

WISSEN AKTUELL

Aktuelle Fortschritte und Kontroversen

6. Interdisziplinäres Prostatakarzinomsymposium

Aktuelle Themen, der Grundlagenforschung, das Vorgehen beim nodal positiven Prostatakarzinom und neue Therapie-möglichkeiten beim metastasierten Prostatakarzinom waren Gegenstand des 6. interdisziplinären Prostatakarzinom-symposiums, welches am 5. November in St.Gallen stattfand. In einem ersten Teil wird auf die aktuellen Aspekte der Pathologie, die neuen Methoden der Bildgebung und die vererbte Disposition zu Prostatakarzinom eingegangen.

Im Namen des Organisationsteams (Prof.Dr.med. Hans-Peter Schmid, Prof.Dr.med. Ludwig Plasswilm, Prof.Dr.med. Silke Gillesen, Dr.med. Rudolf Morant) durfte **Dr. med. Rudolf Morant** mehr als hundert Teilnehmer in den OLMA-Hallen begrüßen. Durch das interdisziplinäre Gespräch und die institutionalisierte Zusammenarbeit im Alltag sollen neu gewonnene Erkenntnisse und Fortschritte zum Nutzen der Patienten schnell und optimal in Klinik und Praxis umgesetzt werden, hielt der Referent in seiner Einführung fest.

Aktuelle Aspekte der Pathologie

Der Gleason Grade ist ein wichtiger Faktor im Management der Patienten mit Prostatakarzinom, so die Pathologen **Dr. med. Eva Compérat**, Paris. Seit der Einführung 1967 durch Donald Gleason gab es neue Einsichten, die klinische Praxis hat sich geändert, es fanden mehrere Konsensuskonferenzen statt und verschiedene Studien zur Senkung der Inter- und Intra-Untersuchervariabilität zur Anpassung und die klinische Praxis wurden durchgeführt.

Zwar kategorisiert die Modifikation 2005 der International Society of Urological Pathology (ISUP) des Gleasonsystems die Klassifizierung des Prostatakarzinoms die Patienten genauer anhand ihrer pathologischen Befunde und kurzfristigen biochemischen

Ergebnissen, es gab aber 2014 erneut Bedarf für eine Änderung der Berichterstattung, die das Tumorverhalten unter Beibehaltung der Essenz des Gleason-Systems genauer widerspiegeln soll. Deshalb berief die ISUP im Oktober 2014 ein Meeting zu diesem Thema ein, an dem 84 Pathologen, Urologen und Radio-Onkologen teilnahmen. Die Referentin stellte wichtige Übereinkünfte der Konferenz vor.

Gewisse histologische Untertypen, wie die glomeruloide oder die cribriforme Variante des Prostatakarzinoms, wurden neu als Gleason 4 klassifiziert. Sie sind als aggressive Varianten anzusehen. Das muzinöse Adenokarzinom sollte je nach Architektur beurteilt werden. Die intraduktalen Karzinome wurden bisher meist als Grad 4 betrachtet. Dieser Typ ist sehr oft mit aggressivem Tumorverhalten gekoppelt, wächst aber nicht direkt in das Prostatagewebe ein. Dieser Tumorvariante wird kein Grad zugeteilt, der Pathologe sollte aber darauf hinweisen, dass es sich um einen Tumor handelt, der oft mit aggressiven Adenokarzinomen der Prostata einhergeht.

Der zweite Teil der Konferenz beschäftigte sich mit der Einführung eines neuen Gradingystems. Seit der Konferenz von 2005 haben sich sowohl gewisse Praktiken bei den Pathologen als auch bei den Urologen geändert. Von den Pathologen werden beispielsweise keine Gleason Scores 2–5 mehr verteilt. Ein weiteres Problem, das man vor allem in der klinischen Forschung vermeiden möchte, sind schlecht aufgeteilte Gleason Score Gruppen. So werden zum Beispiel Gleason Score 6 (3+3) und 7 (3+4) manchmal in dieselbe Gruppe eingeteilt, was sich negativ auf die Resultate von Langzeitstudien auswirkt.

Ein eher psychologisches Problem für die Patienten ist, dass sie nicht immer verstehen, dass Gleason Score 6 die gutartigste Variante des Tumorgrades ist. Die Umbenennung geht dahin, dass Gleason Grad Gruppen definiert werden. Das neue System (Tab. 1) spiegelt wesentlich besser die unterschiedlichen Prognosegruppen wider. Es ist einfacher, mit wohldefinierten Gruppen, die Patienten



**Dr. med.
Eva Compérat**

Xofigo® ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen. Bei nicht orchiektomierten Patienten soll eine antiandrogene Behandlung zur Suppression des Testosteronspiegels auf Kastrationsniveau weitergeführt werden.¹



Xofigo® bei mCRPC*

Fokussiert gegen Knochenmetastasen für mehr Zeit und Leben



- 3.6 Monate längeres Gesamtüberleben** (HR=0.70)²
- 5.8 Monate länger bis zum ersten SSE*** (HR=0.66)²
- signifikante Verbesserung der Lebensqualität²

* Xofigo® ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen.¹

** Median

*** SSE = Symptomatisches Skelettales Ereignis

Referenzen:

1. Arzneimittelinformation Xofigo®. www.swissmedinfo.ch, August 2014.

2. Parker C, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3):213-223.

▼ Gekürzte Fachinformation Xofigo®

Wirkstoff: Radium Ra-223-Dichlorid. **Indikation:** Xofigo® ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen. Bei nicht orchiektomierten Patienten soll eine antiandrogene Behandlung zur Suppression des Testosteronspiegels auf Kastrationsniveau weitergeführt werden. **Dosierung/Anwendung:** 6 Injektionen mit jeweils 50 kBq pro kg Körpergewicht in Abständen von 4 Wochen. Für die Anwendung bei Kindern, Jugendlichen und bei Frauen besteht keine Indikation. Xofigo® ist ein Radiotherapeutikum. Anwendung nur durch autorisiertes Personal mit entsprechender Bewilligung des Bundesamtes für Gesundheit. **Kontraindikationen:** Schwangerschaft, Frauen, die schwanger sein könnten, Stillzeit. **Warnhinweise/Vorsichtsmassnahmen:** Knochenmarksuppression, vor Beginn der Behandlung und vor jeder weiteren Dosis muss eine hämatologische Untersuchung durchgeführt werden. Nicht untersucht

bei Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa. Bei Rückenmarkskompression vor Beginn oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Xofigo® eine der klinischen Indikation entsprechende Standardbehandlung durchführen. Knochenfrakturen vor Beginn oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Xofigo® orthopädisch stabilisieren. Unerwünschte Wirkungen auf Hoden und Spermien möglich, zuverlässige Kontrazeption notwendig. **Unerwünschte Wirkungen:** Sehr häufig: Thrombozytopenie, Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit. Häufig: Neutropenie, Panzytopenie, Leukopenie, Reaktionen an der Injektionsstelle. Gelegentlich: Lymphopenie. **Interaktionen:** Sicherheit und Wirksamkeit einer Kombinationsbehandlung mit Xofigo® plus Chemotherapie sind nicht untersucht, Wirkungen bezüglich Knochenmarksuppression können sich addieren. **Packungen:** 1 Injektionsflasche à 6 ml Lösung mit 6000 kBq. Verkaufskategorie A. **Zulassungsinhaber:** Bayer (Schweiz) AG, Grubenstrasse 6, 8045 Zürich. Stand der Information August 2014. Ausführliche Information auf www.swissmedinfo.ch. L.CH.ONC.08.2014.0153-DE/EN/FR/IT



Bayer (Schweiz) AG, Grubenstrasse 6, 8045 Zürich
Tel. 044 465 81 11, www.bayer.ch



zu überwachen und zu behandeln. Diese Umbenennung wird die Patientenaufklärung erleichtern. Das neue System wurde auch in die neue Klassifikation der WHO übernommen, die 2016 erscheinen wird.

TAB. 1 Neue Einteilung der Gleason Grad Gruppen (Epstein J. L. Eur. Urol. 2015)			
Neue Grad-Gruppen Einteilung	Entspricht ehemals Gleason	5-Jahres bio-chemisches Rezidiv-freies Überleben	95% Konfidenzintervall
1	3+3=6	96%	94–95%
2	3+4=7	88%	87–89%
3	4+3=7	63%	61–65%
4	4+4=8	48%	44–52%
5	9-10	26%	23–30%

Neue Methoden der Bildgebung

Anders als bei den meisten Tumoren spielen bildgebende Verfahren bei der Prostata bislang nur eine untergeordnete Rolle, stellte **Prof. Dr. med. Hans-Peter Schmid**, St. Gallen, fest. Der transrektale Ultraschall (TRUS) wird in erster Linie zur Festlegung des Volumens der Prostata benützt und um die Biopsienadel bei den systematischen Biopsien in die entsprechenden Areale zu führen. Hingegen ist die multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) zur Diagnostik des Prostatakarzinoms derzeit ein hoch aktuelles Thema.



Prof. Dr. med. H.-P. Schmid

Innovative Bildgebung: In den letzten Jahren wurden verschiedene neuartige bildgebende Verfahren wie der kontrastverstärkte Ultraschall, die Elastographie, das C-TRUS/ANNA-System und das Histoscanning evaluiert. Die S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom beurteilt diese Verfahren als nicht geeignet für den routinemässigen Einsatz. Dagegen kann das MRT als ergänzende bildgebende Diagnostik nach negativer Biopsie eingesetzt werden, sofern sie den geltenden Qualitätsstandards genügt.

Die multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) wird definiert als eine Kombination von morphologischen Sequenzen und funktionellen Bildgebungstechniken. Mit der T2-gewichteten Darstellung wird die Morphologie der Prostata dargestellt. Funktionelle Untersuchungen umfassen die diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI), die dynamische Kontrastmittelverstärkung (DCE) und die MR-Spektroskopie. Die DWI visualisiert die Brown'sche Bewegung von Wasser. Tumorzellen sind dicht gepackt und limitieren diese Bewegung, was zu einer hohen Signalintensität führt. Der apparent diffusion coefficient (ADC) quantifiziert dieses Signal. ADC und Gleason Score sind negativ korreliert. Die DCE beurteilt die Vaskularität und die Gewebepermeabilität. Die dritte funktionelle Methode, die MR Spektroskopie ist nicht obligater Teil der mpMRT, nicht zuletzt wegen des hohen Aufwandes und ihrer beschränkten Verfügbarkeit.

Bildgestützte Biopsietechniken: Grundsätzlich bestehen 3 Möglichkeiten zur Nutzung der Information der mpMRT bei der Prostatabiopsie: die kognitive Fusion von mpMRT-Bildern mit TRUS anlässlich der TRUS-Biopsie, die softwarebasierte MRT/US-Fusi-

onsbiopsie und die direkte MRT-Biopsie (in-bore, in-gantry, real-time). Sie ist zeitaufwendig, teuer und unangenehm für den Patienten. Trotz vielversprechender erster Resultate ist (noch) nicht bewiesen, dass eine dieser neuen Techniken der Standard TRUS-Biopsie überlegen ist.

mpMRI = Schlüssel zur Diagnose des Prostatakarzinoms

Die mpMRI-Untersuchung der Prostata hat sich in den letzten Jahren durch ihre zunehmende Anwendung und Erfahrung als robuste Methode zur Diagnostik des Prostatakarzinoms erwiesen, so **Dr. med. Beat Porcellini**, Zürich. Durch die Kombination von morphologischen und funktionellen Bildsequenzen (Multiparametrik) sowie eine hohe Auflösung der Aufnahmen können klinisch signifikante Prostatakarzinome mit einem hohen negativen prädiktiven Wert von 90–95% zuverlässig erfasst werden. Bereits wird das mpMRI in der S 3-Leitlinie in Deutschland sowie auch in den europäischen Guidelines der EAU als ergänzende bildgebende Diagnostik nach negativer Biopsie erwähnt. Die aktuelle Datenlage zeigt sogar, dass mpMRI bereits als primäre Untersuchung mit gewichtigen Vorteilen (50% weniger Biopsien) zur Anwendung kommen kann (allerdings eingeschränkt auf spezialisierte Zentren).

Da das mpMRI die pathologischen Herde in der Prostata aufzeigen kann, ist die logische Konsequenz eine nachfolgende gezielte Biopsie dieser Areale (2–4 Biopsien). Diese wird entweder direkt unter MRI-Kontrolle (in-bore) oder durch MRI/US Bildfusion vorgenommen. Die 6-Jahreserfahrung mit mpMRI in der Primärdiagnostik zeigt, dass sich gerade niedergradig maligne Tumoren auch mit der mpMR-Technik von benignen Veränderungen nicht unterscheiden und nicht erfasst werden. Dies führt zu einer erwünschten positiven Selektion, die nicht durch ungezielte Mehrfachbiopsien aufgehoben werden darf, indem vermehrt insignifikante Tumoren diagnostiziert werden. Insgesamt verhindert die mpMRI und die bildgesteuerte Biopsie als Primärdiagnostik eine Übertherapie, führt zu weniger Prostatabiopsien und kann als MRT-Surveillance eingesetzt werden.



Dr. med. Beat Porcellini

Kaum ein Tumor hat die Nuklearmedizin in den letzten Jahren so stark beeinflusst wie das Prostatakarzinom. Verschiedene rasante Entwicklungen im Bereich der nuklearmedizinischen Diagnostik und Therapie werden das Management des Prostatakarzinoms zukünftig mitprägen, stellte **Prof. Dr. med. Dr. phil. Flavio Forrer**, St. Gallen fest. Im diagnostischen Bereich sind dies vor allem die neuen PET-Tracer f-18, C-11 oder F-18-Cholin, C-11 oder F-18 Acetat und die Ga-68 markierten PSMA-Inhibitoren. Therapeutisch ist vor allem an das seit rund einem Jahr zugelassene Alpharadin und seit neuestem an die Lu-177 oder Ac-225 markierten PSMA-Inhibitoren zu denken. Die PSMA gekoppelten therapeutischen Ansätze sind noch experimentell, bzw. in frühen Stadien.

Die nuklearmedizinischen Methoden sind zuverlässig und validiert beim M-Staging und in der Lokalisationsdiagnostik bei biochemischem Rezidiv. Nebst dem osteotropen Radiopharmaka zum M-Staging besteht zunehmend grösseres Interesse an direkt onkotopen Radiopharmazeutika, welche nebst dem M-Staging



Prof. Dr. med. Dr. phil. Flavio Forrer

auch zuverlässig zum T- und N-Staging eingesetzt werden können. In den letzten Jahren kam es zu interessanten Entwicklungen von neuen Tracern. So wurde vor rund einem Jahr das F-18-Cholin zur Rezidivsuche bei einem biochemischen Rezidiv eines PC in der Schweiz zugelassen. F-18-Cholin akkumuliert in Prostatakarzinomzellen aufgrund der Aufregulierung der Cholininkinase. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse errechnete eine Sensitivität von 86% bei einer Spezifität von 93% beim biochemischen Rezidiv. Die Detektionsrate hängt jedoch stark vom PSA-Wert ab. Je höher der PSA-Wert desto höher die Detektionsrate. Die neuesten Entwicklungen beziehen sich auf den Einsatz von Ga-68 markierten PSMA-Inhibitoren.

Vererbte Disposition zu Prostatakarzinom

Eine Familiengeschichte mit gehäuften Prostatafällen findet sich bei 10 bis 22% der Patienten mit Prostatakrebs. Die Tatsache einer genetischen Disposition ergibt sich auch aus der Beobachtung, dass homozygote Zwillinge ein vierfaches Risiko einer konkordanten Erkrankung an Prostatakarzinom aufweisen als dizygoten Zwillinge. Eine monogenetisch vererbte Disposition findet sich in etwa der Hälfte, also 5–10% der Fälle, stellte **Dr. med. Rudolf Morant**, St. Gallen, fest. Hinweise auf eine genetisch bedingte Disposition sind zwei Verwandte, die bis zum 56. Altersjahr an Prostatakrebs erkrankt sind oder das Auftreten von Prostatakrebs in drei aufeinander folgenden Generationen, wobei die Vererbung über die mütterliche oder die väterliche Linie erfolgen kann.



**Dr. med.
Rudolf Morant**

Verschiedene mutierte Gene können eine monogenetisch bedingte Disposition zu Prostatakarzinom zur Folge haben. Das erste bekannte Gen mit Disposition zur Entwicklung von Prostatakarzinom ist das BRCA2-Gen, dessen Ausfall durch Mutation zum Brust- und Ovarialkarzinom führt. Knapp 3% der Männer mit Prostatakrebs vor dem 56. Altersjahr weisen eine pathogene Mutation des BRCA2 Gens auf. Ihr Risiko an Prostatakrebs zu erkranken ist 23 Mal höher als bei Männern ohne eine solche Mutation.

Die Behandlung erfolgt aktuell wie bei Patienten ohne eine solche Mutation. Im kastrationsrefraktären Stadium kann eine Behandlung mit Taxanen erfolgreich sein. PARP-Inhibitoren sind eine vielversprechende Option bei fortgeschrittenen Tumoren mit BRCA oder auch ATM, CHEK2, PALB2-Mutationen im Tumorgewebe.

▼ **Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen**

Quelle: 6. Interdisziplinäres Prostatakarzinomsymposium, St. Gallen, 5. 11. 2015

ANKÜNDIGUNG

Vol. 6 – Ausgabe 01 – Februar 2016

Was bietet Ihnen die nächste Ausgabe?



FORTBILDUNG



Myelom

MEDIZIN FORUM



Update Prostatakarzinom



Radioonkologische Therapie des Zervixkarzinoms

KONGRESS



ASH-Kongress 2015, Orlando