

# Multimodale Therapie des lokal fortgeschrittenen PCa

State of the Art – Neue Erkenntnisse – Laufende Studien

**HAMBURG** Nicht fernmetastasierte (MO-)Hochrisiko-Prostatakarzinome können zum Zeitpunkt der Diagnose bereits ein lokal fortgeschrittenes Stadium aufweisen. Das lokale Tumorstadium, nach TNM-Klassifikation  $\geq$ cT3-4 und/oder das Vorhandensein vergrößerter Lymphknoten (cN1) charakterisieren das fortgeschrittene Tumorstadium<sup>1</sup>.

Tab. 1 zeigt die derzeit gängigen Definitionen, in denen auch der Biopsie-Grad nach International Society of Urological Pathology (ISUP) und der PSA-Wert zum Zeitpunkt der Diagnose berücksichtigt werden.

## Bildgebende Verfahren beeinflussen die Einschätzung des lokalen Tumorstadiums

Die Definition des cT-Stadiums basiert noch auf dem Ergebnis der klinischen

eine Strategie des aufmerksamen Zuwartens (watchful waiting) angeboten werden. Allerdings deuten Daten aus dem schwedischen Krebsregister darauf hin, dass unbehandelte Patienten mit einem cT3- und ISUP-4-5-Tumor im Alter von 65 bis 74 Jahren bereits nach sechs Jahren eine PCa-spezifische Sterblichkeit von bis zu 40 Prozent aufweisen (Abb. 1)<sup>5</sup>. Dieser Umstand sollte bei der Beratung auch älterer und kränkerer Patienten berücksichtigt werden.

Das fPCa kann durch primäre Operation oder Bestrahlung therapiert werden. Im Gegensatz zu Tumoren mit intermediärem oder niedrigem Risiko, die in der Regel als Monotherapie gut behandelbar sind, werden beim fPCa die besten onkologischen Ergebnisse durch eine multimodale Therapie

Vergleichsstudie werden mit großem Interesse erwartet.

## Therapieintensivierung durch neue hormonelle Substanzen (NHA) sinnvoll?

Mit dem Ziel, derzeitige Behandlungsergebnisse weiter zu verbessern, vergleicht der Arm H des englischen STAMPEDE Trial die klassische Strahlen-Hormontherapie mit der gleichen Behandlung, ergänzt durch eine befristete Gabe von Abirateron/Prednison für zwei Jahre<sup>7</sup>. Eingeschlossen wurden dabei „Very-high-risk“-Patienten nach der STAMPEDE-Definition (Tab. 1). Die Dreifachbehandlung zeigte einen signifikanten Vorteil im metastasenfreien Überleben (MFS; HR 0,53; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,44-0,64;  $p < 0,0001$ ) und im Gesamtüberleben (OS; HR 0,60; 95%-KI 0,48-0,73,

Ergebnisse aus dieser Studie werden im nächsten Jahr erwartet und könnten im Falle eines positiven Ergebnisses zu einer Indikationserweiterung von Apalutamid für das fPCa führen.

Wie sieht die Implementierung neuer Substanzen in die operative Therapie aus? Grundsätzlich wird die neoadjuvante ADT vor rP nicht empfohlen. Die adjuvante ADT wird nur in Kombination mit einer Nachbestrahlung bei pN+-Patienten befristet angewendet<sup>4</sup>. Kleinere, einarmige Phase-II-Studien konnten zeigen, dass in bis zu 30 Prozent der Patienten eine neoadjuvante Kombination aus Abirateron oder Apalutamid zu einem minimalen residualen Tumolvolumen (MRD) oder zur kompletten Tumoremision (CR) geführt hat. Das Konzept einer neoadjuvanten Kombination vor rP wurde anschließend in der belgischen Phase-II-Studie ARNEO prospektiv randomisiert überprüft<sup>8</sup>. 80 Patienten mit einem fPCa erhielten entweder Apalutamid/Degarelix oder Placebo/Degarelix für zwölf Wochen, gefolgt von einer rP. Auch hier zeigte die intensiverte Neoadjuvanz mit Apalutamid einen Vorteil im pathologischen Ansprechen (MRD 35% vs. 9%) und im progressionsfreien Überleben. Zwischenzeitlich hat auch die prospektiv randomisierte Phase-III-Studie PROTEUS (NCT03767244) ihre Rekrutierung beendet. Über 2000



Thomas Steuber

ADT oder die rP, wiederum gefolgt von einer adjuvanten Bestrahlung mit oder ohne ADT. Derzeit gelten die therapeutischen Ansätze als gleichwertig; ob ein prognostischer Vorteil oder eine günstigere Lebensqualität und ein vorteilhafteres Nebenwirkungsspektrum existiert, wird die prospektiv randomisierte SPCG-15-Studie zeigen. Die Rolle der NHA konnte derzeit in der STAMPEDE-Studie belegt werden. Patienten profitieren von einer zweijährigen Abirateron-Gabe, wenn eine Strahlen-Hormontherapie gewählt wurde. Die Rolle einer neoadjuvanten beziehungsweise adjuvanten Apalutamid-Gabe wird derzeit in der ATLAS-Studie und der PROTEUS-Studie untersucht, diese könnten zu einem Paradigmenwechsel in der multimodalen Therapie des fPCa führen. ■

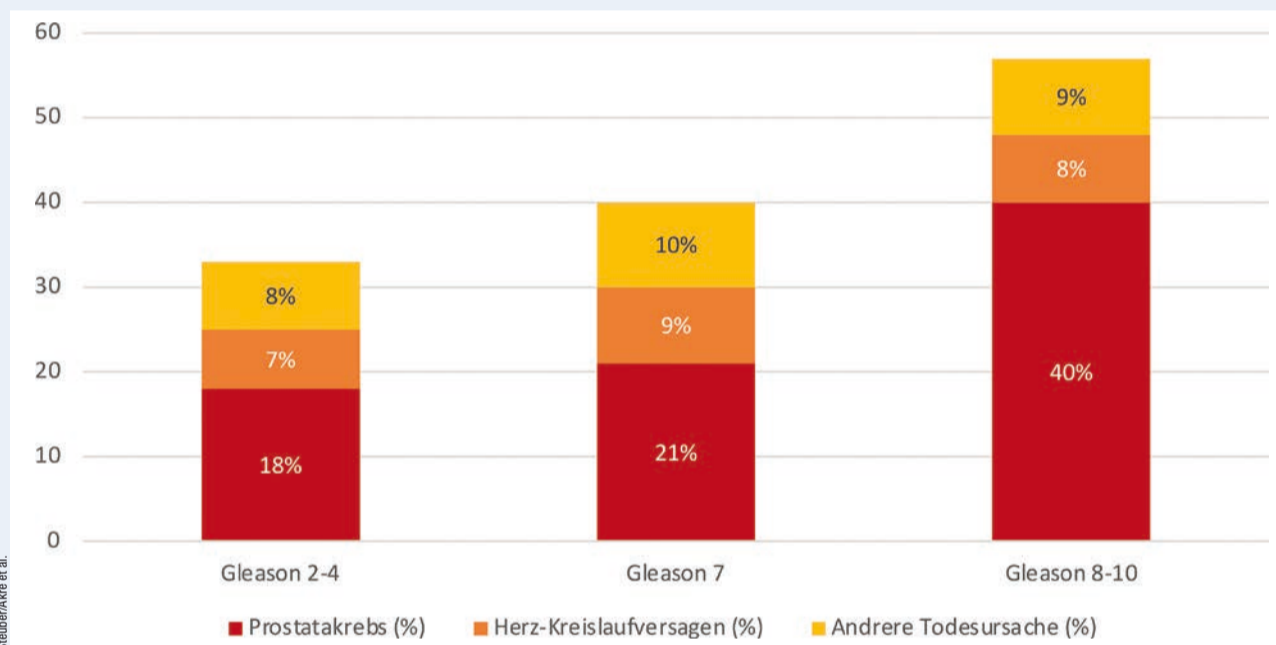


Abb. 1: 6-Jahres-Sterblichkeit von Männern im Alter von 65–74 Jahren mit einem unbehandelten cT3–4-M0-Prostatakarzinom in Abhängigkeit des Gleason-Grades. Modifiziert nach Akre et al.<sup>5</sup>

Einschätzung durch die digital-rektale Untersuchung (DRE), obwohl die multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) der DRE zur Beurteilung des lokoregionären Tumorstadiums überlegen ist<sup>2</sup>. Informationen aus den bildgebenden Verfahren sollen separat vermerkt werden.

Gleichwohl unterliegt die Definition des Nodalstatus der Beurteilung durch konventionelle Bildgebung (MRT oder CT), obwohl prospektiv randomisierte Studien ein verbessertes Auflösungsvermögen durch die PSMA-PET/CT (Prostata-spezifisches-Membranantigen-Positronenemissionstomographie/Computertomographie) gezeigt haben<sup>3</sup>. Seit diesem Jahr wird die PSMA-PET/CT zur Metastassuche beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom (fPCa) in der Europäischen Leitlinie eindeutig empfohlen<sup>4</sup>. Die Frage, ob und wie eine genauere Bildgebung das daraus resultierende Therapiekonzept und Ergebnis beeinflusst, ist jedoch nicht geklärt.

## Therapie des lokal fortgeschrittenen PCa: Bestrahlung oder Operation?

Nach Empfehlung der europäischen Leitlinie sollte Männern mit einer Lebenserwartung unter zehn Jahren

Studie	N=	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse
SPCG-15 <sup>6</sup> (NCT02102477)	1200	Radikale Prostatektomie (rP) und ePLND*	Radiatio + 2–3 Jahre ADT	ausstehend
STAMPEDE <sup>7</sup>	1974	Radiatio + 2–3 Jahre ADT + 2 Jahre Abirateron	Radiatio + 2–3 Jahre ADT	MFS: HR 0,53; OS: HR 0,60; beide $p < 0,0001$
ATLAS (NCT02531016)	1503	Radiatio + 2 Jahre ADT/Apalutamid	Radiatio + 2 Jahre ADT/Placebo	ausstehend
ARNEO <sup>8</sup>	81	3 Mon. neoadjuvant Degarelix/Apalutamid + rP	3 Mon. neoadjuvant Degarelix/Placebo + rP	MRD 35% vs. 9% PFS: HR 0,58; $p = 0,14$
PROTEUS (NCT03767244)	2500	ADT/Apalutamid neoadjuvant 6 Mon., rP, ADT/Apalutamid adjuvant 6 Mon.	ADT/Placebo neoadjuvant 6 Mon., rP, ADT/Placebo adjuvant 6 Mon.	ausstehend

Tab. 2: Aktuelle Phase-II- und -III-Studien zum lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom. \*erweiterte pelvine Lymphknotendisektion.

erzielt. Begleitend zur primären Bestrahlung wird eine zwei- bis dreijährige Androgendprivationstherapie (ADT) empfohlen. Patienten, die durch eine radikale Prostatektomie (rP) behandelt werden, profitieren wiederum von einer adjuvanten Radiatio, die im Falle einer pN+-Situation mit einer zweijährigen ADT kombiniert werden sollte<sup>4</sup>.

Beide Konzepte unterscheiden sich bezüglich Ablauf und Komplikationsspektrum. Eine Überlegenheit konnte bisher durch keine der beiden Ansätze gezeigt werden. Das Protokoll 15 der schwedischen PCa-Gruppe (SPCG-15) randomisiert derzeit Männer mit einem fPCa zu rP vs. Strahlentherapie in Kombination mit ADT (NCT02102477)<sup>6</sup>. Ergebnisse zu onkologischem Outcome, Lebensqualität und Komplikationen dieser direkten

$p < 0,0001$ ). Diese Ergebnisse führten zu einer starken Empfehlung in der aktuellen europäischen Leitlinie für „Very-high-risk“-PCa-Patienten in Richtung der Dreifachkombination<sup>4</sup>. Die Umsetzung dieser Empfehlung im Alltag gestaltet sich jedoch problematisch, da Abirateron nicht für das MO-fPCa zugelassen ist und es damit eine Off-label-Verordnung darstellt. Verschreibungen müssten daher im Einzelfall nach Empfehlung eines multidisziplinären Tumorboards von den Krankenkassen geprüft werden.

Abhilfe könnte hier möglicherweise die ATLAS-Studie schaffen (NCT02531516). In dieser prospektiv randomisierten Phase-III-Studie werden Männer, die sich mit einem High-risk-PCa für eine Radiatio entscheiden, randomisiert in die klassische ADT/Placebo versus ADT/Apalutamid.

Männer mit einem fPCa erhielten sechs Monate neoadjuvant Apalutamid/ADT vs. Placebo/ADT, wurden dann operiert und dann weitere sechs Monate (adjuvant) mit der gleichen Medikation weiter behandelt. Primäre Endpunkte sind das pathologische Ansprechen und das MFS. Im Follow-up-Protokoll sind auch regelmäßige PSMA-PET/CT-Untersuchungen vorgesehen. Ergebnisse der PROTEUS-Studie werden ebenfalls innerhalb des nächsten Jahres erwartet.

## Zusammenfassung

Das fPCa ist durch ein eine ungünstige Prognose charakterisiert, eine Watchful-waiting-Strategie sollte lediglich bei sehr alten und kranken Patienten diskutiert werden. Aktuelle Therapiestrategien sind die primäre Radiatio mit begleitender Langzeit-

## Literatur:

1. Paner GP et al. Eur Urol 2018;73:560.
2. Soeterik TFW et al. Urology 2021;147:205.
3. Hofman MS et al. Lancet 2020;395:1208.
4. Cornford P et al. Eur Urol 2024 Aug;86(2):148–163.
5. Akre O et al. Eur Urol 2011 Sep;60(3):554–553.
6. Stranne J et al. Scand J Urol. 2018 Oct-Dec;52(5-6):313–320.
7. Attard G. et al. Lancet 2022 Jan 29;399(10323):447–460.
8. Devos G et al.: Eur Urol 2023 Jun;83(6):508–518.

## ► Autor:

Prof. Dr. Thomas Steuber  
Martini-Klinik am Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf  
E-Mail: steuber@uke.de

**AF01: AKO-Update Prostatakarzinom, 25.09.2024, 10:30–12:00 Uhr, Saal E / Halle 2**