

Prostatakarzinom

PCa-Therapie – die Zukunft ist molekular

Nabil Atassi

Die frühzeitige Diagnostik und eine angepasste Therapie des Prostatakarzinoms stellen nach wie vor große Herausforderungen der modernen Urologie dar. Dementsprechend ausführlich wurden diese Themen auf dem diesjährigen Deutschen Krebskongress in Berlin diskutiert.

Jährlich werden weltweit für das Prostatakarzinom rund 900.000 Neuerkrankungen gezählt, in Deutschland sind es mehr als 70.000. Angesichts dieser epidemiologischen Daten ist die angemessene Therapie eines Tumors, dessen klinische Verläufe höchst unterschiedlich sind, ein unverändert aktuelles Diskussionsthema. Im Mittelpunkt des Interesses standen auf dem DKK deshalb neue Möglichkeiten für die schwierige Prognose des Krankheitsverlaufs als auch neue Wege in der Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms.

Prostatakarzinome lassen sich molekular klassifizieren

Prof. Thorsten Schlomm aus der Martini-Klinik in Hamburg wagte eine Zukunftsprognose zur Einschätzung unterschiedlicher klinischer Verläufe beim Prostatakarzinom. Der Schlüssel dazu könnte die Sequenzierung sein, also die komplette Identifizierung des Genoms von Prostatakarzinomzellen.

In einer soeben publizierten multizentrischen Studie aus Europa und den USA wurde das Genom von mehr als 300 Prostatakarzinomen sequenziert. 75 % dieser Tumoren ließen sich anhand ihrer genetischen Charakteristika in insgesamt sieben unterschiedliche Gruppen einteilen. Es handele sich bei dieser Untersuchung „um die erste greifbare, molekulare Klassifizierung des Prostatakarzinoms“, so Schlomm. Das Interessante dabei: Die einzelnen Gruppen ließen sich anhand von nur einer einzigen genetischen Veränderung voneinander unterscheiden.

Eine Korrelation des klinischen Verlaufs dieser Prostatakarzinome mit der genetischen Charakteristik könnte bedeutende Erkenntnisse zum Krankheitsverlauf hervorbringen. Ein Beispiel sind sogenannte Androgenrezeptor-Splicevarianten (AR-V7). Ihre Präsenz kann beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom Resistenzmechanismen am Androgenrezeptor anzeigen und damit ein wichtiges Indiz für die



Wirksamkeit einer Therapie sein beispielsweise mit Abirateron oder Enzalutamid. Auch für die Therapie des Prostatakarzinoms könnten auf der Basis genetischer Erkenntnisse neue spezifische Targettherapien entstehen. Ein erster Ansatz wurde Ende 2015 im *New England Journal of Medicine* mit dem DNA-repair-Gen Olapranib beim metastasierten Prostatakarzinom publiziert – mit vielversprechenden Ergebnissen.

Molekulare Marker – das Screening der Zukunft?

Durch die veränderte Wahrnehmung des PSA-Werts in der Öffentlichkeit hat sich die Früherkennung beim PCa in

den letzten Jahren grundlegend verändert. Vor diesem Hintergrund beschrieb Prof. Peter Albers aus Düsseldorf das hieraus entstandene Dilemma für die tägliche Praxis. Obwohl die PSA-basierte Vorsorge im Prinzip alle Voraussetzungen einer Früherkennung erfüllt, gebe es aufgrund der ungenügenden Spezifität des Markers erhebliche Einschränkungen, die zu einer hohen Rate an unnötig diagnostizierten Prostatakarzinomen führen. Dennoch: Im Vergleich zu anderen Screening-Verfahren, beispielsweise beim Mammakarzinom, „stehen wir mit dem PSA nicht so schlecht da“, erklärte Albers. „Es geht darum, das PSA intelligenter zu nutzen“. Eine Möglichkeit zur Reduktion der Überdiagnosen wäre beispielsweise „ein altersadaptiertes Screening“. So könne die Messung eines „baseline-PSA“ im Alter von 45–49 Jahren eine genauere Prognose geben als im höheren Alter. In dieser Altersgruppe steigt bei einem PSA > 1,6 ng/ml das Karzinomrisiko um etwa 10 %.

Hieraus ergibt sich eine wichtige Fragestellung, welche die seit 2014 laufende Probase-Studie der Deutschen Krebshilfe nun beantworten könnte. Hier sollen rund 50.000 Männer prospektiv randomisiert und ein „sofortiges“ Screening mit 45 Jahren und Messung des Baseline-PSAs einem „verzögerten“ Screening ab 50 Jahren gegenübergestellt werden. Die Zukunft der Krebsvorsorge beim PCa könnte aber auch auf der Basis von MRT-Untersuchungen durchgeführt werden. Hierfür stehen wegweisende Daten allerdings noch aus. Zudem werden wohl auch molekulare Risikoparameter in Zukunft verstärkt eine Rolle spielen. Das zeigt eine aktuelle erste Studie an über 30.000 Männern aus Schweden von Groenberg et al. aus dem *Lancet Oncology*.

Zukünftige PCa-Diagnostik allein mit MRT und PSMA-PET?

Prof. Boris Hadaschik aus Heidelberg stellte verschiedene aktuelle Studien zur MRT-Diagnostik des PCa vor und machte seine Sicht der Dinge klar: „Das MRT ist aktuell die beste Bildgebung,

um klinisch relevante Prostatakarzinome zu detektieren.“ In der Tat liegt für diese Methode die Trefferquote „unter perfekten Bedingungen“ bei rund 90 %. Die sind derzeit aber nur im Rahmen von Studien an wenigen Zentren zuverlässig gegeben. Mit Blick auf die Prostatabiopsie zeigte eine Studie keinen Unterschied in der Detektionsrate zwischen der MRT-gesteuerten, sogenannten „in bore“-Biopsie durch den Radiologen und der Fusionsbiopsie durch den Urologen.

Die prospektiv-randomisierte Studie PRECISION aus London wird in naher Zukunft Daten zu Männern mit PSA-Elevation liefern, die im Falle eines negativen MRT-Befunds keine Biopsie mehr bekommen und klinisch beobachtet werden. „Die Reise geht hin zu weniger Biopsien und mehr MRT“, konstatierte Hadaschik und wies für den Fall einer klaren Biopsie-Indikation auch auf die Vorteile der kognitiven Fusionsbiopsie hin. Umstritten ist nach wie vor die Rolle der MRT in der breiten klinischen Versorgung aufgrund der noch nicht flächendeckend garantierten Finanzierung und der mangelnden Erwähnung in den aktuellen Leitlinien.

Eine größere Rolle wird in Zukunft wohl auch die molekulare Bildgebung spielen. Mit dem Prostata-spezifischen-Membran-Antigen (PSMA) liegt inzwischen ein hochsensitiver Ligand für das PET-CT in der Diagnostik des Prostatakarzinoms vor. Prof. Uwe Haberkorn, Nuklearmediziner vom DKFZ in Heidelberg, zeigte eigene Daten mit einer PCA-Detektionsrate von 50–60 % (für eine Markierung mit Gallium 68) bei PSA-Werten von < 1 ng/ml für den PSMA-Liganden. Diese positiven Werte konnten von Arbeitsgruppen um Eiber et al. und Morigi et al. international reproduziert und bestätigt werden.

Markiert man PSMA mit stärker strahlenden Radioisotopen wie Lutetium 177 oder Actinium 225, wird es zum Radiopharmakon, mit zunächst beachtlichem PSA-Rückgang und Rückgang der Metastasierung in der Bildgebung. Allerdings erforderte eine solche The-

rapie noch eine eingehende Untersuchung des Nebenwirkungsprofils.

Fokale Therapie beim lokal begrenzten PCa bisher vor allem im Rahmen von Studien

Die Fortschritte in der Bildgebung, sowie die intensiv geführte Diskussion um Überdiagnose und -therapie beim PCa sind die Wegbereiter eines steigenden Interesses an fokaler Therapie. Prof. Martin Schostak aus Magdeburg zeigte erste Ergebnisse für die fokale HIFU, unter anderem aus einem eigenen, multizentrischen Kollektiv. Aktuell laufende multizentrische Phase-II- und Phase-III-Studien wie die HEMI- und die PRO-FOCUS-Studie zur Halbseitentherapie sollen den Nutzen der fokalen Therapie für das Low-Risk-PCa in naher Zukunft unter Beweis stellen.

PD Dr. Stefan Hinz, Berlin, hebt dabei die große Bedeutung der gut durchdachten Patientenselektion hervor. Immer wichtiger wird diese auch bei der Indikationsstellung für die radikale Prostatektomie. Hier stellt Prof. Joachim Noldus aus Herne einen spürbaren Rückgang der durchgeführten Operationen beim Low-Risk-PCa fest. Deutlich häufiger werden in Zukunft vermutlich Operationen bei Patienten im Alter von 75 Jahren und älter durchgeführt werden. Dieses Patientenkollektiv zeigt laut einer aktuellen Studie aus der Martini-Klinik in Hamburg (*Journal of Urology*, 2016) häufig aggressivere Tumoren und damit ein signifikant höheres biochemisches Rezidivrisiko. Innerhalb der durchgeführten Operationen nimmt der Anteil der roboterassistierten Prostatektomien deutlich zu.

Neue Impulse für die Therapie beim fortgeschrittenen PCa

Die Studien STAMPEDE und CHARTED haben zu einem Erkenntnisgewinn bei der Therapie des mPCa geführt: Zusätzlich zur Androgendeprivations-Therapie (ADT) bringt die Chemotherapie mit Docetaxel bei hormonnaiven Patienten einen deutlichen Überlebensvorteil, vor allem für Patienten mit „high volume

disease“, also einer hohen Metastasenlast. Diese wird definiert bei mindestens vier Knochenmetastasen, von denen eine außerhalb der Wirbelsäule oder dem kleinen Becken liegt, oder wenn eine viszerale Metastase vorliegt.

Die STAMPEDE-Studie zeigte zudem keinen Nutzen einer frühzeitigen Gabe von Zoledronsäure bei Knochenmetastasen, weder für das progressionsfreie Überleben, noch für die Entwicklung sogenannter skelettrelevanter Ereignisse (SRE). „Landauf, landab wird häufig bereits bei der ersten Knochenmetastase Zoledronsäure gegeben, hierfür ist allerdings keinerlei Benefit nachgewiesen“, konstatiert Prof. Axel Heidenreich aus Köln. „Im Gegenteil können hierdurch Komplikationen bis hin zur Kieferosteonekrose verursacht werden“.

Eine weitere Neuerung könnte der frühzeitige Einsatz von Enzalutamid bei der ADT sein. Die TERRAIN-Studie konnte an über 300 Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem PCa ein verlängertes progressionsfreies Überleben bei frühem Beginn einer Enzalutamid-Gabe zeigen. Ebenfalls vielversprechend könnte der Ansatz der zytoreduktiven radikalen Prostatektomie nach neoadjuvanter ADT/Chemotherapie sein. In den vorliegenden Studien zeigen sich hiernach durchweg vitale Tumorzellen in den Prostatektomiepräparaten, ein Indiz für den klinischen Nutzen einer zytoreduktiven Operation. Klare Daten zu dieser Fragestellung erhofft man sich von der aktuell laufenden, multizentrischen, prospektiv-randomisierten gRAMPP-Studie, an der auch zahlreiche Zentren in Deutschland mitrekrutieren.



Autor

**Dr. med.
Nabil Atassi**

Facharzt für Urologie
Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikum
Urologie City-West, Berlin
nabil.atassi@vivantes.de