

Update zum Prostatakarzinom

Von Univ.-Prof. Dr. Shahrokh Shariat

Die Prognose des de-novo-metastasierten hormon-sensitiven Prostatakarzinoms (HSPC) ist nach wie vor ungünstig. So liegt das mediane Gesamtüberleben (OS) bei 42 Monaten (*James ND et al., Eur Urol 2015; 67: 1028–38*). Nach median elf Monaten kommt es meist zu einer Progression, wobei Tumore ein kastrationsresistentes Stadium erreichen und Androgenrezeptor (AR)-abhängige und -unabhängige Tumorzellen koexistieren. Um die durch Androgendeprivationstherapie (ADT) herbeigeführte Selektion hin zu AR-unabhängigen Tumorzellen zu verhindern bzw. die Kastrationsresistenz hinauszuzögern besteht die Empfehlung entsprechend aktualisierter Guidelines in einer Kombinationstherapie aus ADT/Docetaxel oder ADT/Abirateron plus Prednison (AAP) (*Mottet N et al., Eur Urol 2017; Epub ahead of print*).

Studienüberblick

Die Zugabe von Docetaxel zu ADT verlängerte signifikant und klinisch relevant das OS gegenüber ADT alleine, so das Ergebnis der Studien CHARTED (57,6 vs. 44 Monate; HR 0,61; $p < 0,001$; *Sweeney C et al., NEJM 2015; 373: 737–46*) und

STAMPEDE (81 vs. 71 Monate; HR 0,78; $p = 0,006$; *James ND et al., Lancet 2016; 387: 1163–77*). Letztere Arbeit schloss neben Patienten mit de-novo-Metastasierung auch jene ohne Fernmetastasen ein. In der GETUG-15-Studie wurde durch die Zugabe von Docetaxel zu ADT zwar eine numerische, aber keine signifikante OS-Verlängerung erreicht (62,1 vs. 48,6 Monate, HR 0,88; $p = 0,3$), was daran liegen könnte, dass 85 Prozent der Patienten im ADT-Arm nach Progression Docetaxel erhielten (*Gravis G et al., Eur Urol 2016; 70(2): 256–62*). Dennoch erzielt die Kombination laut einer großen Metaanalyse mit de-novo-metastasierten Patienten aus den genannten Studien eine absolute Verbesserung der OS-Rate um zehn Prozent nach vier Jahren (*Vale CL et al., Lancet Oncol 2016; 17(2): 243–56*).

Darüber hinaus wurden am diesjährigen ASCO auch für die Kombination von ADT mit AAP praxisverändernde Resultate erzielt. So verlängerte ADT/AAP signifikant das OS beim

Hypofraktionierte Bestrahlung in Guidelines aufgenommen

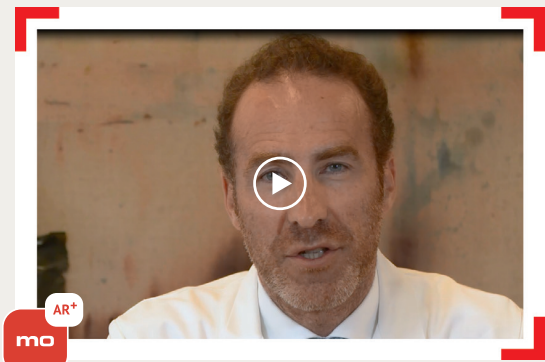
Beim Prostatakarzinom hat die Hypofraktionierung Einzug in die 2017 aktualisierte S3-Leitlinie gefunden: „Eine hypofraktionierte, postoperative Strahlentherapie sollte innerhalb kontrollierter klinischer Studien mit moderner Technik (IMRT und IGRT) vorgenommen werden.“ Das Fraktionierungsschema sollte den Phase-III-Studien entsprechen, die Nichtunterlegenheit in Effektivität und Spättoxizität gezeigt haben.“ Die hypofraktionierte Bestrahlung bringt damit in nur 20 Sitzungen die insgesamt gleiche effektive Dosis auf den Tumor wie die Standardbehandlung von Prostatakarzinomen über einen Zeitraum von zwei Monaten.

Hypofraktionierung bedeutet, dass durch eine Erhöhung der täglichen Bestrahlungsdosis (Einzeldosis von >2 Gray pro Tag) die Behandlungsdauer deutlich verkürzt und damit eine Verbesserung der Lebensqualität erzielt werden kann. Studienergebnisse zeigen, dass die hypofraktionierte Strahlentherapie bei strenger Indikationsstellung eine gleichwertige Alternative zum bewährten Bestrahlungsschema ist.



Prim. Univ.-Doz. Dr. Annemarie Schratler-Sehn (Foto), OÄ Dr. Claudia Steffal
Institut für Radioonkologie
Sozialmedizinisches Zentrum Süd, Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien

Video: State-of-the-art-Therapie des Prostatakarzinoms



Univ.-Prof. Dr. Shahrokh Shariat, Leiter der Universitätsklinik für Urologie, Wien, präsentiert im Video einen Überblick über den aktuellen Therapiestandard beim metastasierten Prostatakarzinom.

So funktioniert es:

1. Laden Sie die neue **medONLINE Augmented Reality App (AR⁺)** für iOS und Android aus dem App Store oder Google Play Store.
Weitere Infos unter: <https://medonline.at/app/>
2. Aktivieren Sie den AR-Scanner
3. Scannen Sie den gekennzeichneten Inhalt
4. Schon können Sie den Inhalt ansehen

Darüber hinaus steht Ihnen mit der App das gesamte Angebot von medonline.at – aktuelle Kongressvideos, laufend neue DFP-Kurse und onkologische Fachartikel – zur Verfügung!

HSPC, wie die Studien LATITUDE (HR 0,62; $p < 0,001$; *Fizza-zi K et al., NEJM 2017; 377: 352–60*) und STAMPEDE (HR 0,63; $p < 0,001$; *James ND et al., NEJM 2017; 377: 338–51*) zeigten. Eine Metaanalyse der Patienten mit de-novo-Metastasierung aus den genannten Studien verzeichnete einen absoluten OS-Vorteil von 14 Prozent nach drei Jahren (*Rydzewska LHM et al., Eur J Cancer 2017; 84: 88–101*).

Beim diesjährigen ESMO wurde schließlich ein Head-to-head-Vergleich von ADT/Docetaxel vs. ADT/AAP bei 566 Patienten innerhalb einer Studie präsentiert, der AAP im Hinblick auf das Therapieversagen-freie und progressionsfreie Überleben favorisiert. Kein klarer Unterschied bestand hingegen für das OS (*Sydes M et al., ESMO 2017; oral presentation*). In Ermangelung eines direkten und im primären Endpunkt untersuchten Vergleichs beider Regime innerhalb einer randomisierten Studie, ist derzeit das Sicherheitsprofil das wichtigste Kriterium in der Wahl der Therapie. Hier zeigen sich charakteristische Unterschiede bei bestimmten Grad-3/4-Toxizitäten: Während febrile Neutropenie (17 vs. 1%) und Neutropenie (13 vs. 1%) unter Docetaxel/ADT vs. AAP/ADT häufiger waren, führte AAP/ADT vs. Docetaxel/ADT häufiger zu kardiovaskulären Nebenwirkungen (9 vs. 3%) und Leberenzymwertanstieg (9 vs. 1%).

Bewertung und Ausblick

Patienten mit metastasiertem HSPC kann derzeit ADT alleine, in Kombination mit Docetaxel oder in Kombination mit AAP angeboten werden. Taxane wirken den Progressionsmechanismen unter ADT entgegen. Die Kombination ADT/Docetaxel ist

daher unabhängig von der AR-Abhängigkeit der Tumorzellen effektiv.

Wirkstoffe wie Abirateron oder Enzalutamid zusätzlich zu ADT erlauben uns, auch Patienten die eine Chemotherapie nicht tolerieren ein sehr effektives Regime in der Erstlinie anzubieten.

Wenn schließlich eine Kastrationsresistenz eintritt, bleiben Tumore vorerst weiterhin androgenabhängig, sodass Abirateron bzw. Enzalutamid sehr gut wirksam sind, falls sie nicht bereits zuvor eingesetzt wurden. Infolgedessen kommt es bei der Mehrzahl der Patienten irgendwann erneut zu einem Therapieversagen, wonach meist ein Switch zu Docetaxel bzw. Cabazitaxel angezeigt ist. Diskutiert werden können zu diesem Zeitpunkt auch Radium-223 oder andere nuklearmedizinische Ansätze.

Offen bleibt die Frage, ob eine sequenzielle Therapie mit unterschiedlichen Wirkmechanismen der richtige Weg ist um der Heterogenität der Erkrankung beizukommen, oder ob eine multi-target-Strategie ab der Erstlinie des de-novo-metastasierten HSPC nicht der bessere Ansatz wäre. Durch eine Upfront-Mehrfach-Kombination von Wirkstoffen mit nicht-überlappenden Resistenzmechanismen könnte möglicherweise der Entwicklung von Resistenzen präventiv und damit effektiver entgegengewirkt werden. <



Univ.-Prof. Dr. Shahrokh Shariat
Universitätsklinik für Urologie
Wien

Nuklearmedizinische Innovationen

Von Dr. Gregor Schweighofer-Zwink und Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Pirich

SIRT bei Leberzellkarzinom

Die Selektive Intraarterielle/interne Radiotherapie (SIRT) mit Yttrium-90-Mikrosphären ist eine seit mehreren Jahren verfügbare Therapieform für primäre, fortgeschrittene hepatozelluläre Karzinome (HCC) und Lebermetastasen neuroendokriner und kolorektaler Karzinome. Bisher publizierte Studien zum Einsatz beim HCC hatten ein offenes Design ohne Kontrollgruppe. 2017 erfolgte die Publikation der randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie SARAH, die die Wirksamkeit und Toxizität der SIRT beim fortgeschrittenen HCC im Vergleich zur Therapie mit Sorafenib untersuchte (*Vilgrain V et al., Lancet 2017; 18 (12): p1624–36*). Von 467 Patienten mit Child-Pugh-Leberfunktion A oder B (< 7), lokal fortgeschrittenem HCC (BCLC Stadium C), neu aufgetretenem HCC, das keiner anderen Behandlungsoption zugeführt werden konnte, oder nach zwei transarteriellen Chemotherapi-



Bei der SIRT werden radioaktive Mikrosphären über einen Katheter in die Leberarterie appliziert.

en progredientem HCC, wurden 222 dem Sorafenib- und 237 dem SIRT-Arm zugeordnet. Es ergaben sich keine Unterschiede im medianen PFS (8 vs. 9,9 Monate). Das Ansprechen der Tumorherde auf die Therapie war auf Basis der RECIST1.1-Kriterien nach SIRT signifikant besser als unter Sorafenib (19 vs. 12%) und auch die Lebensqualität war nach SIRT besser als im Sorafenib-Arm. Die Frequenz folgender Grad-3-Nebenwirkungen war im Sorafenib-Arm signifikant höher: Hand-Fuß-Syndrom, Müdigkeit, Diarrhoe. Das übrige Toxizitätsprofil unterschied sich nicht.

¹⁷⁷Lu-PSMA-617 bei Prostatakarzinom

Das Konzept der Theranostik wird von der Nuklearmedizin zunehmend aufgegriffen. Bei den neuroendokrinen Tumoren findet die tumorspezifische und individualisierte Ausrichtung der nuklearmedizinischen Therapie auf Basis spezifischer Informationen, wie Rezeptorex-