

Bericht vom 1. Symposium der Dt. Arbeitsgruppe des Kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC) vom 6.–7. Dezember 2013 in Düsseldorf

E. Plas

Die **German Working Group on Castration-Resistant Prostate Cancer (GWG-CRPC)** wurde im September 2013 im Rahmen der DGU in Leipzig gegründet. Der Arbeitskreis besteht aus Vertretern deutscher Universitätskliniken, die sich mit der Diagnostik und Therapie des fortgeschrittenen und kastrationsresistenten Prostatakarzinoms befassen.

Zielsetzung des Vereins ist, Wissenschaft und Forschung zur Diagnostik und Therapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms zu fördern. Des Weiteren besteht die Aufgabe darin, innovative und moderne Diagnose- sowie Therapieverfahren im Rahmen von klinischen Studien zu evaluieren und die Ergebnisse der Studien zu publizieren, um eine Verbesserung der aktuellen Situation der Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom zu erreichen. Hierfür werden zu verschiedenen assoziierten Themen zum CRPC Datenbanken erstellt, die von den Kliniken gespeist werden.

Unter der Leitung von Prof. Dr. med. Heidenreich (Urolog. Univ.-Klinik Aachen), PD Dr. med. Bartsch (Urolog. Univ.-Klinik Frankfurt) und Prof. Dr. med. Merseburger (Urolog. Univ.-Klinik Hannover) wurde im Dezember 2013 erstmals von dieser Arbeitsgruppe ein internationales Symposium mit anerkannten Referenten aus den USA, Italien, Schweiz, Belgien, Niederlanden, Frankreich und Deutschland abgehalten. Die Themen umfassten die Molekularbiologie des CRPC, Definition und Diagnose, therapeutische Optionen sowie auch Biomarker und radiologische Verfahren zur Beurteilung der Therapieresponses und abschließend supportive und palliative Behandlungsoptionen.

In der Grundlagendiskussion zum CRPC standen genetische Alterationen im Rahmen des Progresses im Vordergrund. Auftretende Änderungen betreffen Transkriptionssysteme am Androgenrezeptor (AR), Downregulation von DNA-Reparaturmechanismen, Änderungen des Zellwachstums sowie der Differenzierung. Neueste Studien beschäftigen sich mit der Beeinflussung des „Chromatin-remodelling“-Systems und der Androgendeprivationstherapie-bedingten Amplifikation von AR-Mutationen. Das sog. Prostatakarzinom-Progressionsmodell bedeutet, dass sich normales Prostataepithel zur intraepithelialen Neoplasie umwandelt und sich in Folge ein lokal invasives Karzinom entwickelt, das metastasiert und schließlich kastrationsresistent wird. Dies spiegelt sich auch gleichzeitig in einer Zunahme des Gleason-Scores wider. Insbesondere die Mutationen am Androgenrezeptor sind beim CRPC vordringlich und anhand der neuen Therapieoptionen wichtig in der Therapie des CRPC.

90 % der Prostatakarzinome weisen bereits frühzeitig genetische Veränderungen auf, die in weiterer Folge relevant für

die oben genannten Entwicklungen beim CRPC sind. Ein wissenschaftlicher Ausblick wurde dahingehend vorgestellt, dass z. B. Gewebe von Prostatabiopsaten genetisch getestet werden kann und, wie Schlomm et al. berichteten, eine gesteigerte EFGR-Expression mit schlechter Prognose beim PCA assoziiert ist. Daraus ergibt sich, dass die Zukunft wahrscheinlich in der so genannten „liquid biopsy“ liegt. Darunter versteht man die Extraktion zirkulierender Tumorzellen bzw. DNA aus dem Serum, deren genetische Information eingeholt und danach die Therapie entschieden werden könnte. Unter anderem veröffentlichte eine Arbeitsgruppe aus Graz hierzu wichtige neue Erkenntnisse [1]. Auch die Anzahl der zirkulierenden Tumorzellen ist mit einem schlechteren Outcome assoziiert, jedoch nicht mit der Lokalisation von Fernmetastasen, einer bereits erfolgten Chemotherapie mit Docetaxel, dem Gleason-Score und nur schwach mit PSA, alkalischer Phosphatase oder LDH.

Die Identifikation des sog. „lethal clone“ des Prostatakarzinoms gewinnt somit zunehmend an Bedeutung; erst kürzlich konnte eine Arbeitsgruppe aus den USA durch sog. „whole genomic sequencing“ nachweisen, dass nicht die vermutete größte Läsion den letalen PCA-Klon darstellte, sondern dieser sich aus einem kleinen, weniger aggressiven Klon entwickelte. Somit wird gerade unter Berücksichtigung der ev. kommenden fokalen Therapieoptionen diese Fragestellung von großem Interesse sein.

Ein weiterer Schwerpunkt war die Definition des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms. Die „AUA Guideline on Castration-Resistant Prostate Cancer 2013“ hat diese von der Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 übernommen, die das kastrationsresistente Prostatakarzinom durch einen PSA-Anstieg trotz chemischer oder chirurgischer Kastration mit einem Anstieg > 2 ng/ml über dem Nadir bzw. > 25 % des Nadirs definierte. Ein PSA-Anstieg muss zumindest mit einer wiederholten PSA-Testung nach +3 Wochen kontrolliert werden. Des Weiteren wird ein Serum-Testosteronwert < 50 ng/dl sowie der fehlende radiologische Nachweis von Metastasen gefordert. Gerade die Festlegung des Serum-Grenzwertes von Testosteron gewinnt neuerdings wieder an Interesse. Offensichtlich ist es nicht gleichgültig, wie weit das Testosteron durch die Androgendeprivation gesenkt wird; bekanntermaßen senkt die klassische chirurgische Kastration den Serum-Testosteronspiegel < 20 ng/dl ($0,1$ nmol/l). In einer rezenten kanadischen Publikation wurde als „optimaler“ Referenzwert ein Gesamttestosteron < 32 ng/dl festgelegt. Des Weiteren wurde empfohlen, im Rahmen der Nachsorge neben dem PSA auch das Testosteron zu bestimmen [2].

Nicht nur in der Primärtherapie vor Erreichung des CRPC, sondern auch bei der Therapie des CRPC haben die Serum-

Androgene Bedeutung. Lagen Testosteron, Androstendion und Dehydroepiandrosteronsulfat über dem Mittelwert verglichen zur Kontrollgruppe im Rahmen einer Phase-III-Studie zu Abirateronacetat, war das Gesamtüberleben signifikant länger [3]. Jedoch nicht nur an Androgenen wird in Zukunft wissenschaftliches Interesse bestehen, sondern an der gesamten hypophysären – adrenalen – gonadalen Achse. Eine gesteigerte Expression von FSH-Rezeptoren an der Oberfläche von Prostatakarzinomzellen wurde kürzlich nachgewiesen, sowie eine gesteigerte FSH-Rezeptordichte am Tumorrand. In radikalen Prostatektomiepräparaten war bei Kapselinfiltration das FSH höher als bei Patienten ohne Kapselinfiltration.

Ein weiterer Schwerpunkt der Tagung befasste sich mit dem Problem des Metastasennachweises beim CRPC. Als Erstmanifestation treten 80 % der Metastasen im Knochen oder in den Lymphknoten bei diesen Patienten auf. Die Dauer bis zum Auftreten der ersten Knochenmetastasen beträgt im Schnitt 30 Monate. Die wesentlichsten Prädiktoren sind ein PSA > 10 ng/ml sowie eine PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate. Sowohl der Knochenscan als auch das CT haben für die ossäre und lymphonodäre Metastasensuche nur eine geringe Sensitivität sowie Spezifität. Der sog. FDG- (Fluor-Desoxy-Glukose-) PET ist beim PCA nicht indiziert, besser sind die Resultate beim Einsatz von F18-Cholin-PET. Das USPIO-MRT (ultrakleine, superparamagnetische Eisenoxidteilchen als Kontrastmittel) ist derzeit für den klinischen Einsatz nicht zugelassen, die Kombination des MRT mit „diffusion-weighted imaging“ (DWI) hat eine hohe Spezifität von 98 % bei jedoch geringer Sensitivität von nur 19 %. Das Ganzkörper-MRT kann gerade bei diesen Patienten in Zukunft bessere Detektionen bieten. Ein besonderes Problem stellt das oligometastatische CRPC dar, da bis dato nicht klar ist, welche Therapie (Chirurgie, Strahlentherapie, Chemotherapie) am besten einzusetzen ist.

Anhand der bisherigen Datenlage ist aber eindeutig, dass das Überleben umso besser ist, je besser die PSA-Response beim metastasierten CRPC ist. Nomogramme bei diesen Patienten sind derzeit nicht nützlich und werden nicht angewendet. Der Einsatz von Zoledronsäure verzögert die Zeit bis zur ersten ossären Komplikation um ca. 5 Monate, des Weiteren kommt es

mit Denusomab zu einer Verringerung der Knochenkomplikationen um 18 %. Nicht vernachlässigt darf das Risiko der Osteonekrose von 1–2 % (Risikofaktoren: Diabetes, Steroide, Antiangiogenese-Therapie) sowie der Hypokalzämie werden.

Abschließend wurde über die zahlreichen neuen Therapieoptionen von Androgen-reduzierenden Substanzen wie Abirateronacetat und Orteronel sowie auch von Androgenrezeptor-Signalinhibitoren (Enzalutamid, ODM 201), Immuntherapie (Sipuleucel C), neuen Therapeutika (z. B. Ipilimumab, Tasquinimob, Galeteron, VT 464) und Radiopharmaka (α -Emitter Radium 223) diskutiert.

Es zeigte sich im Rahmen dieser 1,5-tägigen Tagung, dass das CRPC in Zukunft für den Urologen noch mehr an Bedeutung gewinnen wird und dass die Vielzahl an Diagnoseverfahren und Therapieoptionen zahlreiche neue Möglichkeiten schaffen wird, die jedoch gerade deshalb gezielt eingesetzt werden sollten.

Literatur:

1. Heitzer E, Ulz P, Belic J, et al. Tumor-associated copy number changes in the circulation of patients with prostate cancer identified through whole-genome sequencing. *Genome Med* 2013; 5: 30.
2. Dason S, Allard CB, Tong J, et al. Defining a new testosterone threshold for medical castration: Results from a prospective cohort series. *Can Urol Assoc J* 2013; 7: E263–267.
3. Ryan CJ, Molina A, Li J, et al. Serum androgens as prognostic biomarkers in castration-resistant prostate cancer: results from an analysis of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2791–8.

Korrespondenzadresse:

*Prim. Univ.-Doz. Dr. Eugen Plas,
FEBU, FECSM
Abteilung für Urologie
Hanusch-Krankenhaus
A-1140 Wien,
Heinrich-Collin-Straße 30
E-Mail: eugen.plas@wgkk.at*



Impressum

Herausgeber/Chefredaktion:

Univ.-Prof. Dr. Franz Fischl
c/o Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Klin. Abt. f. gynäkolog. Endokrinologie
und Sterilitätsbehandlung
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: franz.fischl@meduniwien.ac.at

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen,

Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810
Internet: www.kup.at/urologie

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. Stefanie Bachl

Layout: Krause & Pachernegg GmbH,
Dr. Th. Haunold, H. Manz

Druck: Bernsteiner Print Company GmbH
A-1220 Wien, Rautenweg 10

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4× im Jahr

Abonnement: EUR 36.–/Jahr (im Ausland
zuzüglich Porto- und Versandspesen), Einzel-
heft 10.–

Grundlegende Richtung: Fachzeitschrift zur
Information und Weiterbildung, Veröffentli-
chung von wissenschaftlichen Originalarbeiten
sowie einschlägigen Berichten aus dem In- und
Ausland.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrags
zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom
Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der
weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwe-
cken mithilfe fotomechanischer oder anderer
Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr ent-
haltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen
sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwer-
tung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechts-
gesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen
schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies
gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Be-
arbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmun-
gen und die Einspeicherung und Verarbeitung
in elektronischen Systemen. Auch die Rechte
der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fern-
sehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf
ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Han-
delsnamen, Warenbezeichnungen usw. in
dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne beson-
dere Kennzeichnung nicht zu der Annahme,
dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen-
und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu
betrachten wären und daher von jedermann be-
nutzt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und
Applikationsformen kann vom Verlag keine Ge-
währ übernommen werden. Derartige Angaben
müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall
anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtig-
keit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge
spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Re-
daktion wider. Diese Beiträge fallen somit in
den persönlichen Verantwortungsbereich des
Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine
Haftung für unaufgefordert eingesandte Manus-
kripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Les-
barkeit der Beiträge wird bei Personen bezeich-
nungen in der Regel die männliche Form ver-
wendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und
männliche Personen gemeint.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4:

TRENANTONE® – Zweikammerspritze. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Zweikammerspritze mit 130 mg Pulver und 1 ml Lösungsmittel
enthält: 11,25 mg Leuprorelinacetat, entsprechend 10,72 mg Leuprorelin. Sonstiger Bestandteil: Carmellose-Natrium, 5 mg/Zweikammerspritze. **Sonstige Bestand-
teile:** Pulver: Polymilchsäure, Mannitol. Lösungsmittel: Carmellose-Natrium, Mannitol, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Trenan-
tone wird angewendet bei Erwachsenen. **Bei Männern:** Zur symptomatischen Therapie des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms. **Bei Frauen:**
Mammakarzinom prä- und perimenopausaler Frauen, bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Leuprorelin
oder andere GnRH-Analoga, Polymilchsäure oder einen anderen Bestandteil des Präparates; nachgewiesene Hormonunabhängigkeit des Karzinoms; intraarterielle
Injektion. **Bei Männern:** Nach chirurgischer Kastration bewirkt Trenantone keine weitere Absenkung des Testosteronspiegels. **Bei Frauen:** Schwangerschaft und Still-
zeit. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga, ATC-Code L02AE02. **Abgabe:** NR, Rezept- und apothekenpflichtig. **Zulassungs-
inhaber:** Takeda Pharma Ges.m.b.H., 1120 Wien.

Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwir-
kungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. [0712]

SIXANTONE® – Zweikammerspritze. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Zweikammerspritze mit 352,9 mg Pulver und 1 ml Lösungsmittel
enthält: 30 mg Leuprorelinacetat, entsprechend 28,58 mg Leuprorelin. Sonstiger Bestandteil: Carmellose-Natrium, 5 mg/Zweikammerspritze. **Sonstige Bestand-
teile:** Retardmikrokapseln: Polymilchsäure, D-Mannitol. Suspensionsmittel: D-Mannitol, Carmellose-Natrium, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke, Essigsäu-
re 99 % (zur pH-Wert-Einstellung). **Anwendungsgebiete:** Zur palliativen Therapie des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms. **Gegenanzeigen:**
Überempfindlichkeit gegen Leuprorelin oder andere GnRH-Analoga, Polymilchsäure oder einen der sonstigen Bestandteile; nachgewiesene Hormonunabhängigkeit
des Karzinoms; nach chirurgischer Kastration (Sixantone bewirkt keine weitere Absenkung des Testosteronspiegels); Frauen, Kinder und Jugendliche. **Pharmako-
therapeutische Gruppe:** Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga, ATC-Code L02AE02. **Abgabe:** NR, Rezept- und apothekenpflichtig. **Zulassungsinhaber:** Takeda
Pharma Ges.m.b.H., 1120 Wien.

Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwir-
kungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. [0213]



Ihr Patient muss nicht alt sein,
um ein Prostatakarzinom zu bekommen.
Aber er kann durchaus alt werden.



Effektive Therapie
durch Studien belegt



Innovative Galenik
mit nur 1 ml Flüssigkeit



Fast schmerzfreie Applikation
und gute lokale Verträglichkeit

LEUPRORELIN
Trenantone®
L H R H a 3 Monats - Depot

LEUPRORELIN
Sixantone®
LHRHa 6-Monats-Depot