

First St. Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference

Empfehlungen der APCCC des Jahres 2015

In den letzten Jahren sind wirksame Therapien für die Behandlung von Männern mit fortgeschrittenem kastrationsresistentem Prostatakarzinom entwickelt und zur Behandlung zugelassen worden. Im klinischen Alltag stellt sich zunehmend die Frage, wie betroffene Männer am besten beraten werden können und welche Therapien ausgewählt werden sollen, wenn die unterschiedlichen Indikationen, Nebenwirkungen und Kosten in Betracht gezogen werden. Auch sind neue bildgebende Methoden in Entwicklung und teilweise auch bereits in Gebrauch, wobei Daten darüber, wie diese Methoden optimal integriert werden können, um Therapien zu steuern und für den Patienten den bestmöglichen Nutzen zu erreichen weitgehend fehlen.



Ces dernières années, des thérapies efficaces pour le traitement des hommes ayant un cancer avancé de la prostate résistant à la castration ont été développées et approuvées pour le traitement. Dans la pratique clinique, de plus en plus, la question se pose comment les hommes touchés peuvent mieux être conseillés et quelles thérapies doivent être choisies lorsque les différentes indications, les effets secondaires et les coûts sont pris en considération. En outre, de nouvelles techniques d'imagerie sont en état de développement et partiellement déjà en usage. Mais les données sur la façon comment ces méthodes peuvent être intégrées de manière optimale pour contrôler les thérapies afin d'atteindre le meilleur usage possible pour les patients sont largement manquantes.

Multiple nationale und internationale Guidelines basierend auf der Evidenz von klinischen Studien sind in Gebrauch. Im klinischen Alltag bestehen dennoch viele offene Fragen in der Behandlung von Männern mit fortgeschrittenem Prostatakrebs, da es für viele Fragestellungen aus der bestehenden Literatur keine, nur ungenügende oder gar kontroverse Evidenz gibt.

TAB. 1	Themengebiet der 2015 Konsensus Konferenz
1.	Management des kastrationsnaiven Prostatakarzinoms
2.	Management des oligometastasierten Prostatakarzinoms
3.	Definition Kastrationsresistenz
4.	Management des MO kastrationsresistenten Prostatakarzinoms
5.	Wertigkeit von endokrinen Manipulationen ohne nachgewiesenen Überlebensvorteil beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom
6.	Therapieauswahl und Sequenz beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom
7.	Staging und Therapie-Monitoring
8.	Osteoprotektive Therapie
9.	Prädiktive Faktoren
10.	Multidisziplinäres Management von Männern mit Prostatakrebs



Dr. med. Aurelius Omlin
St. Gallen



Prof. Dr. med. Silke Gillessen
St. Gallen

Seit 1978 sind aus der regelmässig stattfindenden internationalen St. Galler Brustkrebs-Konsensus-Konferenz internationale wertgeschätzte Empfehlungen zum Management von Frauen mit Brustkrebs entstanden. In Anlehnung an die Brustkrebskonferenz fand im März 2015 in St. Gallen im Hotel Einstein die erste Prostatakrebs-Konsensus-Konferenz (Advanced Prostate Cancer Consensus Conference, APCCC) statt. Ziel der Konferenz war es klinisch relevante offene Fragen in der Behandlung von Männern mit Prostatakrebs zu adressieren und praktische Empfehlungen für den klinischen Alltag zu formulieren und im Anschluss an die Konferenz zu publizieren (1).

Ablauf der Konsensus-Konferenz 2015

Vor der Konferenz wurden die 10 wichtigsten Themengebiete mit offenen Fragen und fehlender Evidenz im Prostatakrebsmanagement identifiziert und definiert (Tab. 1). Ein internationales und interdisziplinäres Panel mit 41 Expertinnen und Experten, mehrheitlich aus Europa und den USA wurde etabliert (Urologie, medizinische Onkologie, Radiotherapie, Pathologie, Radiologie, Nuklearmedizin, Genetik und Statistik). An den ersten zwei Tagen der Konferenz wurden die Themen mittels Vorträgen und Debatten behandelt. Die Konferenz schloss mit einer Expertenpanel Diskussion und Abstimmung über fast 100 im Vorfeld definierte Konsensus-Fragen. Die Abstimmung war anonym und wurde nur durch das Expertenpanel durchgeführt. Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Konferenz waren bei der Diskussion und Abstimmung anwesend.

Die Konsensus-Fragen fokussierten auf praktische Aspekte in der Behandlung von Männern mit fortgeschrittenem Prostatakrebs und wurden in einem modifizierten Delphi-Prozess über mehrere Monate vor der Konferenz entwickelt. Basierend auf den Abstimmungsergebnissen wurden im Anschluss an die Konferenz Konsensus-Empfehlungen formuliert und in einem Manuskript zusammengefasst (1). Wenn 75% oder mehr der Experten eine Antwort-Option gewählt hatten wurde dies als Konsensus definiert. Für

einige Fragen ergab sich so ein klarer Konsensus, für andere Fragen konnte kein Konsens erreicht werden. Die wichtigsten Punkte, für welche ein Konsens erreicht werden konnte sind hier zusammengefasst. Für die detaillierten Erklärungen der Fragen, der Abstimmungsergebnisse und der Interpretation der Experten verweisen wir auf die Publikation in *Annals of Oncology*, welche Open Access verfügbar ist inklusive detaillierter Zusatzinformationen. Die Abbildung 1 veranschaulicht das Abstimmungsergebnis einer Frage.

Wichtige APCCC Empfehlungen für die Behandlung von Männern mit Prostatakrebs ausserhalb klinischer Studien

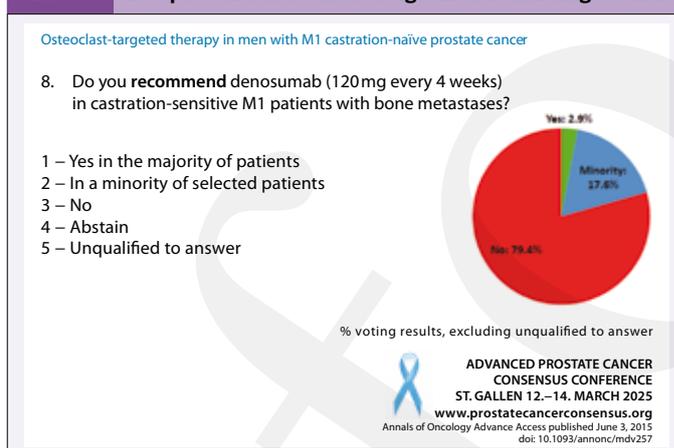
Empfohlen werden:

- ▶ Totales Testosteron sollte gemessen werden bevor die Krankheit als kastrationsresistent eingestuft wird. Ein bestätigt steigender PSA-Wert bei supprimiertem totalen Testosteron bei einem Mann unter Androgendeprivationstherapie (ADT) wurde empfohlen für die Definition Kastrationsresistenz.
- ▶ Vor Start einer Therapie mit nachgewiesenem Überlebensvorteil (Abirateron, Cabazitaxel, Docetaxel, Enzalutamid, Radium-223) sollte ein Baseline-Staging gemacht werden mit labortechnischen und bildgebenden Methoden. Ohne Ausgangsbefunde ist die spätere Interpretation der Wirksamkeit der Therapie deutlich erschwert.
- ▶ Die Krankheitsaktivität unter einer Medikation mit nachgewiesenem Gesamtüberlebensvorteil sollte zur Überprüfung der Wirksamkeit, aber auch um mögliche Komplikationen frühzeitig erkennen zu können, monitorisiert werden. Monitoring mit PSA alleine ist ungenügend.
- ▶ Männer mit Prostatakrebs sollten über die Möglichkeit der Teilnahme an klinischen Studien informiert werden. Fortschritte in der Prostatakrebsbehandlung werden nur durch weitere klinische Studien möglich sein.

Nicht empfohlen werden:

- ▶ Ein Mann mit kastrationsnaivem Prostatakrebs sollte nicht mit Bisphosphonaten oder Denosumab in der Dosis, für welche beim kastrationsresistenten Prostatakrebs eine Reduktion der skelettalen Ereignisse gezeigt wurde, behandelt werden. Evaluiert werden kann aber die adäquate Substitution von Kalzium und Vitamin D. Ein Bisphosphonat oder Denosumab in der Dosis und Frequenz zur Prävention von Osteoporose oder osteoporotischen Frakturen können evaluiert werden.
- ▶ Ein Mann mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom und bildgebend fehlendem Metastasenachweis sollte ausserhalb von klinischen Studien nicht mit den etablierten Substanzen, welche das Gesamtüberleben verbessern, behandelt werden. Grosse Phase-III-Studien mit verschiedenen neuen, potenten Androgen-Rezeptor-Antagonisten sind offen und Patienten sollten nach Möglichkeit in solche Studien eingeschlossen werden.
- ▶ Bicalutamid sollte bei einem Mann mit steigendem PSA unter ADT nicht mehr routinemässig eingesetzt werden, wenn Abirateron oder Enzalutamid verfügbar sind. Für die Definition der Kastrationsresistenz wird der PSA Anstieg unter kombinierter ADT (ADT + Bicalutamid) nicht mehr gefordert.
- ▶ Da Abirateron und Enzalutamid vergleichbare Antitumoraktivität aufweisen, stellt sich weniger die Frage, welches der beiden Medikamente eingesetzt werden soll, als vielmehr sorgfältig evaluiert werden soll, wann eine endokrine Therapie und wann Chemotherapie oder Radium-223 bestmöglich eingesetzt werden können.

ABB. 1 Beispiel einer Konsensus-Frage und Abstimmungsergebnis



- ▶ Bei einem Mann unter einer Therapie mit nachgewiesenem Überlebensvorteil (Abirateron, Cabazitaxel, Docetaxel, Enzalutamid, Radium-223) sollte bei reinem PSA Anstieg ohne radiologischen Nachweis von Progression oder einer klinischer Verschlechterung die Therapie nicht abgebrochen werden. Es wird empfohlen, nur dann, wenn zwei der drei Kriterien (PSA und/oder radiologische Progression und/oder symptomatische Verschlechterung) auftreten, einen Therapiewechsel vorzunehmen. Bei Auftreten von neuen viszeralen Metastasen ohne PSA-Erhöhung und klinische Progression sollte eine Biopsie evaluiert werden zum Ausschluss einer Zweitneoplasie oder einer kleinzellig-neuroendokrinen Differenzierung.

Die Fragen, welche nicht zu einem Konsensus führten, wurden im Nachgang der Konferenz als wichtige Themen identifiziert, die mittels Forschungsfragen und Studien studiert werden sollten. Themen ohne Konsensus waren insbesondere:

- ▶ Dosis, Applikationsschema und Dauer der Gabe einer osteoprotektiven Therapie (Zoledronat oder Denosumab) bei Männern mit kastrationsresistentem Prostatakrebs, vor allem in der Ära mit neuen wirksamen systemischen Therapien.
- ▶ Oligometastatisches Prostatakarzinom: Wie lautet die Definition und welches ist die optimale Bildgebung, welche Therapie soll einem Mann mit oligometastatischem Prostatakarzinom empfohlen werden (lokale Therapie versus Systemtherapie oder Kombination)?
- ▶ Einsatz der neuen bildgebenden Methoden, insbesondere multiparametrisches MRI und PET-CT (mit verschiedenen neuen Tracern) in den klinischen Szenarien: Staging bei steigendem PSA oder M0 kastrationsresistentem Prostatakarzinom oder Therapie-Monitoring beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom.

Dr. med. Aurelius Omlin
Prof. Dr. med. Silke Gillessen

Klinik für Onkologie und Hämatologie, Kantonsspital St. Gallen
 Rorschacherstrasse 95, 9007 St. Gallen
silke.gillessen@kssg.ch

Literatur:

1. Gillessen S, Omlin A, Attard G et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St. Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. *Ann Oncol* 2015;26:1589-1604

Basierend auf dem grossen Erfolg der ersten Prostatakrebs-Konsensus-Konferenz hat das wissenschaftliche Komitee entschieden, eine nächste Konferenz im März 2017 in St. Gallen zu veranstalten (9.–11. März 2017, www.apccc.org).