

6. Interdisziplinäres Prostatakarzinomsymposium – Teil 2

Therapeutische Aspekte des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

Der zweite Teil des 6. Interdisziplinären Prostatasymposiums, das am 5. November 2015 in St. Gallen stattfand, war den therapeutischen Aspekten des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms gewidmet. Dabei wurden neue Therapieansätze und neue Medikamente vorgestellt.

Beurteilung und operative Behandlung des nodal-positiven Prostatakarzinoms

Noch vor einem Jahrzehnt war man der Ansicht, dass Männer mit einem nodal-positiven Prostatakarzinom länger leben, wenn sie adjuvant hormontherapiert werden. Heute wissen wir, dass das Prostatakarzinom mit Lymphknoten(mikro)metastasen sehr unterschiedlich verlaufen kann, stellte Frau **Prof. Dr. med. Dorothea Weckermann**, Augsburg, fest. Für die Beurteilung der Prognose und die Planung einer adjuvanten Therapie ist ein exaktes histopathologisches Tumorstadium essentiell, das hinsichtlich des Lymphknotenstatus nur durch eine adäquate Lymphknotendissektion eruiert werden kann. Von den verschiedenen Lymphadenektomie-techniken, die in der Vergangenheit angewandt wurden, liefert nur die extendierte Lymphknotendissektion und – bei low und intermediate risk Tumoren – die Sentineltechnik exakte Aussagen zum Lymphknotenstatus. Aus Arbeiten der Referentin weiss man, dass das high-risk-Prostatakarzinom in 40% bis knapp 70% der Fälle (Gleason Score >8) Lymphknotenmetastasen aufweisen kann. Dabei spielt die histopathologische Aufarbeitung der entnommenen Lymphknoten eine nicht unerhebliche Rolle, da mit Serienschnitten und der Immunhistochemie deutlich mehr Mikro- und Makrometastasen nachgewiesen werden können.

Patienten mit niedriger Tumorlast in den Lymphknoten haben in der Regel eine bessere Prognose als solche mit mehr und grösseren Lymphknotenmetastasen. Als Cut-off werden meistens 2 Lymphknotenmetastasen angegeben. Auch die Differenzierung zwischen Mikro- und Makrometastasen ist prognostisch bedeutsam.

Zwei retrospektive Auswertungen relativ grosser Patientenkollektive haben gezeigt, dass ca. ein Drittel aller nodal-positiven Patienten ein klinisches Rezidiv entwickeln, nach biochemischem Progress waren es 52.2%. Dieser klinische Progress manifestierte sich im Skelet (55%), in den Lymphknoten (34%) und viszeral (5%). Patienten mit Lokalrezidiv, pelvinen oder retroperitonealen Lymphknotenmetastasen hatten einen signifikant besseren Verlauf als Männer mit Knochen- und viszeralen Metastasen. Angesichts der Tatsache, dass ein Drittel aller nodal-positiven Patienten postoperativ ein Lokalrezidiv und/oder pelvine Lymphknotenmetastasen entwickeln, sollte bei der primären Operation die komplette Tumorentfernung mit ausgedehnter pelviner Lymphknotendissektion und postoperativ die gezielte adjuvante Therapie im Vordergrund stehen.

Stellenwert der Strahlentherapie beim Lymphknoten-positiven Prostatakarzinom

Nach EAU-Leitlinie stellt sich beim Prostatakarzinom mit N1-Befund die Indikation zur multimodalen Therapie. Die RTOG 85–31 Studie zeigt bei N1-PCa in der Subgruppenanalyse signifikante Vorteile einer unmittelbaren Kombinationsbehandlung mit Strahlentherapie und antiandrogener Behandlung gegenüber einer Strahlentherapie mit verzögerter antiandrogener Behandlung. Eine retrospektive Matched-Pair-Analyse zeigt einen signifikanten Vorteil bei kombinierter antiandrogener Therapie plus Radiotherapie gegenüber der alleinigen antiandrogenen Therapie (HR=0.5), so **Prof. Dr. med. Thomas Wiegel**, Ulm.

Der Nutzen der postoperativen adjuvanten Strahlentherapie bei N0PCa wurde in prospektiv randomisierten Studien nachgewiesen. Gleichwertige Evidenzen zugunsten der adjuvanten Strahlentherapie bei N1-Befund stehen noch aus. Patienten mit N1-Befund wurden retrospektiv untersucht. Sowohl in der Intermediate-Risk-Gruppe (n=552) als auch in der High-Risk-Gruppe (n=160) zeigte sich eine signifikante Verringerung der krankheitsspezifischen und der Gesamtmortalität nach kombinierter adjuvanter Hormontherapie + Radiotherapie gegenüber alleiniger adjuvanter Hormontherapie. Den grössten Benefit in der Subgruppenanalyse zeigten Männer mit pT3b/pT4, GLS 8–10, R1 und ≤2 positiven Lymphknoten (HR=0.3; p=0.002) und Patienten mit 3–4 positiven Lymphknoten und jeglicher weiterer Charakteristik (HR=0.21; p=0.02). Die Befunde zum tumorspezifischen Überleben wurden durch die Daten zum Gesamtüberleben bestätigt.

Bei einem post RP PSA-Rezidiv bietet die Salvage-Strahlentherapie (SRT) eine zweite kurative Chance. Stephenson et al. entwickelten ein Nomogramm zur Abschätzung des post-SRT-Progressionsrisikos. Dabei spielt das prä-SRT PSA eine wesentliche Rolle, aber auch der Lymphknoten-post-SRT-Status ist eine signifikant ungünstige Einflussgrösse. Gegenüber der alleinigen Operation brachte die kombinierte Salvage-Lymphknoten-Adenektomie plus Radiotherapie bei Patienten mit N1-Rezidiv einen deutlichen Gewinn bei der Zeit bis zum erneuten lokalen Progress, wie in einer Studie an der Uniklinik Freiburg zeigte. Die systemische Ausbreitung verlief dagegen mit beiden Behandlungsmodalitäten gleich. Wie bei der adjuvanten Strahlentherapie fehlen auch bei der SRT des N1-PCa Daten prospektiv randomisierter Studien. Urologen und Strahlentherapeuten sind Freunde, stellte der Referent abschliessend fest.

Metastasiertes Prostatakarzinom – neue Therapiemöglichkeiten: Optimierte Hormontherapie

Das gute Ansprechen von Patienten mit symptomatischem metastatischem Prostatakarzinom auf die chirurgische Kastration und Oestrogenbehandlung wurde vor über 70 Jahren gezeigt. Gemäss EAU Richtlinien ist die Hormontherapie in dieser Situation die

Therapie der Wahl. Männer mit metastatischem Prostatakarzinom haben eine 5 Jahresüberlebensrate von rund 30%, wobei neuere Studien eine Verbesserung zeigen, so **Prof. Dr. med. George Thalmann**, Bern. Die Hormontherapie lindert Symptome bei diesen Patienten, ein Einfluss auf das allgemeine Überleben ist nicht gesichert.

Der optimale Zeitpunkt zur Einleitung der Hormontherapie bleibt kontrovers. Beim asymptomatischen Patienten im fortgeschrittenen Stadium müssen die Vor- und Nachteile einer Hormontherapie gut abgewogen werden. Bei PSA-Werten über 50 und einer PSA-Verdoppelungszeit unter 12 Monaten ist in dieser Situation die Indikation gegeben, ebenso bei biochemischem Rezidiv nach Prostatektomie oder Strahlentherapie. Die Hormontherapie ist nicht immer richtig. Der Zeitpunkt spielt eine wichtige Rolle, so der Referent. Die Hormontherapie hat zudem einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität.

Mehrere retrospektive Studien haben bei Lymphknoten-positiven Patienten gezeigt, dass die chirurgische Entfernung der Prostata und der Lymphknoten zusammen mit einer Hormontherapie der alleinigen Hormontherapie überlegen ist. Eine Kombination von Hormontherapie mit Strahlentherapie ist bei Patienten mit lokal ausgedehntem oder fortgeschrittenem Prostatakarzinom von Vorteil, wie in mehreren randomisierten Studien gezeigt werden konnte. Beim Niedrigrisikoprostatakarzinom ist dies jedoch nicht der Fall.

Die frühe Gabe von Docetaxel in Kombination mit einer Hormontherapie zeigte in 3 klinischen Studien (GETUG-AFU 15, CHAARTED, STAMPEDE) einen deutlichen Überlebensvorteil.

Die Sekundärlinien Hormontherapie mit Abiraterone und Enzalutamid ist beim metastatischen kastrationsresistenten Prostatakarzinom bei Chemotherapie-naiven Patienten und post-Docetaxel zugelassen. Enzalutamid verbessert das allgemeine Überleben und das Wohlbefinden im Vergleich zu Placebo und verzögert das Auftreten von Knochenmetastasen bei Männern mit metastatischem kastrationsresistentem Prostatakarzinom. Bezüglich der Sequenz der Behandlung mit diesen Medikamenten gibt es noch viele offene Fragen.

Metastasiertes Prostatakarzinom: Herausforderungen bei der Behandlung geriatrischer Patienten

Im Krebsregister St. Gallen-Appenzell macht das Prostatakarzinom bei Männern ein Drittel aller Neuerkrankungen aus, und belegt Platz 2 der krebsbedingten Todesfälle. Das mediane Erkrankungsalter liegt derzeit bei 69 Jahren, 75% aller Erkrankten sind über 64 Jahre alt. Das bedeutet, dass bei einem Grossteil der Patienten neben der Krebserkrankung auch weitere, teilweise multiple, gesundheitliche Probleme vorliegen. Bevölkerungsbezogene Daten aus den USA und Schweden belegen, dass ältere Patienten weniger intensiv behandelt werden und dass die Behandlungsergebnisse sowohl hinsichtlich Verträglichkeit und Sicherheit, als auch hinsichtlich Gesamtüberleben schlechter sind als bei jüngeren Patienten, erläuterte **PD Dr. med. Friedemann Honecker**, St. Gallen. In den Guidelines der EAU und dem amerikanischen Netzwerk der Krebszentren NCCN (2015) und der Internationalen Gesellschaft für Geriatrische Onkologie (SIOG) (2014) gibt es Empfehlungen zum optimalen Management älterer Patienten mit Prostatakarzinom. Hierin wird formuliert, dass die Diagnostik und Thera-



Prof. G. Thalmann

pie nicht vom Alter, sondern von Einflussgrößen wie der geschätzten Restlebenserwartung und dem allgemeinen Gesundheitszustand abhängig gemacht werden sollten.

Sowohl Prostatakarzinome als auch ältere Patienten zeichnen sich durch grosse Heterogenität aus. Dies bedingt eine sorgfältige Analyse tumor- und patientenspezifischer Parameter: PSA, PSA-Verdoppelung, Symptome, Metastasenlast. Es empfiehlt sich ein geriatrisches Screening und Assessment. Die SIOG hat

vorgeschlagen, dass ältere Patienten zunächst mit dem Screening-Instrument G8 eingeschätzt werden sollen. Dieses Instrument erfasst in 7 Domänen den Gesundheitszustand des Patienten sowie das Alter. Der kumulative Score beträgt maximal 17 Punkte. Bis 15 Punkte gilt der Patient als „fit“ und kann einer Standardtherapie zugeführt werden. Ab einem Wert < 14 wird eine eingehendere Testung empfohlen.

Eine antihormonelle Therapie ist indiziert bei asymptomatischen Patienten, wenn das Gesamtüberleben auf > 2 Jahre geschätzt wird. Die kardiovaskuläre Komorbidität muss beachtet werden, die Detektion von Nebenwirkungen ist essentiell. Sie müssen gegen den antitumorösen Effekt abgewogen werden. Eventuell ist eine intermittierende Therapie angezeigt.

Chemotherapie für Patienten ohne oder mit leichten Einschränkungen: Standardtherapie; gegebenenfalls Dosisreduktion (20%) oder alternativ zweiwöchentliches Regime erwägen. Die Chemotherapie sollte bei gebrechlichen Patienten nur in Ausnahmefällen angewandt werden.

Effektive neue therapeutische Strategien wie Abirateron, Enzalutamid oder Alpharadin, die ein günstiges Nebenwirkungsprofil aufweisen, stellen für ältere Patienten mit Einschränkungen eine Option dar.

Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC)

Für Männer mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom stehen heute verschiedene Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Im klinischen Alltag besteht die Herausforderung darin, betroffene Männer bezüglich der verschiedenen effektiven Optionen im Hinblick auf Applikation, potentielle Nebenwirkungen und Kosten zu beraten. Guidelines bieten Empfehlungen auf der verfügbaren Evidenz an. Leider gibt es viele klinische Situationen für welche es wenig oder divergierende Evidenz aus der klinischen Forschung ergibt, gab **Dr. med. Aurelius Omlin**, St. Gallen zu bedenken. In solchen Situationen kann ein Expertenkonsensus wertvolle Hilfe leisten.

Nach dem Modell der erfolgreichen St. Galler Brustkrebs Konsensus Konferenz wurde 2015 die erste Advanced Prostate Cancer Conference in St. Gallen abgehalten. Im Vorfeld wurden die 10 wichtigsten Themen mit fehlender oder kontroverser Evidenz für das Management von Männern mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom definiert und ein Panel von 41 internationalen Expertinnen und Experten zusammengestellt. Die Konsensus-Fragen wurden über ein halbes Jahr über mehrere Runden mit den Experten vorbereitet. Im März 2015 trafen sich mehr als 400 Teilnehmer aus 40 Ländern in St. Gallen. An der Konferenz wurden die 10 identifizierten Themen vertieft behandelt und mit einer Diskussion im Expertenpanel und Abstimmung durch die Experten finalisiert. Basierend auf diesen Resultaten wurden für den klinischen Alltag relevante Konsensus Empfehlungen formuliert und



Prof. F. Honecker

in einem internationalen Journal publiziert (Gillesen S et al. Ann Oncol 2015, open access).

Die **Take Home Messages der APCCC 2015** waren die folgenden: Interessante Nebeneffekte der Konsensus Konferenz waren Fragen, bei denen kein Konsens gefunden wurde, die aber interessante Themen für die Forschung sein könnten, so die oligometastatische Krankheit: Diagnose und Therapie
Osteoklast-gerichtete Therapien, Dosis, Regime und Dauer
Neues Imaging: Wie implementieren für Behandlungsentscheidungen und für einen Impact auf das Outcome

DO

- Testosteron bestimmen vor Festlegung kastrationsresistent
- Baseline Staging inkl. Imaging vor Behandlung für kastrationsresistentes Prostatakarzinom (CRPC)
- Behandlungsmonitoring inkl. Imaging für Männer unter überlebensverlängernden Wirkstoffen für CRPC: PDA allein genügt nicht
- Den Patienten informieren über die Möglichkeit, an einer klinischen Studie mitzumachen

DO NOT

- Einen Mann mit kastrationsnaivem metastatischem Prostatakarzinom mit Bisphosphonaten oder Denosumab in der Dosis zur Reduktion von SREs (skeletal related events) behandeln
- Einen Mann mit CRPC und M0 Krankheit mit einem der lebensverlängernden Wirkstoffe ausserhalb einer klinischen Studie behandeln
- Routinemässig Bicalutamid bei einem Mann mit Progression unter antiandrogener Behandlung zugeben, wenn Abirateron oder Enzalutamid verfügbar sind
- Eine Therapie mit einem lebensverlängernden Wirkstoff bei einem Mann mit CRPC auf einem PSA Anstieg allein stoppen

Metastasiertes Prostatakarzinom – Neue Medikamente, neue Möglichkeiten

In der tumorspezifischen medikamentösen Behandlung von Männern mit metastasiertem Prostatakarzinom sind in den letzten Jahren grosse Fortschritte erzielt worden. Die Therapie-Landschaft ändert sich indessen rasch, so dass zum Beispiel Docetaxel zu einer Standardbehandlung in der kastrationsnaiven Situation geworden ist. Gleichzeitig wird der Einsatz der neuen endokrinen Therapien in immer früheren Krankheitsstadien untersucht, betonte **Dr. med. Aurelius Omlin** in seinem zweiten Referat. Gemeinsame Resistenzmechanismen wie zum Beispiel das Auftreten von Androgen-Rezeptor Splice-Varianten (AR-V7) können den Nutzen der neuen endokrinen Therapien in sequentiellem Einsatz einschränken. Verbesserungen in den bestehenden Therapie-Strategien zum Beispiel im Sinne von Kombinationstherapien und neue Ansätze in der Prostatakrebsbehandlung werden in der kastrationsnaiven und der kastrationsresistenten Situation in Studien untersucht.



Dr. A. Omlin

Ein Beispiel dafür ist die kürzlich publizierte Studie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib (Mateo J et al DNA repair defects and Olaparib in metastatic prostate cancer, NEJM 2015;373:1697–1708). In dieser Studie führte die Behandlung mit Olaparib bei Patienten deren Prostatakrebs nicht mehr auf Standardtherapien reagierte und die Defekte in den DNA Repair-Genen aufwiesen, zu einer hohen Ansprechrates. In 16/49 evaluierbaren Patienten wurde ein $\geq 50\%$ PSAfall, sowie ein Weichteilansprechen nach RECIST und ein Abfall/Konversion von zirkulierenden Tumorzellen dokumentiert. Die Hauptnebenwirkung mit einem Schweregrad ≥ 3 waren Anämie(20%) und Müdigkeit (12%). Der Referent stellte zudem das Modell der gemeinsamen urologisch-onkologischen Sprechstunde für Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom, die in St. Gallen eingeführt wurde, vor.

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

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

ANKÜNDIGUNG

Vol. 6 – Ausgabe 02 – April 2016

Was bietet Ihnen die nächste Ausgabe?



- | | | |
|----------------------|---|----------------------------|
| FORTBILDUNG | ➔ | Pankreas-, Gallen-Karzinom |
| MEDIZIN FORUM | ➔ | Update HNO-Tumoren |
| | ➔ | Schilddrüsenkarzinom |
| KONGRESS | ➔ | deso-Kongress, St. Gallen |