

Advanced Prostate Cancer Consensus Conference in St. Gallen

Highlights der APCCC 2017

In den letzten Jahren waren in der medikamentösen Behandlung sowie in der radiologischen Diagnostik und Bestrahlungstechnik des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms grosse Fortschritte zu verzeichnen. Trotz nationaler und internationaler Leitlinien zur Hilfestellung bleiben im klinischen Alltag viele Fragen offen, für welche es bis anhin ungenügende Evidenz aus der Literatur gibt. Auf Grund des grossen Zuspruchs und Erfolges der ersten Prostatakrebs Konsensus Konferenz von 2015 wurde vom 9. bis zum 11. März 2017 nun der zweite APCCC abgehalten.

Der diesjährige APCCC verzeichnete mit über 600 Teilnehmern nochmals einen Zuwachs im Vergleich zu 2015. Vorher identifizierte 10 kontroverse Bereiche wurden durch ein Panel aus 60 internationalen und multidisziplinären Experten (Urologie, medizinische Onkologie, Radiotherapie, Pathologie, Radiologie, Nuklearmedizin, Genetik, Epidemiologie und Statistik) in den ersten zwei Tagen in Vorträgen und Debatten diskutiert und am dritten Tag mit 150 zuvor definierten Konsensus-Fragen zur Abstimmung gebracht. Ein Konsens war definiert als eine Zustimmung von $\geq 75\%$ der Panelmitglieder.

Folgende Themen wurden am diesjährigen APCCC behandelt:

1. Management von high-risk lokalisiertem und lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom
 2. «Oligometastasiertes» Prostatakarzinom
 3. Management des kastrations-naiven Prostatakarzinoms
 4. Management des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC)
 5. Bildgebende Modalitäten beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom
 6. Gebrauch von Osteoklasten-gerichteter Therapie zur Prävention skelettaler Ereignisse beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom
 7. Molekulare Charakterisierung
 8. Genetische Beratung und Testung
 9. Nebenwirkungen der Tumorthherapie: Prävention und Management, supportive Behandlung
 10. Globaler Zugang zu Medikamenten für das Prostatakarzinom und Therapie in Ländern mit begrenzten ökonomischen Ressourcen
- Wie auch schon beim ersten APCCC wurden im Anschluss an die Konferenz Konsensus-Empfehlungen definiert und in einem



Dr. med.
Stefanie Fischer
St. Gallen



PD Dr. med.
Aurelius Omlin
St. Gallen

Manuskript zusammengestellt (1). Wir werden hier ausschliesslich eine Zusammenfassung der Empfehlungen zum kastrations-naiven Prostatakarzinom mit dem Schwerpunkt auf die chemo-hormonelle Therapie darstellen, da diese Situation in den letzten Jahren einen deutlichen Wandel durchlaufen hat und entsprechend viele ungeklärte Fragen in diesem Bereich bestanden. Für die weiteren und detaillierteren Ausführungen verweisen wir auf die definitive Publikation im European Urology (1).

Chemotherapie im metastasierten kastrations-naiven Prostatakarzinom

Die Bezeichnung des entweder noch nicht mit Androgendeprivation (ADT) behandelten oder noch auf ADT sensiblen Prostatakarzinoms war uneinheitlich in den meisten Diskussionen am APCCC 2017. Aus Gründen der Einfachheit wird im Folgenden konsequent der Begriff kastrationsnaives Prostatakarzinom (CNPC) verwendet. Lange Zeit war eine alleinige Testosteronsuppression der therapeutische Standard für Männer mit einem neu diagnostizierten metastasierten Prostatakarzinom. Docetaxel begleitend gegeben zum Start der ADT konnte als erstes Medikament in dieser Situation einen Überlebensvorteil für Männer mit metastasiertem CNPC zeigen. Evidenz hierfür kommt aus drei grossen Phase III Studien, GETUG15 (2), CHAARTED (3) und STAMPEDE (4), deren Resultate in Tabelle 1 vergleichend dargestellt sind. GETUG15 zeigte nur eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens, der Unterschied im Gesamtüberleben zeigte einen Trend zugunsten einer Kombination von ADT und Docetaxel, war jedoch mit 48,6 vs. 62,1 Monaten nicht signifikant, am ehesten auf Grund der relativ geringen Anzahl eingeschlossener Patienten. Die beiden späteren Studien CHAARTED und STAMPEDE hingegen konnten einen statistisch signifikanten Benefit im Overall survival (OS) dokumentieren. In CHAARTED war das mediane OS um gut 13 Monate verlängert mit Kombination aus ADT und Docetaxel, in STAMPEDE lag die Differenz bei rund 15 Monaten bei metastasierten Patienten. Es ist Gegenstand von Diskussionen, welches Patientenkollektiv in der kastrationsnaiven Situation nun eine chemo-hormonelle Therapie als Standard erhalten sollte. Es bestand Konsens seitens der Experten am APCCC (90%), dass ein alleiniges biochemisches Rezidiv ohne morphologisch fassbaren Anhalt für Metastasen nicht mit einer Ergänzung von Docetaxel behandelt werden sollte (Tab. 2). Bei Männern mit lediglich loka-

TAB. 1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der drei Phase III Studien zur chemo-hormonellen Therapie bei Patienten mit CNPC

	CHAARTED	GETUG15	STAMPEDE
Zeitraum	2006-2012	2004-2008	2005-2013
Anzahl Patienten	790	385	1776
Stadium bei Einschluss	M1	M1	M0 / M1
Docetaxel Zyklen	6	9	6
Prednison	Nein	Nein	Ja (2x5mg)
Anteil mit «high-volume» nach CHAARTED	65%	48%	NA
mOS für M1 Patienten	44 vs. 57,6 Mo	48,6 vs. 62,1 Mo*	45 vs. 60 Mo
mOS bei high-volume	32,2 vs. 49,2 Mo	35,1 vs. 39,8 Mo*	NA

* statistisch nicht signifikant

ler lymphatischer Metastasierung aber Fehlen von Fernmetastasen, sprachen sich 71% der Panelmitglieder ebenfalls gegen eine Ergänzung von Docetaxel aus, 25% empfahlen dies in einer Minderheit von selektionierten Patienten. Wichtig ist hier zu erwähnen, dass mit den neuen bildgebenden Methoden (z. B. Cholin- oder PSMA-PET/CT) in vielen Fällen ein oligometastasierter Zustand gefunden werden kann. Allerdings gibt es für das oligometastasierte Prostatakarzinom keine in prospektiven randomisierten Studien definierten Behandlungsstandards.

In CHARTED wurde ein mit 17 Monaten noch deutlicherer Unterschied im OS in der Subgruppe von Patienten mit sogenannter «high-volume» Erkrankung beschrieben, definiert als das Vorhandensein von viszerale Metastasen in Lunge oder Leber und/oder ≥ 4 Knochenmetastasen mit mindestens einer Manifestation ausserhalb des Achsen- und Beckenskeletts dokumentiert mittels Computertomographie und/oder Skelettszintigraphie. Es bestand Konsens seitens der Experten am APCCC (96%), dass für Patienten mit de novo metastasiertem CNCP und Vorliegen von high-volume Kriterien die Kombination von ADT plus 6 Zyklen Docetaxel als Standard für fitte Patienten angesehen werden sollte. Die Mehrheit der Experten sprach sich für die high-volume Definition analog der CHARTED Studie aus, eine Minderheit votierte für die SWOG (Vorliegen von viszerale und/oder Knochenmetastasen der Extremitäten) oder andere Kriterien. Bezüglich chemo-hormoneller Therapie weiterer Patienten-Subgruppen (low-volume Erkrankung, systemisches Rezidiv nach initial kurativ intendierter Lokaltherapie) war keine klare Zustimmung von $\geq 75\%$ der Panelmitglieder zu verzeichnen.

Konsens bestand im Weiteren jedoch zu folgenden Punkten der chemo-hormonellen Therapie:

- Docetaxel sollte innerhalb von maximal drei Monaten nach Start der ADT begonnen werden
- Das 3-wöchentliche Schema zu 75 mg/m² Docetaxel sollte bevorzugt werden
- Als unfit für eine chemo-hormonelle Therapie sollten Patienten eingestuft werden mit schwerer Leberfunktionseinschränkung, Neuropathie \geq Grad 2 oder einer vorbestehenden schwergradigen Thrombozytopenie (< 50 G/l) oder mit neutrophilen Granulozyten von < 1.0 G/l (Tab. 2).

Die Mehrheit der Panelmitglieder empfahl zudem keinen routinemässigen Einsatz von Granulozyten-stimulierenden Faktoren für alle Patienten unter chemo-hormoneller Therapie, 50% empfahlen dies für selektionierte Patienten.

Bezüglich einer begleitenden Steroidmedikation unter Docetaxel bestand Uneinigkeit seitens der Experten, eine knappe Mehrheit von 58% empfahl keine begleitende Einnahme von Prednison, 38% empfahlen 10 mg täglich. In den drei oben erwähnten Studien erhielten nur die Patienten auf der STAMPEDE Studie eine tägliche Medikation mit 10mg Prednison. In den beiden anderen Studien wurde hierauf verzichtet.

Zur ADT empfahl eine Mehrheit der Experten einen LHRH Agonisten (plus zum Start überlappend einen Androgenrezeptorantagonisten wie Bicalutamid), eine Minderheit sprach sich für den Start mit einem LHRH Antagonisten aus mit einem Wechsel auf einen LHRH Agonisten im weiteren Verlauf. Der Einsatz von intermittierender ADT wurde in der metastasierten Situation nicht empfohlen.

Weitere Themengebiete am APCCC 2017 in denen seitens der Experten Uneinigkeit bestand und in denen kein Konsens erzielt werden konnte waren u.a. der Einsatz adjuvanter Radiotherapie und Salvage-Radiotherapie, Diagnostik und Therapie bei Patienten mit oligome-

Wichtigste Empfehlungen zur chemo-hormonellen Therapie				
TAB. 2	Sollte Docetaxel in Kombination zu ADT empfohlen werden in folgender klinischer Situation:	Ja, für die Mehrheit der Patienten	In einer Minderheit von ausgewählten Fällen	Nein
	De novo metastasiert, high-volume Kriterien	96%	4%	0%
	De novo metastasiert, low-volume Kriterien	29%	65%	9%
	High-volume Kriterien, nach vorheriger Therapie für ein lokalisiertes Prostatakarzinom	74%	24%	2%
	Low-volume Kriterien, nach vorheriger Therapie für ein lokalisiertes Prostatakarzinom	19%	54%	25%
	N1M0 Patienten	4%	25%	71%
	NOM0 Patienten (alleiniges biochemisches Rezidiv)	0%	10%	90%
	Welches sind Kriterien, die einen Patienten als «unfit» für Docetaxel definieren:	Definitiv unfit	Unfit nur in Kombination mit anderen Faktoren	Nein
	Schwere Leberfunktionsstörung (ALT/AST $> 5 \times$ ULN/Bilirubin $> 3 \times$ ULN)	96%	2%	2%
	Moderate Leberfunktionsstörung (ALT/AST $> 3-5 \times$ ULN/Bilirubin $> 1,5-3 \times$ ULN)	52%	48%	0%
	Neuropathie \geq Grad 2	82%	18%	0%
	Thrombozyten $< 50 \times 10^9/l$ und/oder Neutrophile $< 1,0 \times 10^9/l$	81%	15%	4%
	Gebrechlichkeit im Sinne eines geriatrischen Assessments	69%	29%	2%
	PS ≥ 2 (andere Gründe als Tumorerkrankung)	62%	32%	4%
	Supportive Medikation unter chemohormoneller Therapie:	Ja, für die Mehrheit der Patienten	In einer Minderheit von ausgewählten Fällen	Nein
	Ist der prophylaktische Einsatz von G-CSF beim 3-wöchentlichen Docetaxel Schema zu empfehlen:	6%	50%	44%
		Prednison 10 mg tgl	Prednison 5 mg tgl	Nein
	Sollte begleitend Prednison eingenommen werden:	38%	4%	58%

tastierter Erkrankung, Kombinationstherapien mit Radium-223 sowie der Einsatz von platinhaltigen Chemotherapeutika.

Für den nächsten, 2019 stattfindenden APCCC wurden zudem Behandlungskosten sowie Kosten-Effektivität von Medikamenten, weltweite gesundheitsökonomische Probleme sowie patient-reported outcomes als wichtige Themengebiete definiert. In der Situation des CNCP werden die Daten der Latitude Studie und der STAMPEDE Studie, welche den frühen Einsatz von Abirateron plus Prednison zusätzlich zur ADT untersuchten und welche am ASCO 2017 präsentiert wurden, zusätzliche Fragen generieren. Der nächste APCCC wird im Frühjahr 2019 stattfinden.

Dr. med Stefanie Fischer

PD Dr. med Aurelius Omlin

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

Literatur:

1. Gillessen S, Attard G, Beer TM, et al: Management of patients with advanced prostate cancer: The report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017, Eur Urol. 2017
2. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al: Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 14:149-58, 2013
3. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al: Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med 373:737-46, 2015
4. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al: Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet 387:1163-77, 2016