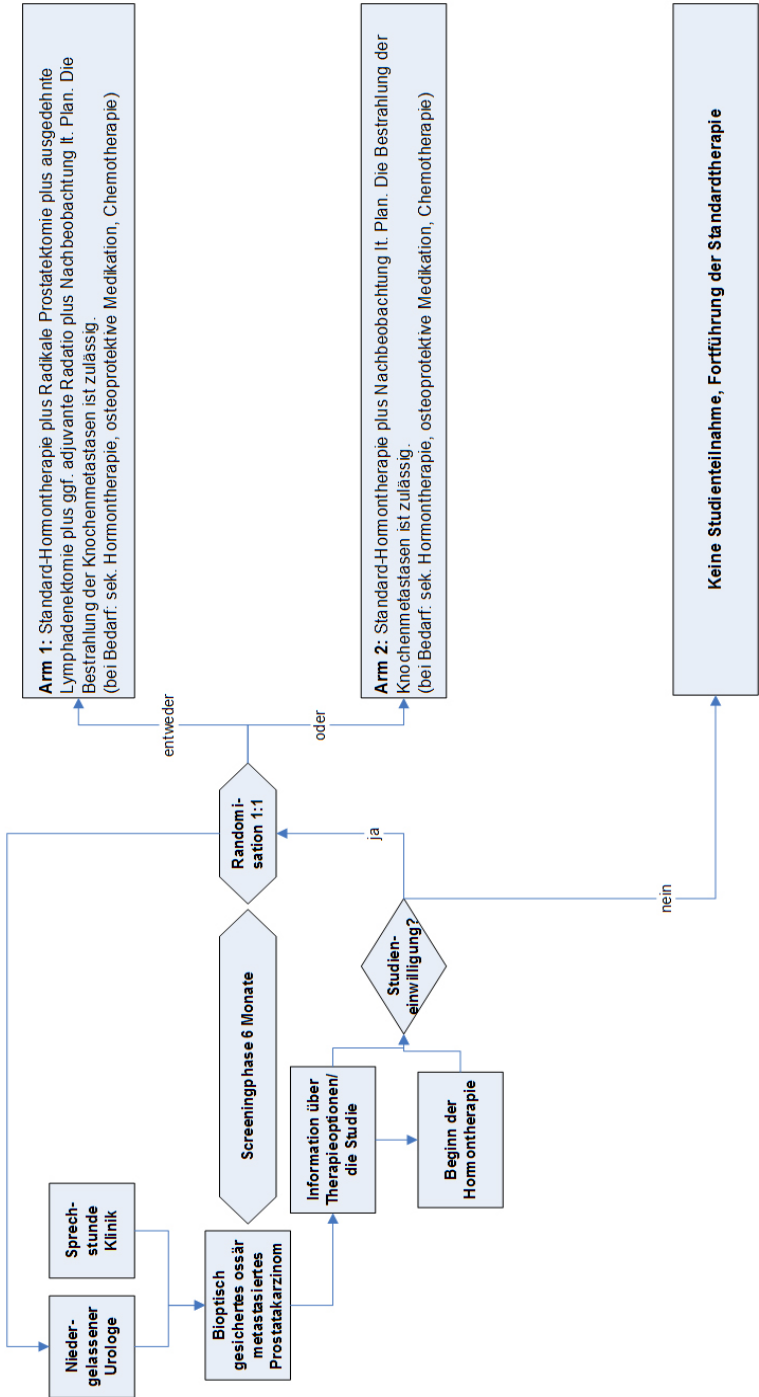
- Mit der Standard Hormontherapie wird direkt bei Diagnosestellung bzw./ bei Start der Screeningphase begonnen.
- Der EPIC 26 Fragebogen wird ausgefüllt. Um eine eventuelle Schmerzbelastung durch die Metastasen zu erfassen, wird zusätzlich der Brief Pain Inventory (BPI) abgefragt.
- Spätestens nach 6 Monaten erfolgt die 1:1 Randomisation in einen der beiden Studien-Arme.

- Spätestens 3 Monate nach Randomisation muss die Prostatektomie erfolgen.
- Für beide Arme ist alle 3 Monate eine Nachbeobachtung mit PSA-Kontrolle, Komplikationen und allgemeinem Befinde geplant. Die erste Visite erfolgt 3 Monate nach Randomisation in die Studie.
- Da für diese bereits metastasierten Patienten der PSA-Wert an Aussagekraft verliert und der Progress nur durch eine Zunahme der Metastasenlast darzustellen ist, wird im Rahmen der Studie alle 6 Monate eine erneute Bildgebung (Knochenszintigraphie, MRT, CT oder PET) durchgeführt (siehe Gesamtentscheidung der Deutschen Röntgengesellschaft).
- Alle Ergebnisse werden im Verlaufs-CRF dokumentiert (Die Nachbehandlung kann auch beim niedergelassenen Urologen durchgeführt werden. Die Angaben für das Verlaufs-CRF werden dann telefonisch eingeholt).

Studienablauf

	Screening	Basis Untersuchung	Rando- misation	Arm 1 OP	alle 3 Monate	alle 6 Monate	Ende nach 5 J.
Einschlusskriterien	X						
Aufklärung + Einwilligung	X						
Bildgebung/(Knochenszintigramm/ MRT/CT/PET	X					X	
Baseline CRF/Anamnese		X					
Labor: PSA-Werte	X				X		X
Labor: Testosteron-Werte	X					X	X
Fragebogen EPIC 26 / BPI	X				X		X
Randomisation CRF			X				
OP CRF/Komplikationen				X			
Verlaufs-CRF (körperliche Untersuchungsbefunde, Komplikationen, sekundäre Behandlung)				X	X		X

Studienskizze



7. Literaturverzeichnis

- **Augustin H**, Hammerer P, Graefen M, Palisaar J, Noldus J, Fernandez S, Huland H,: In-traoperative and Perioperative Morbidity of Contemporary Radical Retropubic Prostatectomy in a Consecutive Series of 1243 Patients: Results of a Single Center between 1999 and 2002, *European Urology*, Feb 2003.
- **Bader P**, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE: Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *The Journal of urology* 2003, 169(3):849-854.
- **Cooperberg MR**, Vickers AJ, Broering JM, Carroll PR: Comparative risk-adjusted mortality outcomes after primary surgery, radiotherapy, or androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. *Cancer*. 2010 Nov 15;116(22):5226-34
- **Dindo D**, Demartines N, Clavien PA: Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004, 240(2):205-213.
- **Engel J**, Bastian PJ, Baur H, Beer V, Chaussy C, Gschwend JE, et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol*;57(5):754-61
- **Ferlay J**, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh J.W.W, Comber H, Forman D, Bray F: Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer* (2013) 49, 1374– 1403
- **Heidenreich A**, Pfister D., Porres D: Cytoreductive Radical Prostatectomy in Patients with Prostate Cancer and Low Volume Skeletal Metastasis: Results of a Feasibility and Case Control Study. *Journal of Urology* 2015, March 2015, Vol. 193, 832 – 838.
- **Heidenreich A**, Ohlmann CH, Polyakov S: Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *European urology* 2007, 52(1):29-37.
- **Heidenreich A**, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Mottet N, Schmid HP, van der Kwast T, Wiegel T et al: EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *European urology* 2011, 59(1):61-71.

- **Isbarn H**, Huland H, Graefen M: Ergebnisse der radikalen Prostatektomie beim neu diagnostizierten Prostatakarzinom – Überlebensraten lokal fortgeschrittener und Hochrisiko-karzinome im Langzeitverlauf, Deutsches Ärzteblatt 2013
- **James N**, Sydes M, Mason M, Clarke N, Dearnaley D, Spears M, Millman R, Parker C, Ritchie, Russell JM, Staffurth M, Jones R, Tolan S, Wagstaff J, Protheroe A, Srinivasan R, Birtle A, O’Sullivan J, Cathomas R, Parmar M and the STAMPEDE Investigators: Addition of Docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial) Lancet 2015 Dezember 21
- **Joslyn SA**, Konety BR: Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. Urology 2006, 68(1):121-125.
- **Kaplan RN**, Rafii S, Lyden D. Preparing the „soil“: the premetastatic niche. Cancer Research 2006; 66(23):11089-93.
- **Liu W**, Laitinen S, Khan S, Vihinen M, Kowalski J, Yu G, Chen L, Ewing CM, Eisenberger MA, Carducci MA, Nelson WG, Yegnasubramanian S, Luo J, Wang Y, Xu J, Isaacs WB, Visakorpi T, Bova GS. Copy number analysis indicates monoclonal origin of lethal metastatic prostate cancer. Nat Med. 2009 May;15(5):559-65. doi: 10.1038/nm.1944. Epub 2009 Apr 12.
- **Rigatti P**, Suardi N, Briganti A: Pelvic/Retroperitoneal Salvage Lymph Node Dissection for Patients Treated With Radical Prostatectomy With Biochemical Recurrence and Nodal Recurrence Detected by [11C]Choline Positron Emission Tomography/Computed Tomography. European urology 2011, 60(5):935-943.
- **Schellhammer PF**, Sharifi R, Block NL, Soloway MS, Venner PM, Patterson AL, Sarosdy MF, Vogelzang NJ, Schellenger JJ, Kolvenbag GJ: Clinical benefits of bicalutamide compared with flutamide in combined androgen blockade for patients with advanced prostatic carcinoma: final report of a double-blind, randomized, multicenter trial. Casodex Combination Study Group. Urology. 1997 Sep;50(3):330-6.
- **Schlomm T**, Heinzer H, Steuber T et al, Full Functional-Length Urethral Sphincter Preservation During Radical Prostatectomy. Europ Urol August 2011

- **Sooriakumaran P**, Karnes J, Stief C, Copley B, Montorsi F, Hammerer P, et al: A Multi-institutional Analysis of Perioperative Outcomes in 106 Men who underwent Radical Prostatectomy for distant Metastatic Prostate Cancer at Presentation. *European Urology* 2015;05.023.
- **Steuber T**, Budäus L, Walz J, Zorn KC, Schlomm T, Chun F, et al. Radical prostatectomy improves progression-free and cancer-specific survival in men with lymph node positive prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a confirmatory study. *BJU Int*;107(11):1755-61
- **Sweeny CJ**, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, Wong YN, Hahn N, Kohli M, Cooney MM, Dreicer R, Vogelzang NJ, Picus J, Shevrin D, Hussain M, Garcia JA, DiPaola RS: Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (CHAARTED-Study). *N Engl. Med.* 2015 Aug 20; 373(8):737-46. Doi 10.1056/NEJMoa1503747. Epub 2015. Aug 5.
- **Warde P**, Mason M, Ding K, Kirkbride P, Brundage M, Cowan R, Gospodarowicz M, Sanders K, Kostashuk E, Swanson G, Barber J, Hiltz A, Parmar MK, Sathya J, Anderson J, Hayter C, Hetherington J, Sydes MR, Parulekar W; NCIC CTG PR.3/MRC UK PR07 investigators. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2011 Dec 17;378(9809):2104-11.
- **Widmark A**, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373(9660):301-8
- **Wirth M**, et al. 2013, Präsentation der ZEUS Studie auf dem EAU Kongress
- **Zelefsky MJ**, Eastham JA, Cronin AM, Fuks Z, Zhang Z, Yamada Y, Vickers A, Scardino PT: Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer: a comparison of clinical cohorts adjusted for case mix. *J Clin Oncol.* 2010 Mar 20;28(9):1508-13.
- **S3-Leitlinie** Prostatakarzinom: Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-022OL.html>
- **EAU Guidelines** on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration-Resistant Prostate Cancer: [http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(11\)00046-7/abstract](http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(11)00046-7/abstract)

8. Datenschutz und Möglichkeit des Widerrufs

Die Studie wird unter Berücksichtigung der geltenden Bestimmungen des Hamburger Datenschutzes durchgeführt.

Für sämtliche Form von Publikationen werden nur anonymisierte Daten verwendet.


Der Studienteilnehmer kann jederzeit telefonisch oder schriftlich seine Einwilligung in die Auswertung seiner Daten widerrufen.

Die Daten werden je nach Widerruf anonymisiert oder vernichtet (siehe auch Teilnehmerinformation und Einwilligung).



Hamburg, 22.06.2016
Datum

Prof. Dr. M. Graefen
Studienleiter



Martini-Klinik am UKE GmbH
Martinistraße 52
20246 Hamburg

 +49 (0) 40 7410-53115

 +49 (0) 40 7410-51323

 info@martini-klinik.de

 www.martini-klinik.de