

- ▶ **Veränderungen in den Paradigmen** der Behandlung von Patienten mit einem hormonsensiblen metastasierten Prostatakarzinom sind mit dem Gebrauch von Hormondeprivationstherapie und einer frühen Chemotherapie mit Docetaxel verbunden.
- ▶ **Zunehmende retrospektive Datenlage** über den Vorteil der Behandlung des Primärtumors, auch im metastasierten Krankheitsstadium, wurde bereits evaluiert. Zum jetzigen Zeitpunkt ist diese Methode jedoch noch nicht routinemäßig empfohlen.
- ▶ **Die Behandlung des Primärtumors** scheint, obwohl es keine Standardtherapie ist, einen Vorteil zu bringen, sollte aber außerhalb von klinischen Studien derzeit nicht durchgeführt werden.



Systemische Therapie, primäre lokale Therapie, Metastasektomie und darüber hinaus ...

Die Behandlung des oligometastasierten Prostatakarzinoms

Das letzte Jahrzehnt hat einigen Fortschritt bei der Behandlung des Prostatakarzinoms (PC) gebracht. Insbesondere konnte ein Paradigmenwechsel bei der Behandlung des metastasierten, hormonsensiblen PC beobachtet werden. Die Hormondeprivationstherapie (ADT) war über Jahrzehnte hinweg der Grundpfeiler der Behandlung von hormonsensiblen, High-Risk-, lokal fortgeschrittenen, metastasierten Karzinomen, der Zusatz einer Chemotherapie mit Docetaxel hat jedoch den Goldstandard in der Therapie dieser beträchtlich verändert¹. Obwohl die Inzidenz von neu diagnostizierten metastasierten Prostatakarzinomen mit 4 % sehr gering ist (laut Datenbank des Surveillance, Epidemiology, and End Results [SEER] Program), konnten rezente Studien einen Anstieg bei der Diagnose von metastasierten Erkrankungen darstellen. Dies könnte einerseits an Veränderungen der PSA-Screening-Guidelines² liegen oder weil bessere und häufiger eingesetzte Bildgebungsmodalitäten eine metastasierte Erkrankung einfacher und schneller detektieren. Es ist ferner eindeutig, dass Patienten mit einer hohen Metastasenlast von einer frühen Chemotherapie erheblich profitieren. Was aber ist bei Patienten mit geringer Metastasenlast? Der Begriff „oligometas-

tasierte Erkrankung“ stammt vom griechischen Wort „oligos“ und bedeutet „wenig“ bzw. „klein“. Durch wie viele Läsionen wird eine oligometastasierte Erkrankung aber definiert: eine, zwei, drei oder weniger als fünf? Es gibt hier keine einheitliche Beschreibung, obwohl die Datenlage behauptet, dass oligometastasierte Patienten eine bessere Prognose haben als Patienten mit weiter verbreiteter Erkrankung³.

Sind Patienten, die sich mit einer einzigen, solitären Metastase präsentieren, tatsächlich jenen mit multiplen Läsionen gleichzusetzen? Man könnte nachdenklich darüber werden, ob die maximale Behandlung der Patienten mittels alleiniger systemischer Therapie mit ADT und Chemotherapie wirklich der optimale Zugang für die Tumorkontrolle ist. Die systemische Therapie kann eventuell versagen, und es lassen sich einige Studien zum potenziellen Nutzen der Therapie des Primärtumors auch im offensichtlich metastasierten Krankheitsstadium finden. Darüber hinaus gewinnt das Thema der Metastasektomie bei anderen Tumorarten, wie dem Nierenzellkarzinom oder dem Kolonkarzinom, zusehends an Bedeutung. Die zytoreduktive Nephrektomie und Metastasektomie bringen hier einen nachgewiesenen Überlebensvorteil.

Pro-Argumente

Der Fall für die Therapie des Primärtumors im metastasierten Krankheitsstadium:

Es gibt momentan eine große Bandbreite an Literatur zum Prostatakarzinom, die sich mit der Behandlung des Primärtumors auch im offensichtlichen Beisein von Metastasen beschäftigt⁴. Es lohnt sich, die Behandlung dieser primären Prostatakarzinome zu untersuchen, denkt man an den hypothetischen Nutzen des Tumor-Debulking, um die Wirksamkeit einer anschließenden systemischen Therapie zu erhöhen und um das Stadium der Kastrationsresistenz hinauszuzögern^{5, 6}. Die Behandlung des Primärtumors kann den Patienten darüber hinaus insofern einen Vorteil bringen, als die weitere Metastasierung des Primärs aufgehoben wird, genauso wie auch die lokal symptomatische Tumorprogression. Frühe retrospektive Studien, die mithilfe der SEER-Datenbank erstellt wurden, haben gezeigt, dass 8.185 Männer mit einem Stadium-IV-Tumor, welche sich entweder einer radikalen Prostatektomie (245 Patienten) oder einer Brachytherapie (129 Patienten) unterzogen haben, günstigere 5-Jahres-, Gesamt- und krankheitsspezifische Überlebensraten hatten im Vergleich zu Patienten ohne



**Dr. Bernhard
Grubmüller**



**Univ.-Prof. Dr.
Shahrokh Shariat**

Universitätsklinik für Urologie,
Medizinische Universität Wien

FOTOS: FELICITAS MATERN

Operation oder Strahlentherapie (7.811 Patienten)⁸.

Obwohl die SEER-Datenbank nur sehr limitierte Informationen über die verwendete systemische Therapie bietet, ist es dennoch überraschend, dass viele Patienten einen so deutlichen Vorteil bei Anwendung der Brachytherapie hatten – eines Verfahrens, das sonst nur Low- und Intermediate-Risk-Tumoren vorbehalten ist. Gleichmaßen zeigte eine andere retrospektive Studie, die von der National Cancer Database abgeleitet wurde und die primäre Strahlentherapie bei metastasierten PC-Patienten untersucht, ein verbessertes Gesamtüberleben⁹. 8,4 % der Patienten, die eine Strahlentherapie in Verbindung mit ADT erhielten, zeigten in einer Propensity-Score-Analyse ein günstigeres medianes Gesamtüberleben im Vergleich zu den Patienten, die ADT alleine bekamen (55 Monate vs. 37 Monate). Das 5-Jahres-Gesamtüberleben fiel ebenfalls zugunsten der primär lokalen Therapie aus (49 % vs. 33 %; $p < 0,001$), was einen weiteren Beweis für den Vorteil der Primärtherapie beim metastasierten Prostatakarzinom darstellt.

Jedoch gehen viele dieser Studien nicht auf die Metastasenlast ein. Hatten die Patienten nur Knochenmetastasen oder lediglich Lymphknotenmetastasen? Gab es nur eine solitäre Metastase oder multiple Metastasen? Demzufolge haben Patienten, die sich überwiegend lymphogen metastasiert präsentieren¹⁰, möglicherweise eine bessere Prognose. In Studien mit kombinierter, multimodaler Therapie hatten Patienten mit einem High-risk-, lymphogen metastasierten Prostatakarzinom dem Anschein nach einen Vorteil von einer adjuvanten Radiotherapie oder einer adjuvant kombinierten Radiohormontherapie^{11–13}.

Der ultimative Weg, um die Frage des Nutzens der Primärtherapie beim hormonsensiblen metastasierten Prostatakarzinom zu beantworten, sind prospektiv randomisierte Studien, und einige dieser Studien sind gerade im Gange.

Zum Beispiel hat die prospektiv randomisierte niederländische HORRAD-Studie, die ADT vs. ADT inklusive externer Strahlentherapie der Prostata beim primär diagnostizierten ossär metastasierten PC vergleicht, gerade ihre Patientenrekrutierung abgeschlossen (ISRCTN06890529). Ebenso hat der H-Arm der STAMPEDE-Studie, Strahlentherapie in Kombination mit ADT bei M+-Patienten, erst kürzlich die Rekrutierung abgeschlossen.

Eigene Studien: Es gibt eine Vielzahl an offenen, fortlaufend rekrutierenden Studien, wie zum Beispiel eine multizentrische prospektiv randomisierten Studie, die die beste systemische Therapie mit der besten systemischen Therapie in Verbindung mit definitiver Therapie vergleicht (NCT02454543, „g-RAMPP“-Studie). Das Ziel der Studie, an der auch unsere Klinik teilnimmt, ist die Untersuchung des Effekts der radikalen Prostatektomie mit extendierter Lymphadenektomie auf das karzinomspezifische Überleben, die Zeit bis zur Kastrationsresistenz, die Zeit bis zur Progression und die Lebensqualität bei Patienten mit beschränkt ossär metastasiertem Prostatakarzinom. Zusätzlich wird der Einfluss von patienten- und krankheitsbezogenen Faktoren auf das klinische Outcome (prognostischer Effekt) und auf die vergleichende Therapie (prädiktiver Effekt) untersucht. Darüber hinaus läuft an unserer Klinik eine prospektive Single-Arm-Studie, welche Patienten einschließt, die bei einem Very-high-risk- und/oder oligometastasierten PC eine radikale Prostatektomie erhalten und keine geeigneten Kandidaten für die g-RAMPP-Studie sind oder an dieser nicht teilnehmen wollen.

Kontra-Argumente

Der Fall gegen die Therapie des Primärtumors im metastasierten Krankheitsstadium: Das lange vertretene Dogma bei der Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms ist, dass die systemi-

sche Therapie der Grundpfeiler der Behandlung bleibt und die Sanierung des primären Tumors in der Prostata weder einen Überlebensvorteil bringt noch ohne Morbidität ist, da es derzeit noch keine etablierten Guidelines gibt, die eine Behandlung des Primärtumors bei Vorhandensein von offensichtlichen Metastasen unterstützen. Historische Gepflogenheiten beinhalteten sogar die Durchführung von Gefrierschnitten von womöglich befallenen Lymphknoten bei der Lymphadenektomie im Rahmen der radikalen Prostatektomie. Waren diese Lymphknoten positiv, lag die Entscheidung zum Abbruch der radikalen Prostatektomie im Ermessen des verantwortlichen Urologen – und diese Option wurde im klinischen Alltag oft gewählt. Genauso wie Urologen bezüglich des Risikos der Überbehandlung von Patienten mit kurablen, früh detektierten Prostatakarzinomen¹⁴ kämpfen und diskutieren, müssen sie sich auch des potenziellen Schadens bewusst sein, der aus der Behandlung des Primärtumors bei offensichtlichen Metastasen resultieren kann. An dieser Stelle sei aber dennoch auch die retrospektive Studie von Heidenreich et al.²⁶ erwähnt, bei der oligometastasierte Patienten mit bekannten Knochenmetastasen eine zytoreduktive radikale Prostatektomie erhielten. Ein vergleichbares Patientenkollektiv mit systemischer Standardtherapie diente als Kontrollgruppe, und es konnte in den beiden Gruppen kein Unterschied bezüglich der Morbidität festgestellt werden.

Parallel zu dieser Fragestellung wurden auch Studien bezüglich des Vorteils der Behandlung des Primärtumors beim metastasierten Mammakarzinom durchgeführt. Obwohl diesbezügliche Daten in frühen retrospektiven Analysen vielversprechend waren, zeigten sich exaktere prospektive Studien zu diesem Thema schlussendlich eher richtungslos¹⁵.

Eine ähnliche Studie bei Prostatakarzinompatienten belebt allerdings die medi-

zinische Forschung und fordert die aktuellen Standards heraus ...

Stellenwert der Metastasektomie

Die Rolle der Metastasektomie oder der zielgerichteten Therapie von Metastasen:

Das Konzept der Metastasektomie kam mit der wichtigen Erkenntnis verschiedener Theorien darüber auf, wie Karzinome metastasieren – ob „angrenzend“ (wie von Halsted postuliert¹⁶) oder als eine „systemische Manifestation der Erkrankung von Anbeginn“ (wie von Fisher vorgeschlagen¹⁷) oder als „Kontinuum“ dazwischen liegend von einem limitierten, trägen Wachstum zu Beginn bis hin zu einem weitgehend metastatischen bzw. systemischen Wachstum zu einem späteren Zeitpunkt¹⁸. Diese Theorien ließen großen Spielraum für verschiedene klinische Konsequenzen bezüglich der Therapie zu. Auf der einen Seite führt eine zielgerichtete Therapie gegen eine oligometastatische Läsion zu einer verminderten Tumorlast und vermutlich zu geringeren Schmerzen, was zu einem verbesserten Überleben beitragen kann¹⁹. Auf der anderen Seite weist die alleinige Entdeckung einer Metastase darauf hin, dass bereits eine systemische Ausbreitung stattgefunden hat und eine lokale Metastasentherapie den natürlichen Verlauf der Erkrankung womöglich nicht mehr verändert²⁰.

Die Metastasektomie wurde bei Prostatakarzinompatienten bisher mit stark variierendem Erfolg durchgeführt. Eine retrospektive Metaanalyse zeigte eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrollraten nach 3 Jahren zwischen 6 und 90 %

sowie Gesamtüberlebensraten zwischen 54 und 92 %²¹. Das Konzept der Metastasektomie oder der Gebrauch von Radiochirurgie scheint bei Patienten mit hauptsächlich ossärer Metastasierung aber durchaus Sinn zu machen, da die Tumorklone die Fähigkeit besitzen, sich von Tochterzellen aus in Metastasen weiterzuverbreiten. Dies wurde in einem schönen Review einer Hopkins-Autopsie-Studie gezeigt²².

Darüber hinaus zeigte ein systematischer Review, der Single-Arm-Studien involviert²³ und eine Analyse der stereotaktischen Radiochirurgie²⁴ zusammenfasst, eine Verbesserung im progressionsfreien Überleben bei gleichzeitig akzeptablem Toxizitätsprofil. Obwohl dieses Konzept vielversprechend klingt und sich diese Methode in vielen anderen Tumorentitäten gut entwickelt, benötigt es jedoch weitere Studien und Daten, um einen wirklichen Vorteil einer aggressiven lokalen Metastasentherapie beim metastasierten Prostatakarzinom sicherzustellen.

Zukünftige Trends beim oligometastasierten Prostatakarzinom

Obwohl viele der Studien und retrospektiven Analysen zur Behandlung des oligometastasierten Prostatakarzinoms sehr provokativ sind und wichtige Fragen in der Gesellschaft aufgefächert haben, ist es dennoch wichtig zu begreifen, dass solche Zugänge vorerst anekdotenhaft bleiben. Aktuelle Guidelines lehnen den Gebrauch der fokalen Radiotherapie zur palliativen Behandlung ab und schließen die Chirurgie in jedem Algorithmus bei der Behandlung von offensichtlich meta-

stasiertem Prostatakarzinom aus. Jedoch sind viele Studien unterwegs, um die besten Zugänge zu solch einer Therapie zu bestimmen²⁵ und um das beste Timing für solche Zugänge zu ermitteln. Sollten wir zum Beispiel die Behandlung des Primärtumors zuerst vornehmen? Oder sollten wir eine lokale Therapie nur Patienten mit obstruktiven Symptomen anbieten, bei denen die herkömmliche systemische Therapie bereits versagt hat? Oder sollten wir mit der systemischen Therapie beginnen, um einen Selektionsprozess vornehmen zu können, sodass Patienten, die früh kastrationsresistent werden, keiner lokalen Therapie unterzogen werden (da diese vermutlich keinen Vorteil mehr bringt)? All diese Fragen können in Zukunft hoffentlich im Zusammenhang mit gut konzipierten, prospektiv randomisierten und von der Fallzahl her aussagekräftigen klinischen Studien beantwortet werden. ■

- 1 Vale CL et al., *Lancet Oncol* 2016; 17:243–56
- 2 Weiner AB et al., *Cancer Prostatic Dis. Epub* 2016 Jul 19
- 3 Singh D et al., *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58:3–10
- 4 Bayne CE et al., *Eur Urol* 2016; 69:775–87
- 5 Qin XJ et al., *Urol Oncol* 2012; 30:145–9
- 6 Heidenreich A et al., *Der Urologe Ausg A* 2015; 54:14–21
- 7 Haffner MC et al., *J Clin Invest* 2013; 123:4918–22
- 8 Culp SH et al., *Eur Urol* 2014; 65:1058–66
- 9 Rusthoven CG, *J Clin Oncol* 2016; 34:2835–42
- 10 Briganti A et al., *Eur Urol* 2009; 55:261–70
- 11 Da Pozzo LF et al., *Eur Urol* 2009; 55:1003–11
- 12 Briganti A et al., *Eur Urol* 2011; 59:832–40
- 13 Abdollah F et al., *J Clin Oncol* 2014; 32:3939–47
- 14 Loeb S et al., *Eur Urol* 2014; 65:1046–55
- 15 Badwe R et al., *Lancet Oncol* 2015; 16:1380–8
- 16 Halsted WS, *Ann Surg* 1907; 46:1–19
- 17 Fisher B, *Cancer Res* 1980; 40:3663–74
- 18 Pienta KJ et al., *Clin Cancer Res* 2013; 19:5849–55
- 19 Weichselbaum RR et al., *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8:378–82
- 20 Tait CR et al., *Breast* 2005; 14:87–93
- 21 Yao HH et al., *Asia Pac J Clin Oncol* 2014; 10:308–21
- 22 Gundem G et al., *Nature* 2015; 520:353–7
- 23 Ost P et al., *Eur Urol* 2015; 67:852–63
- 24 Ost P et al., *Eur Urol* 2016; 69:9–12
- 25 Reyes DK et al., *Oncotarget* 2015; 6:8491–524
- 26 Heidenreich A et al., *Journal of Urology* 2015; 193:832–8