

Prostata POM Review Juli 2021

# Limitierte versus extendierte pelvine Lymphknotendissektion beim PCa

Auswahl und Kommentar von Prof. Dr. Thomas Steuber

[“Limited versus Extended Pelvic Lymph Node Dissection for Prostate Cancer: A Randomized Clinical Trial”](#)

**Autoren:** Touijer K. et al: European Urology Oncology 4; 2021

## Hintergrund

Die pelvine Lymphknotenentnahme (PLND) gilt als zuverlässigste Prozedur des Lymphknotenstagings. Jedoch ist der therapeutische Nutzen bisher unbewiesen; obwohl die meisten radikalen Prostatektomien an akademischen Zentren mit einer PLND einhergehen, besteht derzeit kein Konsens bezüglich der optimalen anatomischen Ausdehnung der Lymphknotenentfernung.

## Fragestellung

Ziel der Untersuchung war es zu evaluieren, ob eine extendierte PLND mit einer niedrigeren biochemischen Rezidivrate einher geht im Vergleich zu einer limitierten PLND.

## Material und Methoden

In der single-center, randomisierten Studie wurden Patienten zwischen Oktober 2011 und März 2017 eingeschlossen und einer radikalen Prostatektomie mit PLND unterzogen. Die Patienten wurden durch Cluster Randomisierung der limitierten oder extendierte PLND zugeteilt.

## Intervention

Randomisierung in limitierte (unterhalb der A. iliaca externa bis oberhalb N. obturatorius) oder extendierte (externe iliaca, Fossa obturatoria und hypogastrische Lymphknoten) PLND.

## Ergebnisse und Limitationen

Von 1.440 Patienten wurden 700 in eine limitierte PLND und 740 in eine extendierte PLND randomisiert. Die mediane Anzahl der entnommenen Lymphknoten lag bei 12 (IQR 8-10) für die limitierte PLND und 14 (IQR 10-20) für die extendierte PLND. Die entsprechende Rate positiver Lymphknoten war 12 % bzw. 14 % (Differenz – 1,9 %, 95 % confidence interval [CI] – 5,4 % bis 1,5 %; p = 0,3). Nach einem medianen Follow-up von 3,1 Jahren zeigten sich keine signifikanten

Unterschiede in der Rate des biochemischen Rezidivs zwischen den Gruppen (hazard ratio 1,04, 95 % CI 0,93 – 1,15;  $p = 0,5$ ). Die Grad 2 und 3 Komplikationen waren vergleichbar zwischen beiden Gruppen, mit 7,3 % für die limitierte versus 6,4 % für die extendierte PLND. Es waren keine Grad 4 oder 5 Komplikationen aufgetreten.

## Zusammenfassung

Eine extendierte PLND führt zu keiner verbesserten biochemischen Rezidivfreiheit gegenüber der limitierten PLND bei Patienten mit einem klinisch lokalisierten Prostatakarzinom. Jedoch waren die Unterschiede der entnommenen Lymphknoten zwischen den Gruppen kleiner als erwartet und die Rate positiver Lymphknoten waren entsprechend ähnlich zwischen den beiden Templates. Eine randomisierte Studie zum Vergleich der extendierten PLND gegenüber keiner PLND ist nötig.

## Kommentar

In dieser großen prospektiven Studie wurden 1.440 Männer mit einem lokalisierten Prostatakarzinom mit radikaler Prostatektomie entweder in eine Gruppe mit limitierter ( $n = 700$ ) oder extendierter ( $n = 740$ ) PLND randomisiert. Nach einem medianen Follow-up von 3,1 Jahren zeigt sich kein Unterschied in der biochemischen Rezidivfreiheit zwischen beiden Therapiegruppen.

Eine weitere, auch in diesem Jahr publizierte brasilianische Studie von Lestingi et al. (Eur Urol 2021 May;79) hat die gleiche Fragestellung untersucht und 300 Patienten in eine limitierte ( $n = 150$ ) oder eine extendierte ( $n = 150$ ) PLND randomisiert. Der primäre Endpunkt war die 5-Jahres biochemische Rezidivfreiheit. Ähnlich wie in der Studie von Touijer et al. war hier kein Vorteil zwischen limitierter und extendierter PLND nach einem medianen Follow-up von 53,9 Monaten zu sehen (HR 0,9 1,95 % CI 0,63 - 1,32,  $p = 0,6$ ). Somit lautet die Schlussfolgerung aus beiden Studien, dass eine limitierte gegenüber einer extendierten PLND nicht unterlegen ist, ein biochemisches Rezidiv vorzubeugen oder umgekehrt, die extendierte PLND keinen prognostischen Vorteil bietet. Somit ergeben Daten von zwei großen prospektiv randomisierten Studien ein übereinstimmendes Ergebnis.

Wenn man jedoch beide Arbeiten sorgfältig liest müssen einige Punkte adressiert werden: Zunächst unterschieden sich die Lymphknotentemplates beider Studien. Entsprechend liegt die Lymphknotenausbeute in der Studie von Lestingi et al. bei 3 gegenüber 12 Lymphknoten bei Touijer et al. für die limitierte PLND und bei 17 versus 14 Lymphknoten beim extendierten Template. Somit zeigt sich in der Arbeit von Lestingi et al. ein relevanter Unterschied zwischen den beiden Entnahmegruppen, während in der Arbeit von Touijer et al. kein wesentlicher Unterschied bestand, was eine einheitliche Schlussfolgerung aus beiden Studien erschwert.

Ferner beinhalten beide Studien überwiegend Patientenpopulationen, nämlich niedrig- oder intermediärrisiko Prostatakarzinome, die möglicherweise aufgrund ihres geringen Risikos einer Lymphknotenmetastasierung am wenigsten von einer PLND profitieren. In der Arbeit von Lestingi et al. und Touijer et al. hatten 76 % bzw. 61,5 % ein Gleason 6 oder 7 (3 + 4) Karzinom sowie 74 % bzw. 80 % ein klinische Stadium T1 - T2. Diese Basischarakteristika deuten darauf hin, dass hier keine ideale Patientenselektion erfolgte, was sich in einer relativ niedrigen Rate positiver Lymphknoten in der finalen Pathologie widerspiegelt (10 % bzw. 12,6 %). Umgekehrt wurden nur 17 % bzw. 12,1 % Patienten mit einem pT3b/pT4 Karzinom operiert, lediglich 14 % der Patienten in beiden Studien hatten einen pathologischen Gleason Grad > 7. Wiederum konnten prognostische Arbeiten zeigen, dass gerade diese Faktoren (pN1, pT3b/pT4, ISUP 4-5) die stärksten Prädiktoren für die metastatische Progression und Mortalität darstellen. Interessanterweise zeigte sich in der Arbeit von Lestingi et al. in einer Subgruppenanalyse von Männern mit einem hochrisiko Prostatakarzinom (definiert als ISUP Grad 3-5) ein verbessertes biochemisches Überleben (HR 0,33, 95 % CI 0,14 – 0,74, interaction  $p = 0,007$ ).

Diese Ergebnisse sind kongruent mit kürzlich publizierten Ergebnissen einer Phase-3-Studie bei denen Patienten mit einem hochrisiko Prostatakarzinom und einem Metastasenrisiko größer 20 % entweder durch eine Prostatabestrahlung (n = 114) oder einer Bestrahlung des gesamten Beckens (n = 110) verglichen wurden. Obwohl sich kein Unterschied im 5-Jahres-Gesamtüberleben zeigte, hatten Patienten mit einer kompletten Beckenbestrahlung ein besseres 5-Jahres rezidivfreies und metastasenfreies Überleben im Vergleich zur alleinigen Prostatabestrahlung. (Murthy V. et al., J Clin Oncol. 2021 Apr 10;39).

Zusammenfassend konnte durch zwei große prospektiv randomisierte Studien kein Vorteil einer extendierten gegenüber einer limitierten PLND etabliert werden. Nichts desto trotz empfiehlt die aktuelle Leitlinie der EAU bei Patienten mit einem Lymphknotenrisiko > 5 % nach aktuellen Nomogrammen eine extendierte PLND, da trotz fehlender Evidenz für einen prognostischen Vorteil ein akkurates Lymphknotenstaging erreicht werden kann, was Implikationen für multimodale Therapiekonzepte haben kann.

Wie geht es weiter? Eine ideale Studie müsste Patienten mit einem signifikanten Progressionsrisiko einbeziehen. Da möglicherweise kaum relevante Unterschiede in der Ausbeute von Lymphknoten zwischen einer limitierten und extendierten PLND zu erreichen sind, sollte zudem eine extendierte PLND erfolgen, in der Kontrollgruppe wiederum sollte die PLND unterbleiben. Als validere Endpunkte sind die klinische- oder metastatische Progressionsfreiheit sowie das Gesamtüberleben zu wählen.

Ein ähnliches Design verfolgt die Schweizer internationale, multizentrisch, prospektiv randomisierte Studie der SAKK 09/18, welche intermediär- und hochrisiko Populationen einschließt und zwischen keiner versus extendierter PLND randomisiert, allerdings mit dem primären Endpunkt biochemisches Rezidiv. Ein ähnliches Design hat die Hamburger prospektiv randomisierte PREDICT-Studie der Martini-Klinik gewählt (NCT04269512). Auch wir randomisieren Patienten während der radikalen Prostatektomie in keine versus extendierte PLND. Im Fokus der Studie sind Intermediärrisiko-Patienten, wobei prä-spezifiziert zwischen günstigen und ungünstigen Risikogruppen stratifiziert wird. Primärer Endpunkt ist auch die biochemische Rezidivfreiheit, wobei mit längerem Follow-up auch das Metastasierungs- und Versterberisiko sowie die Morbidität der PLND dokumentiert werden. Stand heute konnten, auch mit Ihrer Unterstützung, bisher 960 Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

- [POM Podcast](#)
- [mehr Literatur zum Thema](#)
- [mehr zu Prof. Dr. Thomas Steuber](#)
- [mehr über die Martini-Klinik](#)