

Ein Besuch des Genitourinary Cancers Symposium (7. bis 9.1.2016) in San Francisco

## Im Westen viel Neues: Aktuelles und Wissenswertes aus der Urologie

Wegen des Wetters (Regen) hatten wir sicher nicht die Strapazen des etwa zwölfstündigen Fluges auf uns genommen, um drei Tage lang dem aktuellen Forschungsstand zur Diagnostik und Therapie urogenitaler Tumore zu lauschen. „Zurück zum Wesentlichen“, könnte die Devise lauten, hören wir doch auf den Großkongressen bis auf wenige Ausnahmen meist nur Altbewährtes oder häufig Wiedergekauertes. So also kurz und knapp in drei Tagen. Keine ausschweifenden Banketts, keine Städtereisen oder Shoppingmall-Armageddons. Der nachfolgende Beitrag richtet sich daher an erster Stelle an Nicht-Urologen und soll über den aktuellen Stand im Bereich der Uro-Onkologie informieren und Neuerungen der letzten fünf Jahre in der Urologie kritisch beleuchten.

### Prostatakarzinom

#### Active Surveillance:

Einiges hat sich in der Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms getan. Die Wogen um den viel diskutierten PSA-Wert haben sich gerade wieder geglättet, Mehr-Wisser und kluge Köpfe wenden sich nach Lektüre des SPIEGEL oder der FAZ anderen Dingen zu, und wir erleben langsam die Folgen neuer therapeutischer und diagnostischer Möglichkeiten. Fakt ist jedoch: Die moderne Strahlentherapie oder operative Therapieformen haben weiterhin ihren Stellenwert in der Behandlung klinisch signifikanter Prostatakarzinome. Aktuelle Studien, die das Gegenteil beweisen können, fehlen oder sind noch weit entfernt vom Erfüllen erforderlicher Patientenzahlen oder einem ausreichend langen Nachbeobachtungszeitraum. Doch seit etwa 15 Jahren wissen wir, dass das abwartende Beobachten, die aktive Überwachung (Active Surveillance, AS) in ausgewählten Fällen bei Patienten mit Prostatakarzinom Sinn hat.

Für die Anwendung des Protokolls gibt es klare Kriterien, die sich an Parametern wie PSA Wert, Differenzierungsgrad (nach Gleason) und Anteil positiver Biopsate richtet. Der Anteil nachträglich durchgeführter invasiver Therapien (auf-

grund von Tumorprogress) liegt bei etwa 30%, im Schnitt vergehen drei Jahre, bis sich der Patient zu einem Therapiewechsel entscheidet. Patienten, welche am AS-Protokoll teilnehmen, sollten innerhalb von zwei Jahren eine erneute Biopsie erhalten, um das Ergebnis der Erstbiopsie zu bestätigen oder im Fall einer Tumorprogression die definitive Therapie einzuleiten. Eine Übertherapie kann dadurch, je nach Tumorklasse, in 30 bis 60% der Fälle vermieden werden (Klotz et al., Clin J Oncol 2009; de Carvalho et al., Int J Cancer 2015). Auch die psychische Belastung ist gering, und die Patienten leben gut „mit“ ihrem Krebs, nur etwa 5% entscheiden sich im weiteren Verlauf für eine definitive Therapie aufgrund der psychischen Belastung (Bangma et al., Eur Urol 2015).

#### PET in der Bildgebung bei Prostatakarzinom-Rezidiv:

Seit längerem ist die Positronen-Emissions-Tomografie (PET) auch beim Prostatakarzinom angekommen. Seinen Nutzen in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms zu beleuchten würde den Rahmen dieses Artikels sprengen, daher soll hier auf seine Bedeutung bei der Rezidivdiagnostik eingegangen werden. Dies entspricht der Situation eines steigenden PSA Wertes nach erfolgter operativer (> 0.2 ng/ml) oder Strahlentherapie (PSA Nadir plus 2 ng/ml).

Dabei ist die Bedeutung des klassischen 18-F-Fluorcholin-PET derzeit noch unklar. Der gedankliche Ansatz besteht in der Durchführung einer Lokaltherapie nach Rezidivlokalisierung im PET – ausgehend davon, dass die Primärtherapie des Prostatakarzinoms Jahre zurückliegt und sich das Rezidiv zunächst in Form von stetig ansteigenden PSA-Werten ankündigt (sog. biochemisches Rezidiv). Zu diesem frühen Stadium versagen klassische bildgebende Verfahren wie die Computertomografie oder Skelettszintigrafie. Aktuelle Studien haben gezeigt, dass die Schwelle, ab der man mittels klassischer 18-F-PET-Bildgebung einen signifikanten Befund erwarten darf, je

nach ursprünglichem Tumorgrad (nach Gleason) bei einem PSA-Wert zwischen 3 und 8 ng/ml liegt (Rodado Marina et al., Eur Urol 2015). Was sich in bisherigen Studien leider nicht gezeigt hat, ist ein möglicher Überlebensvorteil für Patienten, welche nach auffälliger Bildgebung in einem frühen Stadium der Lokaltherapie unterzogen wurden (Abdollah et al., Eur Urol 2015). Befürworter dieser Therapiestrategie führen ins Feld, dass durch die Lokaltherapie zwar nicht das Überleben, jedoch das Eintreten typischer krankheitsspezifischer Symptome (Knochenschmerzen durch ossäre Metastasen, Kompressionssymptome durch Lymphome oder Lokalkomplikationen durch viszerale Metastasen) verzögert werden können. Ob die Lokaltherapie nun in Form fokaler Strahlentherapie (z. B. Cyberknife) oder chirurgischer Tumor- bzw. Lymphknotenresektion erfolgt, sollte im Einzelfall entschieden werden.

Einen zeitlichen Vorsprung ermöglicht an dieser Stelle das 68-Ga-PSMA-PET-CT. Hier wird ein Tracer verwendet, welcher an das Prostata-spezifische-Membran-Antigen (PSMA) bindet. Dieses Verfahren ermöglicht eine frühere Detektion, welches sich, vergleichbar zur Indikationsstellung zum 18-F-PET-CT, durch ein konsekutives Ansteigen des PSA Wertes manifestiert. So kann das 68-Ga-PSMA-PET-CT bereits bei steigenden PSA-Werten zwischen 0.5 und 2 ng/ml eingesetzt werden, mit Detektionsraten zwischen 60 und 90%, in Abhängigkeit vom Gleason-Grad und der beobachteten PSA-Verdopplungszeit (Eiber et al., J Nucl Med 2015). Die therapeutische Konsequenz entspricht der des konventionellen 18-F-PET-CT. Ziel ist eine noch frühere Lokaltherapie, um Komplikationen durch Metastasen zu vermeiden bzw. das progressionsfreie Intervall zu verlängern. Die Entscheidung, welche Untersuchung zu welchem Zeitpunkt durchgeführt wird, sollte dem behandelnden Uro(onko)logen überlassen werden. Nicht zuletzt hat in vielen Fällen die Krankenkasse auch ein Wort mitzureden, denn die Kosten für

eine 18-F-PET-Untersuchung wird nur in einigen Fällen übernommen. Die 68-Ga-PSMA-PET-Untersuchung wird aufgrund noch fehlender Evidenzlage bei gesetzlich Versicherten grundsätzlich nicht übernommen. Bei den privat Versicherten sieht die Situation zumindest im Februar 2016 noch günstig aus.

*Kombinierte Hormon- und Chemotherapie beim hormonnativen Karzinom:* Jahrzehntlang galt beim metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinom der Grundsatz: erst kontinuierliche hormonablativ Therapie (Testosteronentzug) und später im kastrationsresistenten Stadium eine taxanhaltige Chemotherapie (Docetaxel). Im Frühjahr 2014 überraschte ein Bostoner Onkologe aus dem Dana-Farber Cancer Institut die anwesende Fachwelt mit Ergebnissen, die einen eindeutigen Überlebensvorteil von Patienten mit noch hormonsensitivem und fortgeschritten metastasiertem Prostatakarzinom und Kombinationstherapie (Hormontherapie und Chemotherapie zugleich) zeigten (Sweeney et al., New Engl J Med 2015). Diesen Daten zugrunde lag die Beobachtung, dass in der sequenziellen Therapie, d. h. erst Hormontherapie und bei Versagen/ Tumorprogress dann Chemotherapie, das Gesamtüberleben der Patienten bei 44 Monaten lag, während in der Kombinationstherapie, d. h. Hormonentzug und Chemotherapie von Beginn an, das Gesamtüberleben 57 Monate betrug (Chaarted Studie). In einer ähnlich konfigurierten Untersuchung aus Birmingham, England, betrug der Überlebensvorteil zehn Monate (Stampede Studie, Sydes et al., Lancet 2015).

Dabei profitieren insbesondere Patienten mit hoher Metastasenlast zum Zeitpunkt der Erstdiagnose von der kombinierten Therapie, denn Subgruppenanalysen zeigten, dass der Überlebensvorteil bei geringer Metastasenlast (weniger als vier ossäre Metastasen oder keine viszerale Metastasen) weniger signifikant ausfällt. Dennoch lieferten die Ergebnisse genug Evidenz, um eine Empfehlung zum Nutzen der Chemo-Hormontherapie aus-

zusprechen, wie in einer gemeinsamen Stellungnahme des Arbeitskreises Onkologie (AKO) und der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO) im Juli 2015 betont wurde. Wichtig ist jedoch zu wissen, dass es sich aufgrund der fehlenden Zulassung von Docetaxel beim hormonsensitiven Prostatakarzinom um einen „Off-Label Use“ handelt und entsprechend bei der Krankenkasse vor Therapiebeginn eine Einverständniserklärung eingeholt werden sollte (Die formalen Voraussetzungen für den Off-Label-Use nach § 2 Abs. 1 a SGB V liegen vor).

#### *Prostatakarzinom, das „bessere“ Mammakarzinom?*

Etwa ein Drittel der kastrationsresistenten, metastasierten Prostatakarzinome zeigt Mutationen der Gene BRCA1, BRCA2 und ATM auf. Deren Funktion liegt in der Reparatur von Doppelstrangbrüchen der DNS. Liegt das Gen (wie bei bestimmten Formen des Prostata- oder Mammakarzinoms) in mutierter Form vor, so muss die Krebszelle – nach Exposition bestimmter Chemotherapeutika – einen anderen Weg der DNS-Doppelstrangreparatur versuchen, dann unter Zuhilfenahme bestimmter Polymerasen, da der BRCA1/2-gesteuerte Weg nicht mehr funktioniert. Aus diesem Grund wurde in der Vergangenheit bei Patientinnen mit Ovarial- oder Mammakarzinom und bekannter Mutation der oben genannten Gene das orale Olaparib (sog. PARP Inhibitor) aufgrund seiner antitumoralen und zytotoxischen Eigenschaften verwendet (Lederhann et al., Lancet Oncol 2014).

Basierend auf diesen Informationen erhielten 49 Patienten mit Prostatakarzinom, welche nach durchgeführter Docetaxel-Chemotherapie erneut progredient wurden, eine Olaparib-Therapie (400 mg zweimal täglich). In dieser Gruppe zeigten sich bei Patienten mit einem BRCA1/2-Gendefekt eine Ansprechrate von 33 % und ein Gesamtüberleben von 14 Monaten gegenüber sieben Monaten bei Patienten ohne Gendefekt und/oder mit fehlendem

Ansprechen der Therapie (Mateo et al., New Engl J Med 2015). Daraufhin folgten die Autoren, dass bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom einmal mehr die Familienanamnese bemüht werden sollte, um mögliche Parallelen zum Mamma- oder Ovarialkarzinom erkennen zu können und dies in die individuelle Therapieentscheidung im Sinne einer frühzeitigen PARP-Inhibitor-Gabe mit einzubeziehen.

#### *Zirkulierende Tumorzellen:*

Die Detektion zirkulierender Tumorzellen wird bei verschiedenen Tumorformen mit mehr oder weniger großen Erfolgen in Diagnostik und Therapie eingesetzt. Auch beim Prostatakarzinom ergeben sich Ansätze, die bisher vornehmlich in der frühen Detektion zirkulierender Prostatakarzinomzellen lagen. Nun zeigen zusätzliche Clusteranalysen der zirkulierenden Tumorzellen, dass bestimmte Subtypen der Prostatakarzinomzellen von Therapiebeginn an nicht sensibel auf die Hormonentzugstherapie sind. Dies würde erklären, warum bei manchen Patienten im primär metastasierten Stadium die klassisch angewandte Hormonentzugstherapie mit LHRH-Analogen bereits nach wenigen Monaten versagt (klonale Selektion), während sich andere Patienten selbst im fünften Jahr der Hormonentzugstherapie noch in einem tumorstabilen Stadium befinden.

Ähnliches gilt auch bei der Therapieentscheidung einer tertiären Hormontherapie beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom. In Zeiten oraler Therapien mittels Abirateron oder Enzalutamid erfolgt die Indikationsstellung zum Therapiewechsel weitaus früher als noch zu Chemotherapie-Zeiten. Und auch hier ergeben sich Ansätze zur individualisierten Therapie, da bestimmte Mutationen des Androgenrezeptors (sog. AR-V7 Mutationen) mit einem verminderten Ansprechen auf genannte Therapeutika einhergehen (Antonarakis et al., New Engl J Med 2014). Dies ist bei etwa 20–30 % aller Patienten der Fall, sodass sich in diesen Fällen ein frühzeitiger Einsatz der Taxane empfiehlt.



Fortsetzung von Seite 19

Auch bei der Rezidiv-Vorhersage und Entscheidung zur Therapie adjuvanter lokaler Blaseninstillationen beim Harnblasenkarzinom kann die Detektion zirkulierender Tumorzellen, derzeit noch im Rahmen einzelner Studien, verwendet werden (Gazzaniga et al., Int J Cancer 2014). Wie so oft, ist auch hier der Wunsch Vater des Gedankens, denn die harte (Krankenkassen-) Realität lässt den Patienten bei der Durchführung solch anspruchsvoller Testverfahren auf seine eigenen finanziellen Ressourcen zurückgreifen. Dies darf bei all den theoretischen Diagnostik- und Therapieansätzen nebst wissenschaftlichen Höhenflügen nicht vergessen werden. Dennoch, der Trend zu einer individualisierten Therapie zeichnet sich ab, auch wenn unsere diagnostischen biochemischen oder apparativen Möglichkeiten der Umsetzung in den kassenärztlichen Alltag um einige Jahre voraus sind.

#### Harnblasenkarzinom und Nierenzellkarzinom:

Wenig Neues gibt es leider beim metastasierten Harnblasenkarzinom zu

berichten. Genclusteranalysen identifizieren klonale Heterogenitäten, welche mit einer erhöhten Platinresistenz einhergehen, die Prognose beim metastasierten Transitionalzellkarzinom bleibt schlecht. Versuchsweise werden Zweitlinientherapien mit Vinflunin als Erhaltungstherapien empfohlen, jedoch allesamt im Rahmen kontrollierter Studien (MAJA Studie).

Zum Nierenzellkarzinom wurde 2015 erstmalig eine deutsche S3-Leitlinie veröffentlicht. Beim lokalisierten Nierenzellkarzinom wurde einmal mehr bestätigt, dass neben der optimalen Tumorkontrolle die geringe operative Morbidität neben dem maximalen Erhalt der Nierenfunktion stehen sollte. Dies bedeutet, dass die partielle Nephrektomie heutzutage Standard in der Therapie des organbegrenzten Nierenzellkarzinoms ist – sofern onkologisch und technisch möglich –, bezogen auf Tumoren mit einem Maximaldurchmesser von bis zu sieben Zentimeter. Etwas enttäuschend sind die Daten der Assure Studie (Haas et al, Clin Cancer Res 2015), die

bei Patienten nach radikaler Nephrektomie aufgrund lokal fortgeschrittenen Stadiums keinen Überlebensvorteil durch die adjuvante Gabe von den doch so erfolgreichen Tyrosinkinaseinhibitoren zeigen konnten (5,8 versus 6 Jahre).

Es zeigt sich, dass in der Uro(onko)logie aufgrund seiner hohen Inzidenz der thematische Schwerpunkt auf dem Prostatakarzinom bleibt. Die Herausforderung wird in Zukunft darin liegen, die Informationen, die uns dank neuester Untersuchungsmethoden zur Verfügung gestellt werden, in die bestehenden und evidenzbasierten Therapieformen zu integrieren und diese auch von unserem Krankenkassen-geprägten Gesundheitssystem tragen zu lassen. Wir dürfen gespannt sein, was uns 2017, dann aus Orlando, Florida, zugetragen wird.

Priv.-Doz. Dr. med. F. Christoph  
Urologie Citywest  
Joachim-Friedrich-Str. 16  
10711 Berlin  
030 / 891 50 25  
praxis@urologie-citywest.de

Anzeige



## Honorarmanagement – ein sensibles Thema leicht gemacht

Die Abrechnungsexperten

### Lipke & Lipke ist mehr als eine privatärztliche Verrechnungsstelle

- 100% Honorarsicherheit für Sie
- Keine Rückbuchung bei Ausfall
- Persönliche Betreuung durch unser erfahrenes Ärzteteam
- Erstattungsberatung für Ihre Patienten
- Abrechnungsberatung GOÄ und KV, individuell für alle Fachgruppen
- MVZ-Beratung und -Organisation
- Partner von BDC, BVDD, BVOU, Commerzbank, Deutsche Apotheker- und Ärztekbank, DIGEST, Gladus, Horbach AG, MEDI, MediaSoft und Medistar

