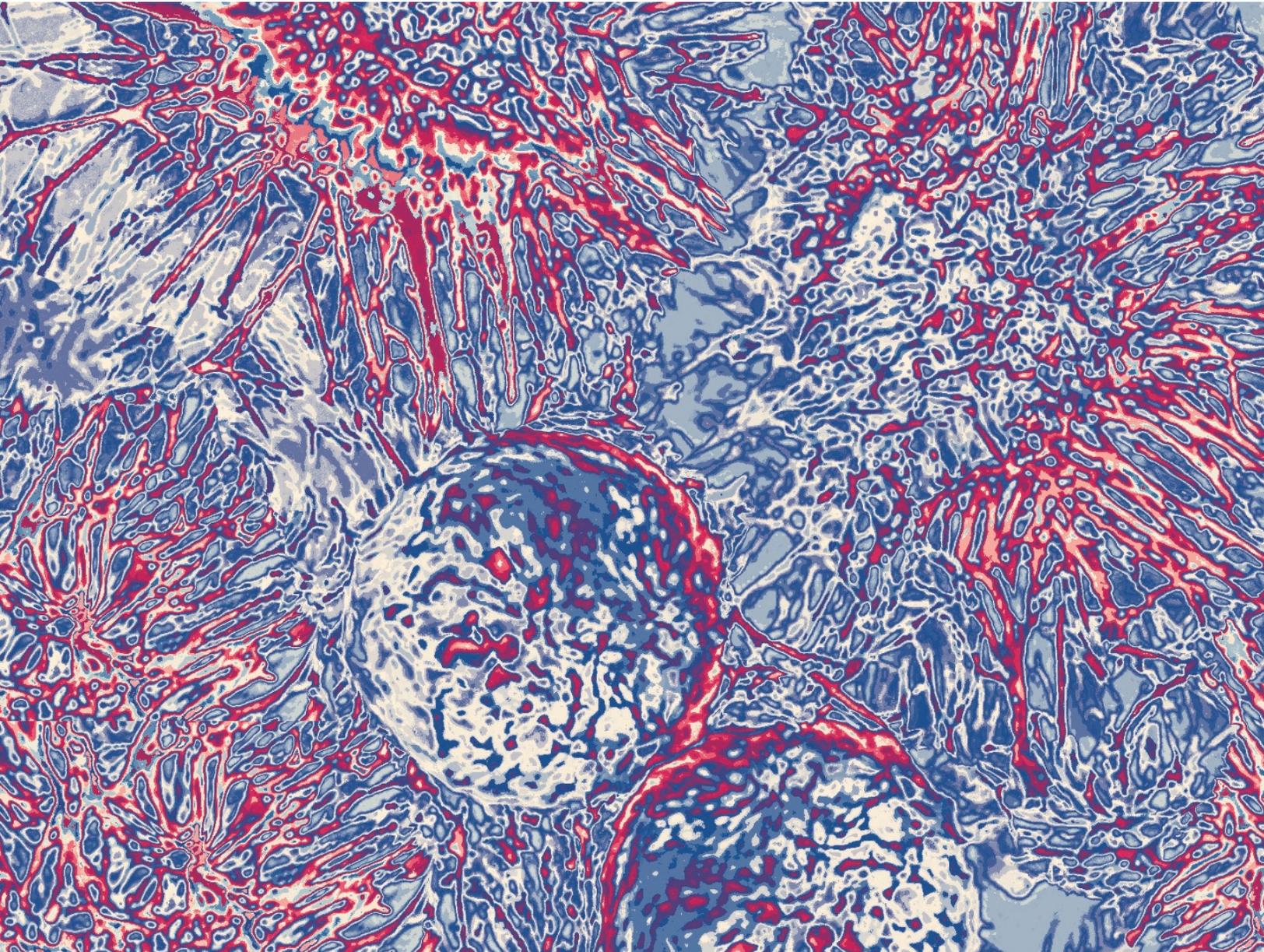


urologen.info

Ausgabe 6 • Dezember 2024 • 22. Jahrgang

www.andrologen.info • www.urologen-infoportal.de



Uro-Onkologie

Neuroendokriner
Prostatakrebs (NEPC)

Andrologie

Testosterontherapie:
Keine Beeinträchtigung
der Koagulation bei
hypogonadalen Männern

Kongressberichte

Urologische Tumoren:
Behandlungsrealität und
Routineversorgung in
Deutschland

URO-ONKOLOGIE

- 184-194 **Prostatakarzinom**
Neuroendokriner Prostatakrebs (NEPC)
 Vermehrt auftretende therapieinduzierte Entität
 Präoperative LUTS und die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach radikaler Prostatektomie
Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs (mCRPC)
 Real-World-Ergebnisse und prädiktive Biomarker für die ¹⁷⁷Lu-PSMA-Liganden-Therapie
 Kardiovaskuläres Risiko bei Anwendung von LHRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten
- 195-197 **Urothelkarzinom**
 Biomarkeranalyse der ctDNA bei Behandlung mit Pembrolizumab
 Überlebensegebnisse von bei Erhalt der Erstlinientherapie nicht für Platin geeigneten Patienten
 Globale Real-World-Erfahrungen mit Pembrolizumab nach platinbasierter Chemotherapie
- 197-198 **Nierenzellkarzinom**
Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom
 Zytoreduktive Nephrektomie: Postoperative Komplikationen nach Erhalt einer systemischen Immuntherapie
Klarzelliges Nierenzellkarzinom
 Klinische, molekulare und prognostische Bedeutung von Mutationen in Genen der DNA-Schadensantwort
Metastasiertes Nierenzellkarzinom (mNZK)
 Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren: Immunbedingte Nebenwirkungen als Prädiktoren für progressionsfreies und Gesamtüberleben
- 199-201 **Berichte vom DGHO 2024**
 - Talazoparib plus Enzalutamid beim dHRR mCRPC
 - CAR-T-Zellen beim rezidierten Hodenkarzinom

ANDROLOGIE

- 202-205 Testosterontherapie
 Keine Beeinträchtigung der Koagulation bei hypogonadalen Männern
 Eine Testosterontherapie, die länger als 60 Monate andauert, verbessert Aging Male Symptome Scores bei Männern mit Altershypogonadismus
 Blutdruckeffekte einer Testosteron-Ausgleichstherapie mit Testosteronundecanoat
- 206-209 **Berichte vom DGU 2024**
 Urologische Tumoren: Behandlungsrealität und Routineversorgung in Deutschland

PHARMAFORUM / Meldungen / Berichte

- 210-215 **Behandlung des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC)**
 Nutzen der frühen Therapieintensivierung bestätigt
Interview mit Frau Dr. Angela Grigelat:
 Guter Start für eine bessere Therapie: Was hilft Männern nach der Krebsdiagnose?
Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)
 Real-World-Daten bestätigen den Therapie-Erfolg mit Apalutamid
 Impressum

Neuroendokriner Prostatakrebs (NEPC)

Vermehrt auftretende therapieinduzierte Entität

Auch eine Vielfalt neuer Behandlungsoptionen konnten dem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakrebs (mCRPC) das Menetekel einer unheilbaren Krankheit nicht nehmen. Überdies führen insbesondere Resistenzmechanismen gegenüber den vielfach eingesetzten Androgenrezeptor (AR)-Signalweg-Inhibitoren dazu, dass es im Endstadium der Krankheit in vermehrtem Maße zur Entwicklung eines therapieinduzierten neuroendokrinen Prostatakarzinoms (t-NEPC) kommt. Dabei bewirken der Wechsel der Abstammungszelllinie (lineage plasticity) und neuroendokrine Differenzierung den Wechsel des Phänotyps vom AR-befeuerten Adenokarzinom zum AR-unabhängigen NEPC. Dieser histologische Subtyp, der unter dem selektiven Druck von länger andauernder gegen den AR gerichteten Therapie hervor geht, gleicht morphologisch dem äußerst selten de novo auftretenden kleinzelligen neuroendokrinen Prostatakrebs. Bei der Therapie-induzierten NEPC-Variante mit zumeist kleinzelliger Histologie (t-SCNC) handelt es sich um eine eigenständige aggressive Untergruppe des mCRPC mit relevant verkürzter Überlebenswahrscheinlichkeit.

Zellulärer Ursprung des t-NEPC

Über die letzten Jahrzehnte haben sich kontroverse Ansichten über den Ursprung des NEPC in wissenschaftlichen Diskursen hingezogen (Wang et al., 2021). Zur Debatte standen im Wesentlichen die neuroendokrine Zellhypothese (1) und die Lineage-Plasticity-Hypothese der Transdifferenzierung von Adenokarzinomzellen (2). Darüber wurde insbesondere anhand eines transgenen Adenokarzinom der Mäuseprostata (TRAMP)-Modells geforscht, das der Pathogenese des Prostatakarzinoms beim Menschen sehr nahekommt (Kido et al., 2019).

Gemäß (1) kann sich neuroendokriner Prostatakrebs (NEPC) nach Onkogenaktivierung aus normal vorkommenden neuroendokrinen Zellen des Prostataepithels durch neoplastische Transformation entwickeln. Anhaltspunkte dafür ließen sich durch Studien mit dem gentechnisch veränderten Mausmodell TRAMP gewinnen (Garabedian et al., 1998). Dabei behielten die Krebszellen bestimmte neuroendokrine Zelleigenschaften inklusive der Expression neuroendokriner Marker wie Chromogranin A, Synaptophysin und Neuron-spezifische Enolase (NSE). Auch die in neuroendokrinen Zellen des Prostataepithels wie auch im NEPC fehlende AR-Expression und PSA-Sekretion wurden zur Unterstützung der Hypothese angeführt (Wang et al., 2021)

Die vorherrschende Hypothese zur Abstammung des t-NEPC ist allerdings (2) der Wechsel von einer determinierten Abstammungslinie in eine andere. Demnach

wird die Transdifferenzierung von Adenokarzinomzellen der Prostata als Resistenzreaktion auf den selektiven Druck einer Blockade der Androgenrezeptor-Signalübertragung favorisiert (Beltran et al., 2014; Tiwari et al., 2020). Dafür sprechen auch experimentelle Befunde von Lotan et al. (2011): Sie ermittelten, dass das ERG-Gen-Rearrangement in kleinzelligen Prostatakarzinomen und in Adenokarzinomen mit vergleichbarer Rate auftritt und in simultanen azinären und kleinzelligen Tumoren üblicherweise übereinstimmt. Auch Berichte zur Verfolgung der Abstammungslinie «lineage tracing» in vivo am genmanipulierten Mausmodell und klinischen Daten lieferten den direkten genetischen Nachweis, dass fokale und erweiterte neuroendokrine Regionen durch Transdifferenzierung von luminalen Adenokarzinomzellen entstehen (Zou et al., 2017). Andererseits weisen die Autoren darauf hin, dass keine Lineage-Tracing-Studie zur Testung, ob NEPC aus Basalzellen ohne Transdifferenzierung entstehen können, durchgeführt worden ist.

Der Wechsel von einer determinierten Abstammungslinie in eine andere ist auch von Nöten, sollten Basal- und oder Luminalzellen in die Entwicklung von NEPC involviert sein. Denn zuletzt haben Lee DK et al. (2019) berichtet, dass Basalzellen in der Prostata-Tumorgenese neuroendokrine Zellen unter Umgehung des luminalen Stadiums unmittelbar hervorbringen können. Ferner deuteten Untersuchungen von Lee JK et al. (2016) darauf hin, dass sich sowohl das NEPC als auch das Adenokarzinom der Prostata von einem einzelnen Tumorzellklon mit deregulierter Expression

von *MYCN* in Kombination mit myristoyliertem AKT1 von einer Epithelzelle der Prostata ableiten. Des Weiteren führten Kwon et al. (2020) den Nachweis, dass die luminalen Epithelzellen der normalen Prostata als Ursprungszelle für De-novo-NEPC in Frage kommt.

Rolle der Sphingosinkinase 1 bei der Progression des CRPC zum NEPC

Eine Überexpression der bioaktiven Lipidkinase Sphingosinkinase 1 (SphK1) im Prostatakrebs ist mit dem Tumorstadium und einem verkürzten Gesamtüberleben korreliert. Durch das Lipopolysaccharid wird die Invasivität von Prostatakrebszellen und die Metastasierung über die Aktivierung der SphK1-Kaskade unterstützt Lee et al. (2019).

Zum Verständnis der molekularen Grundlagen, die das CRPC zur Entstehung des neuroendokrinen Tumortyps veranlassen, unternahmen Lee et al. (2022) bioinformatische Analysen zur Bestimmung der klinischen Rolle der SphK1 bei der Progression des CRPC. Danach besteht zwischen SphK1, dem Androgenrezeptor und REST ein reziprokes Regelnetzwerk zur Steuerung der neuroendokrinen Differenzierung. Die reziproke Regulierung zwischen SphK1 und REST steht in Übereinstimmung mit klinischen Beobachtungen. Das wird in der bedeutsamen Korrelation zwischen einem Prostatakarzinom mit *Shpk1hoch/RESTniedrig* und einer ungünstigen Gesamtüberlebenseaussicht der Patienten deutlich (Abb. 1).

Resistenz gegenüber Inhibitoren des Androgenrezeptor-Signalwegs

Wachstum und Überleben des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms lassen sich mit gegen den Androgenrezeptor (AR)-Signalweg gerichteten Medikamenten (Abirateron, Enzalutamid, Darolutamid, Apalutamid) in Kombination mit der Standardandrogen-deprivationstherapie generell nur zeitlich begrenzt unterbinden. Dann führt primäre oder erworbene Resistenz gegenüber der Therapie mit diesen neuen Hormontherapien (NHT) üblicherweise wieder zum Auftreten der Krankheit und zur Progression. Dabei kann NHT-Resistenz anhand von (AR)-abhängigen und AR-unabhängigen Mechanismen herbeigeführt werden (Blatt & Raj, 2019). Erstere umfassen die AKR1C3 vermittelte Enzalutamid Resistenz (Liu et al., 2015), die AR-Amplifikation (Young et al., 2022), AR-Mutanten, AR-Varianten wie insbeson-

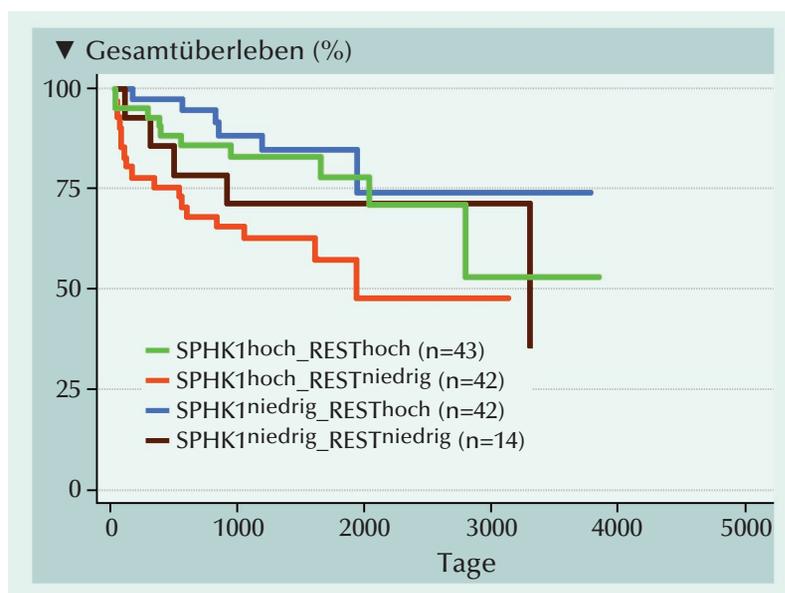


Abb. 1: Rolle von SphK1 bei der Prostatakrebs-Progression. Klinischer Zusammenhang von SphK1 und REST mit dem Gesamtüberleben von Prostatakrebspatienten (Lee et al., 2022).

dere AR-V7 (Antonarakis et al., 2014; Bubley et al., 2017) und AR-Koregulatoren (Daniels et al., 2014).

Vom AR unabhängig ist dagegen die Überexpression des Glukokortikoidrezeptors, durch die die Notwendigkeit der AR-Funktion umgangen wird (Arora et al., 2013). Ferner entziehen sich Prostatakrebszellen durch die epithelial-mesenchymale Transition (EMT) den AR-vermittelten Wachstumsimpulsen (Ware et al., 2016; Jindal et al., 2023; Dicken et al., 2018).

Wechsel der Abstammungszelllinie (lineage plasticity)

Der Wechsel des Phänotyps vom Adenokarzinom der Prostata zum therapieinduzierten kleinzelligen neuroendokrinen Prostatakarzinom (t-SCNC) ist ein weithin anerkannter Mechanismus der Resistenzentwicklung gegenüber einer gegen den Androgenrezeptor gerichteten Therapie (de Kouchkovsky et al., 2021). Vom PCa wird den gegen den AR gerichteten Therapien zumeist mit dem Aufrechterhalten und dem Verstärken des AR-Signalwegs entgegengewirkt. Doch eine Untergruppe Prostatakrebszellen kann sich dem Druck der Therapie entziehen. Als differenzierte Androgenrezeptor (AR)-aktive Tumorzelle mit sekretorischen luminalen Zellmerkmalen, sie ihren Phänotyp, der zum Verlust AR/luminaler Zellmerkmale und der Annahme neu-

roendokriner Eigenschaften führt (Davies et al., 2018; Beltran & Demichelis, 2021). Das kann morphologische Veränderungen wie auch die Expression neuroendokriner Transkriptionsfaktoren und sekretorische Proteine einbeziehen, die auf differenzierte neuroendokrine Zellarten hindeuten (Beltran et al., 2019; Arman & Nelson, 2022).

Auch wenn potente, gegen den Androgenrezeptor gerichtete Therapien das Überleben der Patienten mit mCRPC deutlich verlängert haben, wird immer deutlicher, dass mCRPC bei verlängerter Therapie mit Abirateron und Enzalutamid durch Dedifferenzierung und den Wechsel der Abstammungszelllinie in aggressivere klinische Phänotypen wechseln können (Roubaud et al., 2017; Beltran & Demichelis, 2021; Kaarijärvi et al., 2024).

Bei Prostatakrebs kann die Abwandlung der Abstammungszelllinie entweder in Form der behandlungsinduzierten Annahme eines neuroendokrinen Phänotyps oder in Form der behandlungsinduzierten epithelial-mesenchymalen Transition auftreten. In jedem Fall wird von einem gemeinsamen, der der Krise vorausgehenden Fixpunkt, dem Verlust der Expression und/oder Aktivität des AR-Signalwegs ausgegangen (Roubaud et al., 2017).

In die Lineage Plasticity einbezogene genetische Mutationen (Verlust von PTEN, TP53 und RB1 wie auch MYCN-Amplifizierung) reichen allein nicht aus, um die Transdifferenzierung vom Adenokarzinom zum NEPC zu induzieren. Stattdessen weisen Anhaltspunkte vermehrt auf ein aberrantes Epigenom als Haupttriebkraft der Transdifferenzierung hin (Imamura et al., 2023).

Als ein molekularer Mechanismus bei der Entwicklung des t-NEPC spielt der Verlust von EHF (ETS homologer Faktor) eine entscheidende Rolle. Durch EHF werden normale Prostataepithelzellen oder Prostatakrebszellen in einer höchst differenzierten Verfassung mit luminaler Abstammung zurückgehalten. Unter Hormontherapie vermindert sich die Expression des EHF-Gens. Der Verlust des EHF trägt letztendlich zur Resistenz gegenüber Androgenrezeptor-Signalweginhibitoren und der Entwicklung eines t-NEPC bei. Die Zellen werden durch den Verlust von EHF mit stammzellartigen Eigenschaften ausgestattet (Long et al., 2021).

Als eine Triebfeder der Transdifferenzierung vom mCRPC zum t-NEPC wurde der Membranrezeptor Neurokinin-1 (NK1R; auch als Tachykinin-Rezeptor 1 bekannt) erkannt. Zur Auslösung der NK1R-Expression in Prostatakrebszellen tragen Antiandrogene Therapien bei. Anhand von Funktionstests wird ersichtlich, dass durch Aktivierung der NK1R die neuroendokrine Transdifferenzierung, die Zellproliferation, die Invasion und die Enzalutamid-Resistenz in Prostatakrebszellen gefördert wird (Zhang et al., 2023).

Rolle des Wnt-Signalwegs

Beim Wechsel zur neuroendokrinen Differenzierung kommt sowohl dem kanonischen Wnt-Signalweg (β -Catenin-Signalweg) als auch dem nicht-kanonischen Wnt-Signalweg eine zentrale Rolle zu (Unno et al., 2021; Xie et al., 2022). Die Wnt-Signalübertragung hat auf beiden Wegen Downstream-Effekte auf die Prostatakrebs-Progressionsaktivität. Unter dem selektiven Druck eines Androgen-Signalweg-Inhibitors wie Enzalutamid kommt dem Protein wntless Homolog (WLS) als Mediator der Wnt-Sekretion eine treibende Kraft bei der Entwicklung und Progression von NEPC zu (Bland et al., 2021). Bei Patienten mit einer somatischen, den Wnt-Signalweg aktivierenden Mutation ermittelten Velho et al. (2020) unter der Erstlinienbehandlung mit Abirateron/Enzalutamid eine signifikant kürzere mediane Zeit bis zur PSA-Progression und es resultierte eine verkürzte Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit. Ferner wurde gezeigt, dass beide Wnt-Signalwege in die Resistenzentwicklung gegenüber Androgenrezeptor-Signalweginhibitoren involviert sind (Lombard et al., 2019).

Rolle des RNA-Spleißfaktors SRRM4

Beim Prostatakarzinom wird alternatives Spleißen sowohl für Behandlungsresistenz als auch für die Aggressivität des Tumors verantwortlich gemacht (Zhang et al., 2020). Hierzu bestimmten Li et al., (2017a; b) eine für neuroendokrinen Prostatakrebs (NEPC)-spezifische RNA-Spleiß-Signatur, die hauptsächlich durch die Serin/Arginin Repetitive Matrix 4 (SRRM4) kontrolliert wird. Dabei handelt es sich um den bestimmenden Faktor für die Entstehung von CRPC und NEPC, den zwei hauptsächlichen Endstadien der Krankheit (Rawat & Heemers, 2024). Alternatives Spleißen ist ein Prozess bei dem die abweichende Verwendung oder besondere Kombination von Exons und Introns eines einzelnen Gens zu verschiedenartigen reifen Boten-RNA und der Bildung verschiedenartiger Proteinprodukte führen kann, deren zelluläre Funktionen deutlich verändert sind.

Die Umwandlung von Adenokarzinom-Zellen der Prostata in neuroendokrine Prostatakrebszellen erfolgt über einen direkten Transdifferenzierungsprozess mit Hilfe des RNA-Spleißfaktors SRRM4 (Lee et al., 2018a). In diesen Mechanismus ist mit SOX2 ein maßgeblicher Regulator der Dedifferenzierung und linienspezifischen neuronalen Vorbestimmung eingebunden. Dem Wechsel der Abstammungszelllinie (lineage plasticity) liegt

primär ein Gen-Netzwerk für zelluläre Pluripotenz zugrunde (Lee et al., 2018b)

Zu den Hauptzielen von SRRM4 gehört REST (RE1-silencing transcription factor), ein negativer Regulator der Neurogenese (Li et al. 2017a). Im Prostatakarzinom wird alternatives Spleißen von REST in REST4, einer trunktierten Form von REST, durch die Spleißosom-Komponente SRRM4 vermittelt und die neuroendokrine Differenzierung der CRPC-Zellen zur Entwicklung von t-NEPC gefördert (Li et al., 2017a; Lee et al., 2018b). Dabei ist der Verlust von REST oder der REST-Repressoraktivität aufgrund alternativen Spleißens durch SRRM4 der entscheidende Mechanismus im Entwicklungsgang vom Adenokarzinom im hormonsensitiven Stadium zu einem kastrationsresistenten neuroendokrinen Phänotyp (Zhang et al., 2015).

Prädestination von CRPC zu neuroendokriner Transdifferenzierung

Einige Adenokarzinome der Prostata scheinen aufgrund ihres molekularen Profils dafür prädisponiert zu sein, sich der Transdifferenzierung in den neuroendokrinen Phänotyp zu unterziehen. Ostano et al. (2020) identifizierten anhand von Genexpressionsanalysen eine Signatur der Genexpression, mit der sich die neuroendokrine Transformation eines Adeno-CRPC vorhersagen lässt. Für die Profiling-Analysen verwendeten sie frisch eingefrorene Gewebeproben aus lokalisiertem Prostatakrebs, die von einer Kohorte Patienten mit mehr als 10 Jahren Follow-up stammten. Die Subgruppe der PCa mit dem höchsten Gehalt an Chromogranin A und dem ungünstigsten klinischen Ergebnis und/oder perineuronaler Invasion wiesen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung die Überexpression eines neuroendokrinen Fingerabdrucks auf. Letztlich bildeten die Autoren durch Kombinieren der Expression von acht Transkripten aus ihrer und zwei unabhängigen Studien einen Score und verifizierten diesen zur Prädiktion der NEPC-Transdifferenzierung anhand von zwei aus der Literatur zugänglichen Kohorten (Ostano et al., 2020).

Diagnose des t-NEPC

Häufig wird bei mCRPC-Patienten unter langanhaltender Hormontherapie der Wechsel der Abstammungszelllinie vom Adenokarzinom zum neuroendokrinen

Karzinom nicht erkannt. Denn diesbezüglich besteht kein einheitlicher Konsens über die Definition der Histologie oder die Expression von Biomarkern, und verfügbare Marker sind nicht hinreichend spezifisch (Zhu et al, 2021). Zudem ist die Tendenz gering, bei Patienten mit metastasiertem Prostatakrebs Läsionen zu biopsieren und eine histologische Diagnose vorzunehmen. Insofern bleibt das t-NEPC insgesamt unterdiagnostiziert (Clermont et al. 2019)

Das Fortschreiten zum Therapie-verursachten kleinzelligen neuroendokrinen Prostatakarzinomen geht mit der Anhäufung genetischer und epigenetischer Veränderungen einher, die die therapeutische Intervention mit der Zeit immer schwieriger machen. Daher wird es vielfach versäumt, rechtzeitig zu einer effektiveren, potenziell lebensverlängernden Behandlung zu wechseln. Das hebt die bedeutsame Rolle eines Biomarkers hervor, mit dem sich in AR-PSA-sensitiven Subpopulationen die frühesten Stadien einer Konversion der Abstammung „lineage conversion“ identifizieren lassen.

In letzter Zeit hat das Forschen nach möglichst nicht-invasiven Methoden zum Erkennen der Entwicklung vom mCRPC zum NEPC zu einigen interessanten Ansätzen geführt: So haben Analysen von Sandhu et al. (2022) erkennen lassen, dass sich intrazelluläre, transkriptionelle Veränderungen bereits früh in der Aktivität der sezernierten neuronenspezifischen Enolase (NSE) widerspiegeln. Die NSE könnte im Zusammenhang mit PSA eine klinisch verwertbare Bemessungsgrundlage für die Transdifferenzierung der Abstammungszelllinie darstellen.

Ferner konnten Bhagirath et al. (2021) nachweisen, dass die Initiation des t-NEPC bei fortgeschrittenem Prostatakrebs mit bedeutsamen Alterationen der miRNA und der Proteinfracht in extrazellulären Vesikeln im Zusammenhang steht. In letzteren wurde mittels Massenspektrometrie Thrombospondin 1 (TSP1) als ein spezifischer Biomarker zur Verifizierung der neuroendokrinen Differenzierung identifiziert. Insofern wird angeregt, zur Detektion eines t-NEPC als nicht-invasive Maßnahme einen miRNA-Panel und TSP1 bei Patienten mit fortgeschrittenem CRPC heranzuziehen.

mCRPC-Phänotypen als Abbild des Krankheitskontinuums

Bei der Transdifferenzierung eines Adenokarzinoms der Prostata zum (kleinzelligen) NEPC kumulieren genetische und epigenetische Veränderungen, die zu-

nehmend eine angepasste therapeutische Intervention bedingen. Insofern sind Biomarker gefragt, mit denen sich Tumorzellen erkennen lassen, bei denen die Umwandlung der Abstammungszelllinie noch nicht vollständig vollzogen ist. Solche Zellen sind wahrscheinlich durch ihre AR-Expression, die aufrechterhaltene Expression von Markern der epithelialen Differenzierung und der Transkriptionsaktivierung früher neuroendokriner Signaturen wie der Neuronenspezifischen Enolase (NSE) gekennzeichnet. Die NSE stellt in Verbindung mit dem PSA einen klinisch praktikablen Messwert für die Transformation der Abstammungszelllinie dar (Sandhu et al., 2022).

Zur phänotypischen Charakterisierung des mCRPC im Endstadium unternahm Labrecque et al., (2019) anhand von CRPC-Metastasen eine tiefe Kategorisierung von Phänotypen anhand der Transkriptionsaktivität AR-regulierter und neuroendokrin assoziierter Gene. Von Interesse waren die REST-reprimierten Gene (z.B. Chromogranin A, Synaptophysin, SRRM4) und die, die neuroendokrine Differenzierung regulierenden Transkriptionsfaktoren (z.B. SOX2, BRN2). Analysiert wurden 98 Metastasenproben, die bei schnellen Autopsien von 55 Patienten erhalten worden waren. Auf Basis der dabei gewonnenen Daten, einem von Patienten stammenden Xenotransplantat-Modell und Zelllinien wurden fünf mCRPC-Phänotypen unterschieden:

- ARPC (AR⁺/NE⁻); Prostatakarzinome mit hoher AR-Expression,
- ARLPC (AR^{niedrig}/NE⁻); Prostatakarzinom mit niedriger AR-Expression,
- AMPC (AR⁺/NE⁺); amphikrine Tumore, die AR und NE koexprimieren,
- DNPC (AR⁻/NE⁻); das weder AR- noch NE-Gene exprimierende doppelt negative Prostatakarzinom und
- SCNPC (AR⁻/NE⁺); kleinzellige oder NE-exprimierende Prostatakarzinome ohne AR-Aktivität.

Zudem zeigte sich bei einer Untergruppe von Tumoren mit DNPC-Phänotyp eine plattenepitheliale Differenzierung (Labrecque et al., 2019). In Nadelbiopsien erwies sich ein solcher metastasierter Tumor mit plattenepitheliale Phänotyp als Zytokeratin-5/6-positiv und Chromogranin A-, Synaptophysin- und AR-negativ (Sawazaki et al., 2021).

Anhand der Tumorproben von 210 Patienten analysierten auch Lundberg et al. (2021) die fünf durch den AR und neuroendokrine (NE) Marker gekennzeichneten Subtypen des mCRPC (Adenokarzinom (AR⁺/NE⁻), doppelt positiv (AR⁺/NE⁺), AR niedrig (ARL/NE⁻), neuroendokrin (AR⁻/NE⁺) und doppelt negativ (AR⁻/NE⁻)). Kaplan-Meier-Kurven der klinischen Ergebnisse lassen erkennen, dass AR⁻/NE⁻-Tumore die

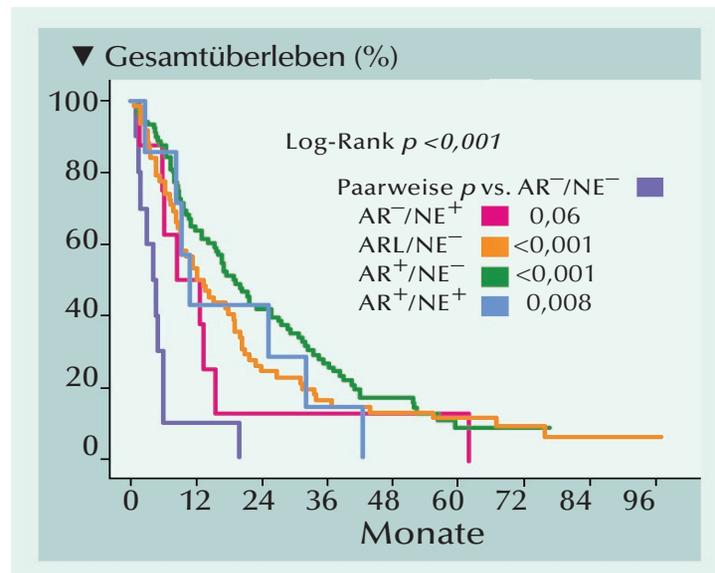


Abb. 2: Kaplan-Meier-Kurven stellen das klinische Ergebnis von Patienten in der Kohorte des West Coast Prostate Cancer Dream Team dar. Paarweiser Test zwischen AR/NE und den anderen Subtypen (Lundberg et al., 2023).

ungünstigsten Überlebensergebnisse dieser Subtypen haben (Abb. 2), und im Vergleich mit dem AR⁻/NE⁻-Subtyp ausgeprägte genomische und epigenomische Veränderungen bergen (Lundberg et al., 2021).

Von Su et al. (2022) wurden der AR-Status und die AR-Signalwirkung bei neuroendokriner Differenzierung mittels Immunfärbung wie auch Bulk- und Einzelzelltranskriptomen charakterisiert. In allen bei der Bulk-RNA-Sequenzierungen gewonnenen Datensätzen wurden Prostatakrebs-Proben mit gleichzeitig hohen AR- und NE-Signatur-Scores vorgefunden. Ferner zeigte es sich, dass amphikriner Prostatakrebs vom Phänotyp AR^{hoch}/NE^{hoch} hauptsächlich CRPC in einem minder neuroendokrin transdifferenziertem Stadium betrifft. Daraus wurde geschlossen, dass der AR in solchen „Doppelhoch-Zellen“ sein Androgenansprechen und einen Antiapoptoseeffekt weiterhin ausübt. Bei der hochgradigen AR-Signalwirkung in einem minder neuroendokrin differenzierten Stadium sind nur eine hohe NE-Signalwirkung, aber noch keine pathologischen neuroendokrinen Eigenschaften nachzuweisen. Da jedoch eine Überlappung zwischen dem AR- und der neuroendokrinen Ausprägung besteht, würden sie in einem höher differenzierten Stadium separate Wege gehen (Su et al., 2022).

jfs ◀

(Wird fortgesetzt)

Literatur:

- Arman T, Nelson PS, 2022.** Endocrine and paracrine characteristics of neuroendocrine prostate cancer. *Front Endocrinol* 13:1012005.
- Antonarakis ES, Lu C, Wang H, et al. 2014.** AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 371:1028–1038.
- Arora VK, Schenkein E, Murali R, et al. 2013.** Glucocorticoid receptor confers resistance to antiandrogens by bypassing androgen receptor blockade. *Cell* 155:1309–1322.
- Beltran H, Tomlins S, Aparicio A, et al. 2014.** Aggressive variants of castration resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 20: 2846–2850.
- Beltran H, Demichelis F, 2021.** Therapy considerations in neuroendocrine prostate cancer: what next? *Endocr Relat Cancer* 28:T67–T78.
- Beltran H, Hruszkewycz A, Scher HI, et al. 2019.** The role of lineage plasticity in prostate cancer therapy resistance. *Clin Cancer Res* 25:6916–6924.
- Bhagirath D, Liston M, Akoto T, et al. 2021.** Novel, non-invasive markers for detecting therapy induced neuroendocrine differentiation in castration-resistant prostate cancer patients. *Sci Rep* 11:8279.
- Bland T, Wang J, Yin L, et al. 2021.** WLS-Wnt signaling promotes neuroendocrine prostate cancer. *iScience* 24:101970.
- Blatt B E, Raj GV, 2019.** Molecular mechanisms of enzalutamide resistance in prostate cancer. *Cancer Drug Resis* 2:189–197.
- Bubley JG, Balk SP, 2017.** Association between androgen receptor splice variants and prostate cancer resistance to abiraterone and enzalutamide. *J Clin Oncol* 35:2103–2105.
- Clermont P-L, Ci X, Pandha H, et al. 2019.** Treatment-emergent neuroendocrine prostate cancer: molecularly driven clinical guidelines. *Int J Endo Oncol* 6, IJE20.
- Daniels G, Li Y, Gellert LL, et al. 2014.** TBLR1 as an androgen receptor coactivator (AR) selectively activates AR target genes to inhibit prostate cancer growth. *Endocr Relat Cancer* 21:127–142.
- Davies AH, Beltran H, Zoubeidi A, 2018.** Cellular plasticity and the neuroendocrine phenotype in prostate cancer. *Nat Rev Urol* 15: 271–286.
- de Kouchkovsky I, Quigley DA, Small EJ, Aggarwal R, 2021.** Genomic characterization of treatment-associated small cell neuroendocrine carcinoma of the prostate. *J Transl Genet Genom* 5:265–277.
- Dicken H, Hensley PJ, Kyprianou N, 2019.** Prostate tumor neuroendocrine differentiation via EMT: The road less traveled. *Asian J Urol* 6:82–90.
- Garabedian EM, Humphrey PA, Gordon JI, 1998.** A transgenic mouse model of metastatic prostate cancer originating from neuroendocrine cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:15382–15387.
- Imamura J, Ganguly S, Muskara A, et al. 2023.** Lineage plasticity and treatment resistance in prostate cancer: the intersection of genetics, epigenetics, and evolution. *Front Endocrinol (Lausanne)* 14: 1191311.
- Jindal R, Nanda A, Pillai M, et al. 2023.** Emergent dynamics of underlying regulatory network links EMT and androgen receptor-dependent resistance in prostate cancer. *Comput Struct Biotechnol J* 8:21:1498–1509.
- Kaarjärvi R, Kaljunen H, Nappi L, et al. 2024.** DPYSL5 is highly expressed in treatment-induced neuroendocrine prostate cancer and promotes lineage plasticity via EZH2/PRC2. *Comm Biol* 7: 108.
- Kido LA, de Almeida Lamas C, Maróstica MR, Cagnon VHA, 2019.** Transgenic Adenocarcinoma of the Mouse Prostate (TRAMP) model: A good alternative to study PCa progression and chemoprevention approaches. *Life Sci* 217:141–147.
- Lee D-K, Liu Y, Liao L, et al. 2019.** Neuroendocrine prostate carcinoma cells originate from the p63-expressing basal cells but not the pre-existing adenocarcinoma cells in mice. *Cell Res* 29:420–422.
- Lee JK, Phillips JW, Smith BA, et al. 2016.** N-Myc drives neuroendocrine prostate cancer initiated from human prostate epithelial cells. *Cancer Cell* 29:536–547.
- Lee AR, Che N, Lovnicki JM, Dong X, 2018a.** Development of Neuroendocrine Prostate Cancers by the Ser/Arg Repetitive Matrix 4-Mediated RNA Splicing Network. *Front Oncol* 8: 93.
- Lee AR, Gan Y, Tang Y, Dong X, 2018b.** A novel mechanism of SRRM4 in promoting neuroendocrine prostate cancer development via a pluripotency gene network. *EBioMedicine* 35:167–177.
- Lee CF, Dang A, Hernandez E, et al. 2019.** Activation of sphingosine kinase by lipopolysaccharide promotes prostate cancer cell invasion and metastasis via SphK1/S1PR4/matrilptase. *Oncogene* 38:5580–5598.
- Lee CF, Chen YA, Hernandez E, et al. 2022.** The central role of Sphingosine kinase 1 in the development of neuroendocrine prostate cancer (NEPC): A new targeted therapy of NEPC. *Clin Transl Med* 12:e695.
- Li Y, Donmez N, Sahinalp C, et al. 2017a.** SRRM4 drives neuroendocrine transdifferentiation of prostate adenocarcinoma under androgen receptor pathway inhibition. *Eur Urol* 71:68–78.
- Li Y, Chen R, Bowden M, et al. 2017b.** Establishment of a neuroendocrine prostate cancer model driven by the RNA splicing factor SRRM4. *Oncotarget* 8:66878–66888.
- Liu C, Lou W, Zhu Y, et al. 2015.** Intracrine androgens and AKR1C3 activation confer resistance to enzalutamide in prostate cancer. *Cancer Res* 75:1413–1422.
- Lombard AP, Liu C, Armstrong CM, et al. 2019.** Wntless promotes cellular viability and resistance to enzalutamide in castration-resistant prostate cancer cells. *Am J Clin Exp Urol* 7:203–214.
- Long Z, Deng L, Li C, et al. 2021.** Loss of EHF facilitates the development of treatment-induced neuroendocrine prostate cancer. *Cell Death Dis* 12:46.
- Lundberg A, Zhang M, Aggarwal R, et al. 2023.** The genomic and epigenomic landscape of double-negative metastatic prostate cancer. *Cancer Res* 83:2763–2774.
- Kwon O-J, Zhang L, Jia D, et al. 2020.** De novo induction of lineage plasticity from human prostate luminal epithelial cells by activated AKT1 and c-Myc. *Oncogene* 39:7142–7151.
- Lotan TL, Gupta NS, Wang W, et al. 2011.** ERG gene rearrangements are common in prostatic small cell carcinomas. *Mod Pathol* 24 820–828.
- Ostano P, Mello-Grand M, Sesia D, et al. 2020.** Gene expression signature predictive of neuroendocrine transformation in prostate adenocarcinoma. *Int J Mol Sci* 21, 1078.
- Rawat C, Heemers HV, 2024.** Alternative splicing in prostate cancer progression and therapeutic resistance. *Oncogene* 43:1655–1668.
- Roubaud G, Liaw BC, Oh WK, Mulholland DJ, 2017.** Strategies to avoid treatment-induced lineage crisis in advanced prostate cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 14:269–283.
- Sandhu HA, Portman KL, Zhou X, et al. 2022.** Dynamic plasticity of prostate cancer intermediate cells during androgen receptor-targeted therapy. *Cell Rep* 40, 111123.
- Sawazaki H, Asano A, Kitamura Y, et al. 2021.** Androgen receptor-neuroendocrine double-negative tumor with squamous differentiation arising from treatment-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer. *IJU Case Rep* 4:417–420.
- Su R, Chen L, Jiang Z, et al. 2022.** Comprehensive analysis of androgen receptor status in prostate cancer with neuroendocrine differentiation. *Front Oncol* 12:955166.
- Tiwari R, Manzar N, Ateeq B, 2020.** Dynamics of cellular plasticity in prostate cancer progression. *Front Mol Biosci* 7:130.
- Unno K, Chalmers ZR, Pamarthy S, et al. 2021.** Activated ALK cooperates with N-Myc via Wnt/catenin signaling to induce neuroendocrine prostate cancer. *Cancer Res* 81:2157–2170.
- Velho PI, Fu W, Wang H, et al. 2020.** Wnt-pathway activating mutations are associated with resistance to first-line abiraterone and enzalutamide in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 77:14–21.
- Wang Y, Wang Y, Ci X, et al. 2021.** Molecular events in neuroendocrine prostate cancer development. *Nat Rev Urol* 18:581–596.
- Ware KE, Somarelli JA, Schaeffer D, et al. 2016.** Snail promotes resistance to enzalutamide through regulation of androgen receptor activity in prostate cancer. *Oncotarget* 7:50507–50521.
- Xie Y, Ning S, Hu J, 2022.** Molecular mechanisms of neuroendocrine differentiation in prostate cancer progression. *J Cancer Res Clin Oncol* 148:1813–1823.
- Young FP, Becker TM, Nimir M, et al. 2022.** Biomarkers of castrate resistance in prostate cancer: Androgen receptor amplification and T877A mutation detection by multiplex droplet digital PCR. *J Clin Med* 11: 257.
- Zhang X, Coleman IM, Brown LG, et al. 2015.** SRRM4 expression and the loss of REST activity may promote the emergence of the neuroendocrine phenotype in castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 21:4698–4708.
- Zhang X-W, Li J-Y, Li L, et al. 2023.** Neurokinin-1 receptor drives PKC α -AURKA/N-Myc signaling to facilitate the neuroendocrine progression of prostate cancer. *Cell Death Dis* 14: 384.
- Zhu J, Liang X, MD, Wu D, et al. 2021.** Clinicopathological characteristics and survival outcomes in neuroendocrine prostate cancer. A population-based study. *Medicine (Baltimore)* 100: e25237.
- Zou M, Toivanen R, Mitrofanova A, et al. 2017.** Transdifferentiation as a mechanism of treatment resistance in a mouse model of castration-resistant prostate cancer. *Cancer Discov* 7: 736–749.

Radikale Prostatektomie

Einfluss präoperativer LUTS auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach radikaler Prostatektomie

Aktuell sollte der Einfluss von präoperativen Symptomen des unteren Harntrakts (LUTS) auf die langfristige gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL) in einem Zeitraum bis zu 10 Jahre nach Prostatakrebs-bedingter radikaler Prostatektomie (RP) bewertet werden.

In ihrer institutionellen prospektiven Datenbank mit 6.487 RC-behandelten Prostatakrebspatienten, ermittelten die Autoren 2.727 Patienten mit präoperativen LUTS (IPSS ≥ 8). Anhand von 3.056 Männern ($n=1.528$ LUTS, $n=1.528$ ohne LUTS) wurde eine Analyse mit 1:1 Propensity-Score-Matching durchgeführt. Primärer Endpunkt war die HRQOL (auf Grundlage der EORTC QLQ-C30 und -PR25).

Unter Anwendung von Performance-Status (PS)-Matching, wurde eine ausgeglichene Kohorte mit 3.056 Patienten gebildet ($n=1528$ [LUTS], $n=1.528$ [ohne LUTS]). Das mediane Follow-up betrug 48 Monate. In der abgestimmten Kohorte war das mediane Prostatavolumen (PV) signifikant höher als in der LUTS-Subkohorte (48 vs. 52cm³, $p < 0,001$). Ferner war eine präoperative Alpha-Blocker-Therapie in der LUTS-Subkohorte signifikant häufiger ($p < 0,001$). Präoperativ waren in der LUTS-Kohorte der mittlere GHS-Score wie auch alle Funktions-Subskalen signifikant niedriger (jeweils $p < 0,001$). Die Symptom-Subskalen waren in der LUTS-Kohorte beständig signifikant höher (p -Bereich 0,001-0,022). Postoperativ verringerte sich der Unterschied in der allgemeinen HRQOL zwischen der LUTS-Kohorte und der Ohne-LUTS-Kohorte, ohne an statistischer Signifikanz zu verlieren (65,7 vs. 67,8), $p=0,037$). 41% der Patienten der LUTS-Kohorte erlitten eine perioperative Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus (GHS) 25% der Patienten In der Ohne-LUTS-Kohorte waren es lediglich 25% ($p < 0,001$). 43% der

Patienten aus der LUTS-Kohorte erlitten perioperativ eine GHS-Verschlechterung, verglichen mit 53% der Patienten aus der Ohne-LUTS-Kohorte ($p < 0,001$). Während eines langfristigen Follow-up wies die allgemeine HRQOL zwischen beiden Subkohorten keine signifikanten Unterschiede des mittleren globalen Gesundheitsstatus von 36 bis zu 120 Monate nach der RP auf (p -Bereich 0,716-0,876). Der Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient ließ eine signifikante positive Korrelation zwischen dem präoperativen IPSS und der perioperativen GHS-Verbesserung erkennen ($p < 0,001$). Vergleichbare Ergebnisse resultierten für das langfristige Follow-up. In multivariabler linearer Regressionsanalyse erwies sich ein höherer präoperativer IPSS als unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte perioperative Verbesserung des GHS ($p < 0,001$). Eine erhöhte präoperative ICIQ erwies sich als ein unabhängiger Prädiktor für eine geringere perioperative Verbesserung des GHS ($p < 0,001$).

LUTS und funktionelle Ergebnisse

Präoperativ gaben 46,1% der Patienten aus der LUTS-Kohorte und 43,1% aus der Ohne-LUTS-Kohorte, einen IIEF >18 an. Auch der mittlere, postoperative IIEF-5-Score unterschied sich zwischen beiden Kohorten nicht (3,2 vs. 3,3, $p=0,53$). Im mittelfristigen Follow-up bis 48 Monate nach der RP, bestand der Trend eines verbesserten IIEF-5-Scores, Dagegen wurde beim langfristigen Follow-up (60 Monate post-RP und 120 Monate post-RP)

kein signifikanter Unterschied registriert (P-Bereich: 0,212-0,709). Die selbst berichtete longitudinale Bewertung des Gebrauchs von PDE5-Inhibitoren ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Kohorten (p -Bereich: 0,140-0,956). Die präoperativen mittleren ICIQ-SF-Scores waren zwischen beiden Kohorten vergleichbar (0,5 vs. 1,9, $p=0,061$). Der postoperative mittlere ICIQ-SF-Score war für die LUTS-Kohorte verglichen mit der Ohne-LUTS-Kohorte signifikant höher (9,6 vs. 8, $p < 0,001$). Andererseits bestand beim mittelfristigen Follow-up bis 48 Monate nach der RP ein vergleichsweise signifikanter Trend. Dagegen ergab sich beim langfristigen Follow-up (60 Monate und 120 Monate nach der RP) kein signifikanter Unterschied (p -Bereich: 0,131-0,887). Die mediane Zeit bis zur Wiedererlangung von Kontinenz war in der LUTS-Kohorte signifikant länger als in der Ohne-LUTS-Kohorte (6 Monate vs. 5 Monate, $p=0,015$). Allerdings unterschied sich die langfristige Kontinenz-Rate zwischen beiden Kohorten nicht signifikant (95,6 vs. 96,6%, $p=0,302$ nach 60 Monaten; 95,4% vs. 96,4%, $p=0,307$ nach 120 Monaten) vs. 96,6%, $p=0,302$ nach 60 Monaten; 95,4% vs. 96,4%, $p=0,307$ nach 120 Monaten).

Red. ◀

• Bei Patienten, die sich der radikalen Prostatektomie unterzogen (RP), waren präoperative LUTS mit einer postoperativen Verbesserung der HRQOL-Ergebnisse assoziiert. Beim langfristigen Follow-up, war die HRQOL vergleichbar der bei Patienten ohne präoperative LUTS. Insofern ist die RP bei derartigen Patienten eine effiziente Option, sowohl Prostatakrebs als auch LUTS zu behandeln.

Westhofen T, Feyerabend E, Buchner A, et al. 2024. Impact of preoperative LUTS on health-related quality of life following radical prostatectomy: A propensity score matched longitudinal study. Urology 192:52–58.

Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs (mCRPC)

Real-World-Ergebnisse und prädiktive Biomarker für die ¹⁷⁷Lu-PSMA-Liganden-Therapie

Die EAU-Richtlinien beinhalten den Lutetium-177 (¹⁷⁷Lu) PSMA-617 Prostata-spezifisches Membranantigen (PSMA)-Ligand als eine Therapieoption für mCRPC. Eine wesentliche Herausforderung in der klinischen Praxis ist es, einem personalisierten Behandlungsansatz auf der Basis zuverlässiger prädiktiver Biomarker nachzugehen. Die Leistungsfähigkeit von ¹⁷⁷Lu-PSMA in der Real-World-Praxis sollte beurteilt und klinische Biomarker zur Bewertung des Behandlungsansprechens erarbeitet werden.

• In der Real-World-Situation ist ¹⁷⁷Lu-PSMA eine effektive Therapieoption für mCRPC.

• Ein PSA-Abfall von $\geq 30\%$ nach den ersten zwei Zyklen ist ein früher in der klinischen Praxis leicht erfassbarer Marker für das Ansprechen.

In der retrospektiven Beobachtungsstudie wurden mCRPC-Patienten in acht europäischen High-Volume-Zentren mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-Therapie behandelt. Die Bestimmung der PSA-Spiegel erfolgte nach den Zyklen 1–3 und zur Beendigung der Behandlung.

Eine PSA-Abnahme von $\geq 30\%$ wurde bei 41,7%, 63,5% bzw. 77,8% der Patienten nach dem ersten, zweiten und dritten Behandlungszyklus erreicht. Zum Ende der ¹⁷⁷Lu-PSMA-Therapie betrug das mediane PSA 85 ng/ml im Vergleich zu 99,2 ng/ml vor der Therapie. Die Anzahl Patienten mit einer PSA-Verdopplungszeit (PSA-DT) < 6 Monate hatte sich von vor der ¹⁷⁷Lu-PSMA-Behandlung von 68,7% (n=68) auf 56% (n=51) reduziert.

Ein anhand der anhand der PSMA-Positronenemissionstomographie/ Computertomographie durchgeführtes Restaging ergab, dass 33,7% der Patienten ein auf der Bildgebung beruhendes Ansprechen inklusive zwei Patienten mit Komplettansprechen

aufwiesen. Dagegen hatten 13,4% eine stabile Krankheit. Die mediane Zeit bis zur Progression betrug 5 Monate und die mediane Zeit bis zum Beginn einer antineoplastischen Therapie betrug 8,5 Monate.

Ein PSA-Abfall um $\geq 30\%$ nach den ersten zwei Zyklen des ¹⁷⁷Lu-PSMA- (1 Zyklus: $p=0,0003$; 2 Zyklen: $p=0,004$), das absolute PSA nach den ersten drei Zyklen (1 Zyklus: $p=0,011$; 2 Zyklen: $p=0,0005$; 3 Zyklen: $p=0,002$) und eine PSA-Verdopplungszeit > 6 Monate ($p=0,009$) waren signifikant mit dem Behandlungsansprechen korreliert.

In der Kaplan-Meier-Analyse war eine PSA-Abnahme von $\geq 30\%$ nach dem ersten und zweiten Zyklus statistisch signifikant korreliert mit dem Behandlungsansprechen signifikant korreliert (1 Zyklus: $p=0,000016$; 2 Zyklen: $p < 0,00001$; **Abb. 1, 2**).

Zwischen der alkalischen Phosphatase (ALP) zu Baseline und dem Behandlungsansprechen bestand eine signifikante Korrelation, die darauf hindeutet, dass Patienten

mit höherer Baseline-ALP eher nach ¹⁷⁷Lu-PSMA in die Progression kommen ($p=0,048$). Laborparameter wie PSA, CRP, ALP und Gamma-Glutamyltransferase (GGT) waren zur Beendigung der ¹⁷⁷Lu PSMA-Therapie mit dem Progressionsrisiko signifikant assoziiert.

Eine niedrige GGT (≤ 31 U/l; $p=0,046$) und niedrige ALP (≤ 220 U/l; $p=0,036$) waren zum Beginn der Behandlung signifikant mit einem erniedrigten Progressionsrisiko unter der ¹⁷⁷Lu-PSMA-Therapie assoziiert. In multivariater Analyse blieb nur eine GGT > 31 U/l zu Behandlungsbeginn ein statistisch signifikanter Prädiktor (HR 1,55; $p=0,042$), und war mit einem 1,5-fach höheren Progressionsrisiko assoziiert. Red. ◀

Kafka M, Horninger A, di Santo G, et al. 2024. Real-world outcomes and predictive biomarkers for ¹⁷⁷lutetium prostate-specific membrane antigen ligand treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer: A European Association of Urology Young Academic Urologists Prostate Cancer Working Group multi-institutional observational study. Eur Urol Oncol 7:431–429.

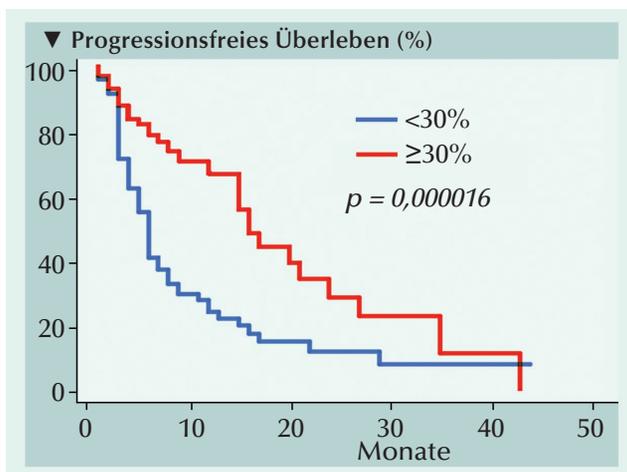


Abb. 1: Progressionsfreies Überleben von Patienten mit einer PSA-Abnahme von $< 30\%$ versus $\geq 30\%$ nach einem Zyklus einer ¹⁷⁷Lu-PSMA-Therapie.

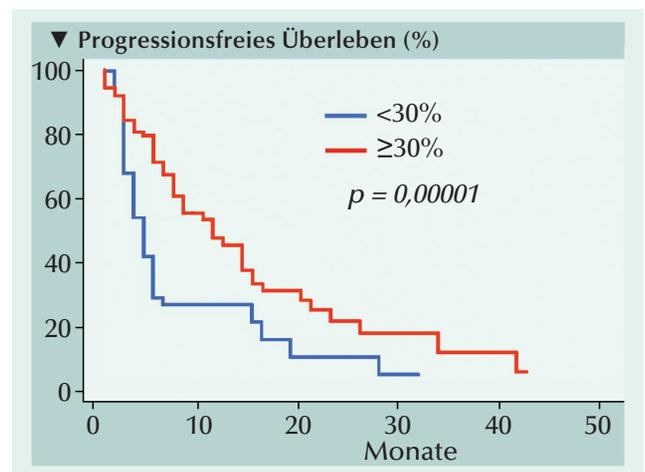


Abb. 2: Progressionsfreies Überleben von Patienten mit einer PSA-Abnahme von $< 30\%$ versus $\geq 30\%$ nach zwei Zyklen einer ¹⁷⁷Lu-PSMA-Therapie.

Kardiovaskuläres Risiko bei Anwendung von LHRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten

LHRH-Agonisten sollen ein höheres kardiovaskuläres Risiko haben als ein GnRH-Antagonist. In Studien konnte das nicht durchweg bestätigt werden. Anhand Real-World-Daten aus der klinischen Praxis wurden Unterschiede des Risikos schwerwiegender unerwünschter kardiovaskulärer (CV)-Ereignisse (MACE) zwischen LHRH-Agonist vs. einem GnRH-Antagonist nach Beginn einer Androgendeprivationstherapie (ADT) bestimmt.

In der retrospektiven Analyse wurden PCa-Patienten berücksichtigt, die zumindest eine ADT-Injektion erhalten hatten. Unabhängige Endpunkte waren das MACE-Risiko und die Gesamtmortalität.

Ein Jahr nach Beginn der ADT war das nicht adjustierte Risiko eines MACE für den GnRH-Antagonist und die LHRH-Agonisten 7,0% bzw. 3,8% und nach 4 Jahren 26% bzw. 19%. Das adjustierte MACE-Risiko war ebenfalls bei den mit dem GnRH-Antagonist behandelten Männern erhöht (HR, 1,62; $p=0,001$). Neben dem GnRH-Antagonist, wa-

ren höheres Alter, Metastasen zu Baseline, vormaliger Raucher und ein niedrigerer BMI zu Baseline mit einem erhöhten MACE-Risiko ($p<0,05$) signifikant assoziiert.

Ein Jahr nach Beginn der ADT betrug das nicht adjustierte Risiko für Gesamtmortalität mit dem GnRH-Antagonist und LHRH-Agonisten 5,5% bzw. 2,5% und nach 4 Jahren 23% bzw. 16%. Das adjustierte Risiko war mit dem GnRH-Antagonist höher als mit LHRH-Agonisten (HR, 1,87; $p<0,001$). Neben der ADT mit dem GnRH-Antagonist, waren weitere Risikofaktoren die gleichen wie für MACE.

Der Unterschied des Apoplexrisikos für eine ADT mit dem GnRH-Antagonist vs. LHRH-Agonisten erreichte ein moderat signifikantes Niveau (nicht adjustiert: HR, 1,38; $p=0,051$).

Risiko eines Myokardinfarkts

Kein signifikanter Unterschied des Myokardinfarktrisikos stand im Zusammenhang mit einem GnRH-Antagonisten vs. LHRH-Agonisten (HR, 1,03; $p=0,9$).

Red. ◀

Crawford ED, Hafron JM, Debruyne F, et al. 2024. Cardiovascular risk in prostate cancer patients using luteinizing hormone-releasing hormone agonists or a gonadotropin-releasing hormone antagonist. J Urol 211:63–70.

- Die adjustierte Inzidenz für MACE war bei Behandlung mit dem GnRH-Antagonist höher als mit dem LHRH-Agonist.

- Die Risikofaktoren mit erhöhter Auswirkung auf das MACE-Risiko waren höheres Alter, Metastasen zu Baseline, vorausgegangenes MACE, Antagonist (vs. Agonist), Rauchervergangenheit und ein geringererer BMI.

Fortgeschrittenes Urothelkarzinom Biomarkeranalyse der ctDNA bei Behandlung mit Pembrolizumab

Mit zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) zeichnet sich ein potenzieller Biomarker im Frühstadium des Urothelkarzinom an, doch sein Nutzen nach Metastasierung bleibt unbekannt. In der Phase 3 KEYNOTE-361-Studie, war Pembrolizumab (Pembro) bei Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom (mUC) mit und ohne Chemotherapie (Chemo) versus alleinige Chemo verglichen worden. Deren Werte zur zellfreien DNA (ctDNA) des Tumors vor und nach der Behandlung zusammen mit den klinischen Ergebnissen dienten zur Identifizierung potenzieller Biomarker für das Ansprechen.

• Bestimmte Muster früher mit einer Immuntherapie und einer Chemotherapie einhergehenden ctDNA-Veränderungen sowie Unterschiede in ihrer Verbindung mit langfristigen Ergebnissen, liefern Einblicke in die Verwendbarkeit von Flüssigbiopsien zur Behandlungüberwachung bei metastasiertem Urothelkarzinom.

Patienten mit mUC erhielten randomisiert Pembro plus Chemo, Pembro-Monotherapie (n=302) oder eine Chemo (n=342). Von den Patienten, die eine oder mehrere Dosen der Behandlungsmedikation erhalten hatten, waren 302 im Pembro-Arm und 342 im Chemo-Arm.

Zu Baseline waren 80,8% der Patienten im Pembro- und 87,2% der Patienten im Chemo-Arm ctDNA-positiv. Bestimmt anhand ihrer Tumor-beeinflussten maximalen Varianten-Allelfrequenz (maxVAF). Im Pembro-Arm, nicht aber im Chemo-Arm, war eine geringere Tumor-beeinflusste maxVAF zu Baseline mit einem verbesserten besten Gesamtansprechen (BOR) ($p=0,009$), einem besseren PFS ($p<0,001$) und einem besseren OS ($p<0,001$; **Abb. 1**) verknüpft. Im Pembro-Arm galt die Verbindung von Tumor-beeinflusster maxVAF zu Baseline mit PFS und OS auch nach Adjustierung für die Baseline-Tumorgröße und die Muta-

tionslast des Tumorgewebes (tTMB) und den PD-L1-Status bei beiden Messgrößen ($p<0,01$) ($p>0,05$). Im Chemo-Arm blieb eine niedrige Tumor-beeinflusste maxVAF zu Baseline nicht mit den klinischen Ergebnissen verbunden (alle $p>0,05$) nach Adjustierung für die Baseline-Tumorgröße, die tTMB und dem PD-L1-Status. Ähnliches galt für die nicht Tumor-beeinflusste maxVAF.

Im Behandlungszyklus 2 (C2) hatten 11,5% der Patienten im Pembro-Arm und 41,2% der Patienten im Chemo-Arm laut Tumor-beeinflusster maxVAF eine ctDNA-Clearance. Im Pembro- nicht aber Chemo-Arm wurden geringere Abnahmen der ctDNA-Spiegel im C2 gegenüber dem Vorbehandlungszyklus (C1) ermittelt. In dieser Patientenpopulation wurden ähnliche Ergebnisse für radiographische Tumorschrumpfung ermittelt (**Abb. 2**). Ferner hat-

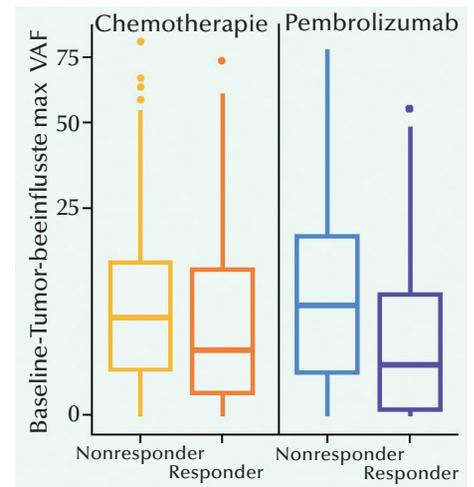


Abb. 1: Baseline-ctDNA nach Tumor-beeinflusster maxVAF und der Assoziation mit klinischen Ergebnissen nach Ansprechstatus und Behandlungsarm (Pembrolizumab, n=125; Chemotherapie, n=125).

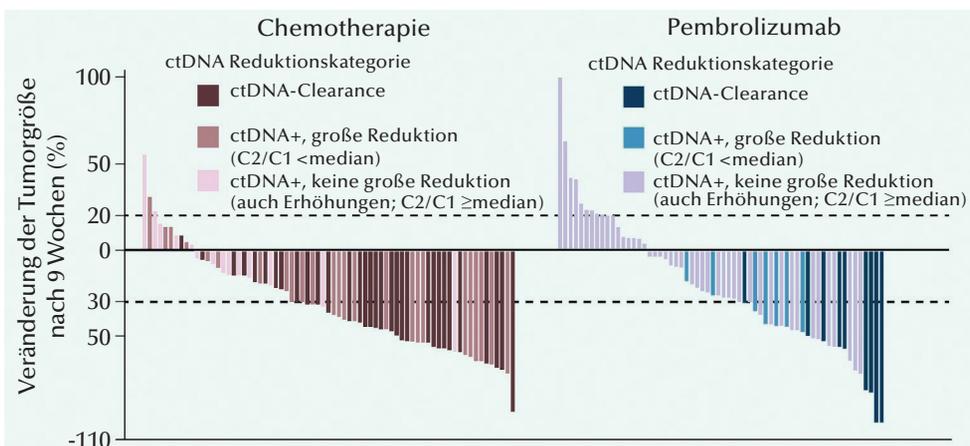


Abb.2: Beste Veränderung der Tumorgröße von Baseline bis zur 9. Woche im Pembro- und im Chemo-Arm.

ten Nonresponder im Chemo-Arm auch noch im C2 eine wesentliche Abnahme der Tumor-beeinflussten maxVAF. Die Veränderungen von Baseline standen in beiden Armen mit klinischen Ergebnissen (BOR, PFS und OS) im Zusammenhang. Die Assoziation zwischen der ctDNA-Veränderung und dem Ergebnis waren für Pembro stabiler als für Chemo. Das galt insbesondere für OS, das der aussagekräftigste klinische Endpunkt bei fortgeschrittenem UC ist. Die Assoziationen waren auch bei Adjustierung für tTMB und den PD-L1-Status stabil. Im Chemo-Arm, war die Reduktion der Tumor-informierten maxVAF mit verbessertem BOR ($p<0,001$), PFS ($p<0,001$) und OS ($p<0,05$) assoziiert. *Red. ◀*

Powles T, Chang YH, Yamamoto Y, et al. 2024. Pembrolizumab for advanced urothelial carcinoma: exploratory ctDNA biomarker analyses of the KEYNOTE-361 phase 3 trial. *Nat Med* 30:2508–2516.

Fortgeschrittenes metastasiertes Urothelkarzinom Überlebensegebnisse von bei Erhalt der Erstlinientherapie nicht für Platin geeigneten Patienten

Bei Real-World-Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Platin enthaltende Chemotherapie in der Erstliniensituation als nicht geeignet erschienen, wurden Überlebensergebnisse analysiert.

In der retrospektiven Beobachtungsstudie wurden Daten einer aus elektronischen Gesundheitsakte entnommenen Datenbank verwendet. Geeignete Erwachsene (18 Jahre und darüber) hatten die Diagnose eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms. Platin-Untauglichkeit war wie folgt definiert: ECOG-PS von zumindest 3, eine Kreatinin-Clearance <30 ml/min, oder ein ECOG-PS von 2 und eine Kreatinin-Clearance von weniger als 45 ml/min.

Platingeeignete und nicht platingeeignete Patienten

In der Gesamtpopulation von 4.270 Patienten, wurde eine Eignung oder eine Nichteignung für Platin in 2.335 bzw. 477 Fällen festgestellt. Von 2.335 Platin-geeigneten Patienten, hatten 677 in der Erstlinie einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor und 1.229 (53%) eine Platinbasierte Chemotherapie erhalten.

Von den 477 nicht für Platin geeigneten Patienten waren 262 in der Erstlinie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor behandelt worden und 118 (25%) mit einer platinbasierten Chemotherapie. Von 2.286 Patienten mit Feststellung mit einem PDL1- oder PD1-Inhibitor oder Pt-Chemotherapie behandelten Patienten waren 380 (17%) als platingeeignet und 1.906 als nicht für Platin geeignet bewertet worden. Weniger Unter letzteren waren weniger, die sich zuvor der Zystektomie unterzogen hatten (38% vs. 51%; $p < 0,001$). Der größere Anteil nicht Platin geeigneter Patienten waren Frauen. Etwas mehr als zwei Drittel (69%; $n=262$) der nicht platingeeigneten Patienten hatten als Erstlinientherapie einen PD-1- oder einen PD-L1-Inhibitor erhalten. In 31% der Fälle ($n=118$) war es eine platinbasierte Chemotherapie. Bei den 118 nicht-Platin-tauglichen Patienten, die eine platinbasierte Chemotherapie erhalten hatten, war zumeist (81%; $n=95$) ein Carbo-

platin-basiertes Regime angewendet worden. In 23 (19%) Fällen war es ein Cisplatin-basiertes Regime). Die meisten Platin-tauglichen Patienten hatten eine platinbasierte Chemotherapie erhalten (64%; $n=1.229$). In 36% der Fälle ($n=677$) war es ein PD-1- oder PD-L1-Inhibitor.

OS und PFS bei Eignung für Platin

Das mediane Gesamtüberleben für nicht platingeeignete Patienten wurde mit 5,1 Monaten und 13,3 Monaten für platingeeignete Patienten ermittelt (Abb.). Nach Art der Erstlinientherapie stratifiziert hatten beide nicht platingeeignete Gruppen das kürzeste OS. Die exploratorische Analyse ergab ferner, dass verschiedene demographische und klinische Charakteristika klinisch signifikante Prädiktoren des OS über Behandlungs-Subgruppen nach Alter, vorheriger Operation, ECOG-PS, Hämoglobin, Leukozytenzahl, Asparat-Aminotransferase, alkalischer Phosphatase und andere Laborwerte. Im Median betrug das PFS für die platingeeigneten Patienten 5,9 Monate und 3,4 Monate für die nicht platingeeigneten. Der gleiche Trend war auch ersichtlich, wenn nach Art der Erstlinientherapie stratifiziert wurde. Eine exploratorische durch Propensity-Score adjustierte Analyse ergab ein generell längeres Gesamt- und progressionsfreies Überleben für diejenigen beider Gruppen, die mit platinbasierter Chemotherapie behandelt worden waren. Red. ◀

• Die Real-World-Studie werden die Behandlungsmuster bei Patienten mit neu diagnostiziertem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom und Nichteignung für platinbasierte Chemotherapie beurteilt.

• Die Befunde liefern quantitative Maßstäbe bei Platin-Nichteignung in der Erstlinien-Situation des fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms, und zeigen die Notwendigkeit neuer Therapieoptionen auf.

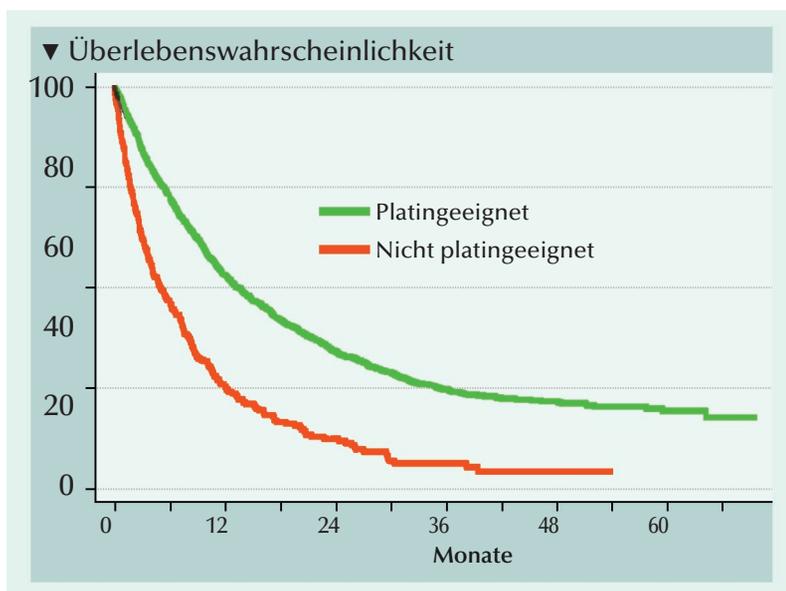


Abb.: Gesamtüberleben nach Platineignung.

Gupta S, Andreev-Drakhlin A, Fajardo O, et al. 2024. Platinum ineligibility and survival outcomes in Patienten with advanced urothelial carcinoma receiving first-line treatment. J Natl Cancer Inst 116:547–554.

Fortgeschrittenes Urothelkarzinom Globale Real-World-Erfahrungen mit Pembrolizumab nach platinbasierter Chemotherapie

Immuncheckpoint-Inhibitoren haben zu veränderten Behandlungsparadigma des fortgeschrittenem Urothelkarzinoms (UC) geführt. In der ARON-2-Studie sollte die Real-World-Effektivität von Pembrolizumab bei Patienten mit Rezidiv oder Progression nach platinbasierter Chemotherapie bewertet werden.

• Die Real-World-Daten bestätigen die Effektivität von Pembrolizumab bei fortgeschrittenem UC

• Zwischen Patienten mit Rezidiv oder Progression nach platinbasierter Chemotherapie ergaben sich Ergebnisunterschiede.

In der Studie wurden Daten aus Krankenakten von 836 mUC, die als Zweitlinientherapie mit Pembrolizumab behandelt worden waren, retrospektiv analysiert. Bewertet wurden das Gesamtüberleben (OS), das progressionsfreie Überleben (PFS) und die Gesamtansprechrate (ORR).

In 544 Fällen wurde Pembrolizumab nach Progression auf die platinbasierte Erstlinienchemotherapie (Kohorte A) und in 292 Fällen nach einem Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung einer adjuvanten oder neoadjuvanten Chemotherapie gegeben (Kohorte B).

Überlebensanalysen

Das mediane OS betrug in Kohorte A 9,1 Monate und in Kohorte B 14,6 Monate (Abb. 1). Patienten mit oder ohne Knochenmetastasen überlebten 6,2 bzw. 13,0 Monate, $p < 0,001$, und Patienten mit oder ohne Lebermetastasen erreichten 7,0 bzw. 11,7 Monate, $p < 0,001$. Patienten nur mit Lymphknotenmetastasen hatten ein medianes OS von 15,8 Mo-

naten vs. 8,4 Monate mit viszeralen Metastasen ($p < 0,001$). Im Gesamtkollektiv betrug das mediane PFS 6,2 Monate. Ein und 2 Jahre PFS erlebten 21% bzw. 7%. Das mediane PFS betrug in Kohorte A 5,5 und in Kohorte B 7,3 Monate ($p < 0,001$). Das mediane PFS war bei ECOG-PS ≥ 2 kürzer als bei einem ECOG-PS 0–1 (3,1 vs. 6,9 Monate, $p < 0,001$). Mit synchronen Metastasen war das mediane PFS kürzer als mit metachronen Metastasen (4,4 Monate, vs. 6,4 Monate, $p = 0,013$). Patienten mit auf Lymphknoten beschränkten Metastasen hatten ein längeres medianes PFS als diejenigen mit viszeralen Metastasen (9,8 Monate, $p < 0,001$). Patienten mit Knochen- (3,6 vs. 7,3 Monate, $p < 0,001$, oder Lebermetastasen (3,7 vs. 6,6 Monate, $p < 0,001$) hatten ein signifikant kürzeres medianes PFS als Patienten ohne Knochen bzw. Lebermetastasen.

Therapieansprechen

Nach RECIST 1.1 hatten 84 Patienten ein Komplettansprechen

(CR), 179 ein partielles Ansprechen (PR), 201 eine stabile Krankheit (SD) und 372 nur die Krankheitsprogression (PD) als bestes Ergebnis erreicht. Die ORR betrug 31%. Das mediane OS unterschied sich OS je nach Art des Ansprechens. Es betrug bei Patienten mit CR, PR, SD bzw. PD nicht erreicht, 34,4, 5,4 und 4,3 Monate ($p < 0,001$).

ARON-Prognosefaktoren

Die Aufteilung der Studienpopulation in drei Gruppen nach 0, 1–2 oder 3–4 der Prognosefaktoren: ECOG-PS ≥ 2 , Knochen- oder Lebermetastasen, Pembrolizumab in Zweitlinie ergab ein medianes OS von 29,4, 12,5 bzw. 4,1 Monaten ($p < 0,001$, c-index 0,629). Das entsprechende mediane PFS betrug 12,2 Monate, 6,4 Monate bzw. 2,8 Monate ($p < 0,001$, c-index 0,612) (Abb. 2). Red. ◀

Massari F, Santoni M, Takeshita H, et al. 2024. Global real-world experiences with pembrolizumab in advanced urothelial carcinoma after platinum-based chemotherapy: the ARON-2 study. Cancer Immunol, Immunother 73:106.

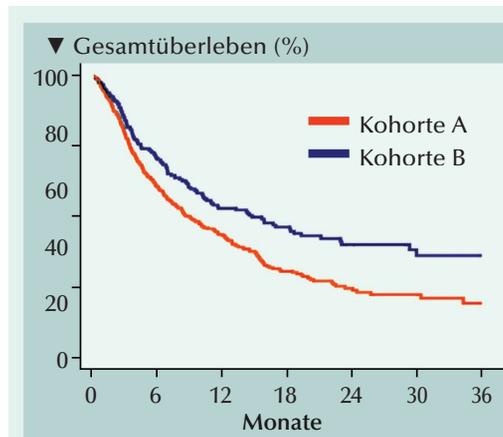


Abb.1: Gesamtüberleben der Patienten in Kohorte A vs. OS der Patienten in Kohorte B.

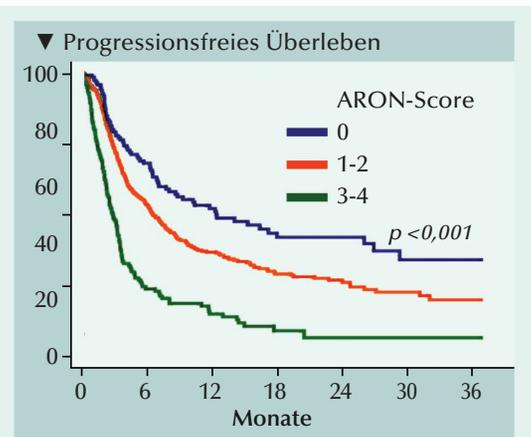


Abb.2: Progressionsfreies Überleben der Patienten mit 0, 1-2 und 3-4 ARON-Prognosefaktoren.

Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom

Zytoreduktive Nephrektomie: Postoperative Komplikationen nach Erhalt einer systemischen Immuntherapie

Eine systemische Immuncheckpoint-Blockade vor der Operation wird zunehmend bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom angewendet. Allerdings sind Sicherheit und Durchführbarkeit der zytoreduktiven Nephrektomie nach Verabreichung einer systemischen Therapie nicht gut dokumentiert.

Der retrospektive Bericht von Patienten, die sich einer Nephrektomie unterzogen hatten, wurde unter Verwendung einer gepflegten institutionellen Datenbank erstellt. Den ermittelten Patienten mit präoperativer systemischer Immuntherapie wurde das Risiko für postoperative Komplikationen mit denen verglichen, die sich der Operation unterzogen hatten, ohne vorab systemisch behandelt worden zu sein. Perioperative Charakteristika und die Komplikationen innerhalb von 90 Tagen nach der Operation wurden registriert.

Insgesamt 220 Patienten wurden erfasst, die sich von April 2015 bis Dezember 2022 der zytoreduktiven Nephrektomie unterzogen hatten. Von ihnen hatten 46 (21%) vor der Operation eine systemische Therapie erhalten.

Die Rate postoperativer Komplikationen setzte sich aus 20% (n=35) Patienten zusammen, die im Voraus keine systemische Therapie erhalten hatten und aus 20% (n=9) bei denen eine Upfront-Immuntherapie gegeben worden war.

Anhand der Clavien-Dindo-Klassifizierung ergaben sich insgesamt 44 postoperative Komplikationen. Betroffen waren 11 Patienten, mit einem Mittel von 1,8 Komplikationen pro Patient. Innerhalb der ersten 5 Tage nach der Operation war die Anzahl der Komplikationen gering (n=13,30%). Sie traten mehrheitlich zwischen den Tagen 6 und 30 auf (n=24,55%), und 7 (16%) der Komplikationen ereigneten sich erst nach 30 Tagen. Etwa die Hälfte der erfassten chirurgischen Komplikationen war vom Grad 3 bis 5 (n=20,5%). Von allen Patienten, kam es bei 20% innerhalb von 90 Tagen nach der Operation

zur Krankenhaus-Wiederaufnahme oder einer Notfalleinweisung. Darin bestand zwischen beiden Behandlungsgruppen kein Unterschied ($p=0,7$).

Anhand einer Propensity-Score-Analyse ergab sich bei den postoperativen Komplikationen innerhalb von 90 Tagen kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Erhalt und dem Nichterhalt einer Upfront-Immuntherapie (Odds Ratio (OR): 1,82, $p=0,3$). In dem Modell zeigte sich allerdings eine Assoziation zwischen dem Erhalt einer Upfront-Immuntherapie und der erhöhten Wahrscheinlichkeit, eine Bluttransfusion zu benötigen (OR: 4,53, $p=0,001$). *Red. ◀*

Reese SW, Eismann L, White C, et al. 2024. Surgical outcomes of cytoreductive nephrectomy in Patienten receiving systemic immunotherapy for advanced renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 42:32.e9–32.e16

- Im Studienkollektiv bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich postoperativer Komplikationen bei Patienten, die vor der Operation eine systemische Immuntherapie erhalten hatten oder nicht.

- Die zytoreduktive Nephrektomie ist nach Anwendung einer systemischen Immuntherapie sicher und die Rate an Komplikationen niedrig.

Klarzelliges Nierenzellkarzinom

Klinische, molekulare und prognostische Bedeutung von Mutationen in Genen der DNA-Schadensantwort

Defekte der DNA-Schadensreparatur (DDR) wirken sich auf das Krebsrisiko, die Progression und das Therapieansprechen aus. Ihre Charakteristika und Bedeutung beim klarzelligem Nierenzellkarzinom (NZK) wurden bislang nicht bestimmt. Aktuell sollten die prädiktive Rolle, molekulare Mechanismen und das Tumor-Immunprofil von DDR-Genen beim klarzelligem NZK untersucht werden.

In der Studie wurden 757 Tumor- und zugehörige Blut-DNA-Proben von Patienten mit klarzelligem NZK mittels Next-Generation Sequencing (NGS) prospektiv sequenziert und Daten von 537 Patienten aus dem The Cancer Genome Atlas (TCGA) analysiert.

Die Prognose von Patienten mit DDR-Genmutationen (DDRm) war bei immuntherapeutischer Behandlung günstiger als für Patienten ohne DDRm ($p=0,047$).

Allerdings führten DDRm mit den TCGA-Daten nicht zur Abschätzung der NZK-Prognose. Das Vorliegen von DDRm war kein Prädiktor des OS ($p=0,770$) oder des PFS ($p=0,170$). Dagegen war bei den mit Immuntherapie behandelten Patienten das OS bei Vorliegen einer DDRm länger mit einer Wildtyp-DDR.

Mutationen in DDR-Genen standen im Zusammenhang mit vermehrten Genmutationen und einer erhöhten Tumor-Mutationslast (TMB, $p<0,001$). Darüber

hinaus hatten Patienten mit einer DDRm im Vergleich zu Patienten mit Wildtyp-DDR eine eigenständige Mutationssignatur. Die Gruppe mit DDRm hatte auch eine erhöhte Neoantigenlast, In-del-Last, $p=0,037$ bzw. $p=0,002$, und Neutrophile ($p=0,010$). Ein Zusammenhang mit anderen Immunzellen bestand nicht. *Red. ◀*

Jing X, Qin X, Liu H, et al. 2024. DNA damage response alterations in clear cell renal cell carcinoma: clinical, molecular, and prognostic implications. *Eur J Med Res* 29:107.

- Mit dem Nachweis somatischer Mutationen in DDR-Genen lässt sich bei Patienten mit klarzelligem NZK die Effektivität einer Immuntherapie abschätzen.

Metastasiertes Nierenzellkarzinom (mNZK)

Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren: Immunbedingte Nebenwirkungen als Prädiktoren für progressionsfreies und Gesamtüberleben

Eine Reihe Kombinationstherapien mit Anti-PD-1/PD-L1- oder CTLA-4-Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) werden bei Patienten mit mNZK weithin verwendet. Das Fehlen etablierter Biomarker hat dazu geführt, dass immunbezogene unerwünschte Ereignisse (iUE) als potenzielle Prädiktoren für das Ansprechen diskutiert werden. Aktuell wurden iUE als Prädiktoren des progressionsfreien und Gesamtüberlebens (PFS bzw. OS) im Real-World-Umfeld analysiert.

• Das Vorkommen von immunbedingten Nebenwirkungen unter einer ICI-Therapie bei Patienten mit mNZK ist mit verlängertem PFS und OS assoziiert.

• Daher sollten beherrschbare iUE nicht zum vorzeitigen Abbrechen einer ICI-Therapie führen, da sie offenbar Indikatoren eines günstigen Ergebnisses sind.

• Die Beachtung der zeitabhängigen Eigenart von iUE ist bei der Einschätzung ihres Wertes als prädiktiver Marker entscheidend.

In der retrospektiven Kohortenstudie wurden Daten von 134 mNZK-Patienten mit ICI-Behandlung (Nivolumab, Ipilimumab/Nivolumab, Pembrolizumab/Axitinib oder Avelumab/Axitinib) analysiert. Eine Landmark-Analyse nach 12 Wochen sollte einen Immortal Time Bias minimieren.

Patienten-Charakteristika

Das mediane Follow-up betrug 16 (7-28) Monate. 112 Patienten hatten sich zuvor der Nephrektomie unterzogen und die ICI-Therapie in der Erstlinie erhalten (n=62, 46,3%). Die meisten Patienten hatten Progression (PD, n=46, 34,3%), gefolgt von partiellem Ansprechen (PR, n=40, 29,9%) und stabiler Krankheit (SD, n=29, 21,06%) als Bestansprechen. Komplettansprechen (CR) wurden bei 15 Patienten registriert. Die objektive Ansprechrate betrug 41% (n=55).

Profil der Immunbezogenen unerwünschten Ereignisse

Die iUE waren typischerweise mild. Nur 20 Patienten erfuhren iUE vom CTC-Grad ≥3. Am häufigsten traten kutane (n=52) gefolgt von endokrinen (n=33) und hepatischen (n=19) iUE auf.

Beziehung zwischen iUE und dem Ergebnis für Patienten

In der iUE-Gruppe kamen komplette und partielle Ansprechen be-

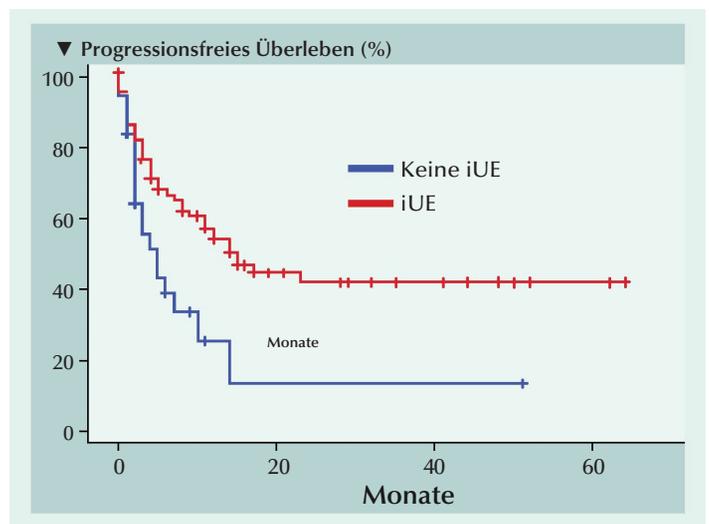


Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens nach Behandlungsgruppe: Die Landmark-Analyse nach 12 Wochen ergab ein günstiges PFS in der iUE-Gruppe im Vergleich zur oiUE-Gruppe (median 14 Monate vs. median 5 Monate; p=0,006).

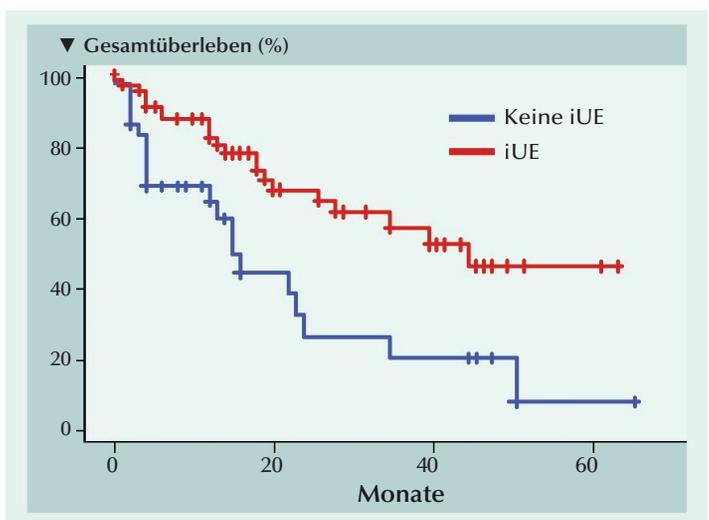


Abb. 2: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens nach Behandlungsgruppe: Eine Landmark-Analyse nach 12 Wochen ergab ein vorteilhafteres OS für die iUE-Gruppe als für die oiUE-Gruppe (median OS nicht erreicht vs. 22 Monate, p=0,003).

trächtlich vermehrt vor (16,9% vs. 2,1 %, $p=0,001$ bzw. 36,1% vs. 21,3%, $p=0,001$). Dagegen war Progression als bestes Ansprechen in der Gruppe ohne iUE (oiUE-Gruppe mit 24,1% vs. 55,3% höher $p=0,001$).

Das PFS war in der iUE-Gruppe günstiger als in der oiUE-Gruppe (median 15 vs. 5 Monate; $p<0,001$). Gleiches galt für das OS (medianes OS nicht erreicht vs. 25 Monate; $p=0,002$). In multivariabler Analyse waren, das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen (HR 1,98; $p=0,037$) und eine Zunahme der Thrombozytenzahl unter der ICI-Therapie (HR 2,29; $p=0,018$) unabhängig mit einer Verschlechterung des PFS assoziiert, während das Auftreten jedweder iUE; mit einem günstigen PFS in Verbindung stand (HR, 0,46; $p=0,008$).

In univariabler OS-Analyse erwiesen sich der ECOG-PS, der IMDC-Risikoscore, erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH), der histologische Subtyp, der Tumorgrad, das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen wie auch Lebermetastasen sowie das Auftreten jedweder iUE als Prädiktoren für OS. In multivariabler OS-Analyse waren ein ECOG-PS ≥ 1 (HR: 2,13; $p=0,048$), ein IMDC Risikoscore = ungünstig (HR: 2,74; $p=0,018$) und ein erhöhter LDH-Spiegel (HR: 4,65, $p=0,001$) unabhängig mit verkürztem OS assoziiert, während das Auftreten beliebiger iUE mit vorteilhaftem OS assoziiert war (HR: 0,28 $p=0,002$). Landmark-Analyse nach 12 Wochen ergab ein günstiges PFS in der iUE-Gruppe (median 14 Monate vs. median 5 Monate in der oiUE-Gruppe. $p=0,006$, **Abb. 1**).

Eine Landmark-Analyse nach 12 Wochen ergab ein vorteilhafteres OS für die iUE-Gruppe als für die oiUE-Gruppe (median OS nicht erreicht vs. 22 Monate, $p=0,003$, **Abb. 2**). *Red. ◀*

Silberg M, Krabbe L-M, Bögemann M, et al. 2024. Immune-related adverse events can predict progression-free and overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors. Clin Genitourin Cancer 22, 102164.

Bericht vom DGHO-Kongress

Wissensaustausch und der Blick über den Tellerrand

Die Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie ist der größte Kongress für das Fachgebiet im deutschsprachigen Raum. Mit rund 5.000 Teilnehmern aus Medizin, Pflege und Gesundheitspolitik, 737 wissenschaftlichen Beiträgen sowie 1.300 Präsentationen im Rahmen von Vorträgen und Posterdiskussionen wurden umfangreiche Möglichkeiten zum Wissensaustausch und den Blick über den Tellerrand geboten.

Talazoparib plus Enzalutamid beim dHRR mCRPC

Enzalutamid ist eine Standard-Therapieoption für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC). In der Phase-III-Studie TALAPRO-2 wurde die zusätzliche Gabe von Talazoparib, einem PARP-Inhibitor, zu Enzalutamid geprüft. Die Kombination Talazoparib plus Enzalutamid wurde auf Basis der placebokontrollierten Studie im Januar 2024 in der Europäischen Union für mCRPC-Patienten zugelassen, für die eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist. Insgesamt wurden 805 Patienten eingeschlossen, von denen 399 mit Homologe Rekombinationsreparatur-defizienten (dHRR) Tumoren identifiziert wurden. Bezüglich des radiologischen progressionsfreien Überlebens (rPFS) zeigte sich für die dHRR-Population eine 55%ige Reduktion des Progressionsrisikos bei zusätzlicher Talazoparib-Gabe (HR: 0,45; 95%-KI 0,33-0,61; $p<0,0001$) [1]. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17 Monaten war das mediane PFS im Kombinationsarm noch nicht erreicht und betrug 13,8 Monate im Placebo plus Enzalutamid-Arm. Eine Auswertung für Subgruppen der dHRR-Population wurde beim DGHO vorgestellt [2]. In dieser wurden Einzelgen-Altera-

tionen als auch Gencluster-Alterationen von *BRCA1/2*, *PALB2*, *CDK12*, *ATM* und jeglichen anderen HRR12-Genalteration untersucht. Im Ergebnis wurde bei den sekundären Endpunkten ORR, PFS2, PSA-Ansprechen $\geq 50\%$, Zeit bis PSA-Progression und Zeit bis Chemotherapie eine Verbesserung zugunsten von Talazoparib plus Enzalutamid gesehen, am ausgeprägtesten in den Subgruppen der *BRCA1-PALB2-BRCA2*-Achse sowie bei *CDK12*-Alteration. Diese Beobachtung deckt sich mit Ergebnissen einer Metaanalyse von 6 PARPi-Studien [3]. Die Effektivität für Talazoparib plus Enzalutamid in der Subgruppe der *CDK12*-Alteration sei vielversprechend in Anbetracht der limitierten Daten zur PARP-Inhibition in dieser Population, folgerten die Autoren.

Positiver Resektionsrand ungenügend abgebildet

Die Deutsche Uro-Onkologen e.V. (d-uo) organisiert und vertritt als Interessenverband die wissenschaftlichen, ökonomischen, sozialpolitischen und qualitätssichernden Maßnahmen der niedergelassenen Uro-Onkologen in Deutschland. Dies geschieht u.a. über die Untersuchung wissenschaftlicher Fragestellungen, wie z.B. mit VERSUS, einer prospektiven Versorgungsforschungsstudie zu urologischen Tumorerkrankungen. In einer beim DGHO präsentierten Auswertung der VERSUS-Studie wurden die positiven Resektionsränder bei radikaler Prostatektomie unter die Lupe genommen [4]. Während im TRIFECTA-Bericht zum Erfolg einer roboterassistierten Laparoskopie die Potenz, Kontinenz und PSA-Rezidivfreiheit angeführt werden, beinhalten die aktualisierten PENTAFECTA-Parameter auch den Clavien-Dindo 0 und einen negativen Absetzungsrand (R0) [5, 6]. In die VERSUS-Studie wurden bis August 2024 3.506 Patienten mit Prostatakarzinom eingeschlossen, von de-

nen 62% einen T2-Tumor aufwiesen. Vergleichbare Daten liegen aus einer Metaanalyse von 59 Studien vor, laut der sich 53% der Patienten mit T2-Tumor vorstellen [7]. In den beiden Untersuchungen wurden 13,7% bzw. 13,5% der T2-Tumoren R+ reseziert sowie 41,2% bzw. 41,4% der T3-Tumoren. Zusammengenommen lag die Anzahl an R+-Resektionen bei 24,4% bzw. 25,3%. In den Jahresberichten der DKG liegt die durchschnittliche Häufigkeit von R+ bei T2-Tumoren bei 9%, mit einer Spannweite bis 31% [8]. Für T3-Tumoren wurden dort keine Daten erhoben. In der S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom wird der Absetzungsrand unter den Qualitätsindikatoren nicht erwähnt, ebenso nicht im Qualitätssicherungsverfahren beim IQ-TIG [9, 10]. Der positive Resektionsrand sei offensichtlich ein ungelöstes Problem, resümierten die Autoren. Ein positiver Resektionsrand bliebe offenbar ohne Konsequenzen bezüglich einer Zertifizierung, gehe aber natürlich mit Konsequenzen für die Patienten und Therapeuten einher.

Früherkennung ist vorteilhaft für Prostatakarzinompatienten

Ebenfalls in der VERSUS-Studie wurden Daten zur Früherkennung erfasst [11]. Bis August 2024 wurden insgesamt 25.065 Patienten mit der Erstdiagnose eines urologischen Tumors dokumentiert, davon 16.058 (64,1%) Patienten mit Prostatakarzinom. Im Median waren die Patienten bei Diagnosestellung 70,2 Jahre alt und bei 12% lag eine primäre Metastasierung vor. d-uo hat für alle Patienten mit Prostatakarzinom auch den Diagnoseanlass dokumentiert und konnte so feststellen, dass gut die Hälfte der Patienten (51%) bei der Früherkennung diagnostiziert werden. Im Vergleich zu

andern erkannten Tumoren waren mit 61,9% versus 52,8% mehr Patienten bei Früherkennung im Tumorstadium T1, 4,8% versus 12,8% waren bereits metastasiert. Im UICC-Stadium IV befanden sich 7,9% vs. 16,5% der Patienten. 82,5% vs. 66,4% der Diagnosen in der Früherkennung versus andere Diagnosestellungen wiesen einen PSA-Wert <20 ng/ml auf und ein höherer Gleason-Score wurde häufiger bei den anders erkannten Patienten beobachtet. Damit sei klar, dass die Früherkennung vorteilhaft sei, schlossen die Autoren und luden dazu ein, bei ProNAT, dem Nationalen Register Prostatakarzinom zur Erfassung und Verbesserung der sektorenübergreifenden Versorgungsqualität von d-uo mitzumachen.

Erste Daten des UroNAT charakterisieren Urothelkarzinompatienten

Weil die Daten des Krebsregisters zu lückenhaft sind, kam bei d-uo die Idee auf, das erste Nationale Register (NAT) zu gründen. Der erste Patient wurde im Oktober 2021 eingeschlossen und bei einer ersten Auswertung im Mai 2023 waren bereits Daten von 371 Patienten verfügbar. Im August 2024 erfolgte die 4. Auswertung mit den Daten von 1.242 Patienten. Beim DGHO wurden nun die Daten für Urothelkarzinompatienten (UroNAT) präsentiert [12]. Insgesamt konnten aus UroNAT Daten von 893 Patienten ausgewertet werden. Das mediane Alter betrug 72,7 Jahre und weniger als ein Viertel der Erkrankten war weiblich. Mit einem Anteil von 86% waren die meisten der Patienten über eine gesetzliche Krankenkasse versichert. Die Erkrankung traf Menschen unabhängig vom Bildungsgrad, ermittelt über den höchsten Schulabschluss, mit ähnlich häufigen Abschlüssen an Hauptschule, Realschule und Gymnasium. Der Body Mass Index (BMI)

lag im Median bei 27,0 kg/m² mit einem Minimum von 15,8 und einem Maximum von 63,6 kg/m². Als Diagnoseanlass wurde bei vorliegender Tumorsymptomatik insbesondere die Makrohämaturie (43%) und Miktionsbeschwerden (12%) genannt, ohne Tumorsymptomatik die Früherkennung (11%). An relevanten Begleiterkrankungen wurde am häufigsten Hypertonie (Männer 22,4%; Frauen 6,4%) berichtet, gefolgt von Diabetes (7,9%; 1,9%) und koronarer Herzkrankheit (KHK) (7,1%; 1,1%). Bei 17,7% (Männer) bzw. 5,4% (Frauen) der Patienten lagen keine Komorbiditäten vor. Eine Berufsexposition wurde nur für 8% der Patienten angegeben. Die Lokalisation des Primarius war vorrangig die Blase (96,2%). Bei 1,8% der Patienten war das Nierenbecken-Kelchsystem, bei 1,5% der Harnleiter und bei 0,4% die Harnröhre betroffen. An Therapien wurden für 76,5% der Patienten eine TUR-B mit intravesikaler Instillation geplant, 15,1% sollten eine Operation, Strahlen- oder Systemtherapie erhalten.

CAR-T-Zellen beim rezidierten Hodenkarzinom

Etwa 5-10% der Keimzelltumorpatienten und 30% der Patienten mit metastasiertem Hodenkarzinom erleiden ein Rezidiv [13]. Nach Hochdosischemotherapie mit autologem Stammzellsupport erreichen etwa 17% der Patienten langfristige Remissionen. Die Rezidivtherapie mit dem GOP-Regime (Gemcitabin, Oxaliplatin, Paclitaxel) erzielt bei etwa der Hälfte der Patienten ein Ansprechen mit einer medianen Dauer von 8 Monaten [14]. Auf der Suche nach weiteren Therapieoptionen für dieses seltene Klientel ging Dr. Florian Lücke, Universitätsklinikum Regensburg, in einer wissenschaftlichen Sitzung zum Hodenkarzinom auf die Möglichkeit der CAR-T-Zell-Therapie ein [15].

Claudin 6 eigne sich als mögliches Tumorantigen, da es auf Tumorzellen, nicht aber auf gesunden Zellen exprimiert werde, erklärte Lücke. Bei der CAR-T-Zelltherapie werden Patienten T-Zellen entnommen, im Labor mit einem chimären Antigenrezeptor ausgestattet und danach reinfundiert. Bei CAR-T-Zellen handelt es sich somit um körpereigene Immunzellen, die gentechnisch so verändert werden, dass sie Krebszellen über das Zielantigen erkennen und dann mithilfe der körpereigenen Immunabwehr abtöten. In die Dosisescalationsstudie BNT 211-01 wurden 13 Patienten mit Keimzelltumoren und Progress nach Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation eingeschlossen [16]. Ein Ansprechen wurde bei 38% und eine Krankheitskontrolle bei 54% der Patienten beobachtet. Bei 2 Patienten wurden Dosis-limitierende Toxizitäten berichtet. Auch wenn das Sicherheitsprofil weiter geschärft werden müsse, zeigten CAR-T-Zellen doch erste Wirksamkeitssignale bei Keimzelltumorpatienten, resümierte Lücke. Für Betroffene mit Rezidiv oder Progress nach Hochdosistherapie seien Studien eine wichtige Option für weitere Therapien.

Künstliche Intelligenz in Hämatologie und Onkologie

Das Potenzial von Künstlicher Intelligenz (KI) wird derzeit für alle Lebensbereiche breit diskutiert. Während der Kongress-Pressekonferenz ging Prof. Dr. Jakob Niklas Kather auf die Chancen und Risiken der Künstlichen Intelligenz (KI) ein [17]. Kather ist Vorsitzender des DGHO-Arbeitskreises „Künstliche Intelligenz in der Hämatologie und Onkologie“ und Professor für „Künstliche Intelligenz in der Medizin“ an der Medizinischen Fakultät und Informatikfakultät der Technischen Universität Dresden.

Chancen sehe er durch KI-Systeme bei der Analyse der kontinuierlich wachsenden Datenmengen, erklärte Kather. KI könne spezifische Muster erkennen, die für Diagnose, Therapie und Prognose relevant seien. Im Feld der Biomarker könne die Entdeckung und Entwicklung beschleunigt und damit schneller eine präzisere Diagnostik und Therapie ermöglicht werden. Ein weiterer Bereich, in dem KI-Systeme zum Einsatz kommen könnten, sei die Automatisierung von Arbeitsabläufen, um repetitive und zeitaufwendige Aufgaben im klinischen Alltag effizienter zu gestalten. Damit könne für das medizinische Personal eine Entlastung erfolgen, die für die direkte Patientenversorgung genutzt werden könnte. Auch klinische Studien könnten mithilfe der KI optimiert werden, beispielsweise durch die beschleunigte Analyse komplexer Daten und die Identifizierung geeigneter Patientenkohorten. In Bezug auf Datenschutz und Datenqualität sei die künstliche Intelligenz aber auch mit Herausforderungen verbunden, warnte Kather und unterstrich die Notwendigkeit einer sorgfältigen Prüfung des Einsatzes. Übergeordnetes Ziel müsse es sein, Konzepte in Diagnostik und Therapie zu optimieren und so die Versorgung von Patientinnen und Patienten zu verbessern.

Prof. Dr. Andreas Hochhaus, Geschäftsführender Vorsitzender der DGHO, ergänzte, dass Künstliche Intelligenz immer nur als ein unterstützendes Element verstanden werden dürfe. Im Zentrum der Versorgung stehe die Beziehung jeder einzelnen Patientin und jedes einzelnen Patienten zum ärztlichen und pflegerischen Personal. ◀

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerbürg

Quelle: Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie, 11.-14. Oktober 2024, Basel

Referenzen:

- [1] Fizazi K et al. First-line talazoparib with enzalutamide in HRR-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer: the phase 3 TALAPRO-2 trial. *Nat Med* 2024; 30: 257-264
- [2] Zschäbitz S et al. Exploratorische Subgruppenanalysen für Homologe Rekombinationsreparatur (HRR)-Gene und potentielle Assoziationen mit sekundären Effektivitätspunkten in der HRR-defizitären Population der TALAPRO-2-Studie. DGHO 2024, Vortrag #V625
- [3] Fallah J et al. Efficacy of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors by individual genes in homologous recombination repair gene-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer: A US food and drug administration pooled analysis. *J Clin Oncol* 2024; 42: 1687-1698
- [4] Klier J et al. Positiver Absetzungsrand bei radikaler Prostatektomie – Aktuelle Daten aus der VERSUS-Studie von d-uo. DGHO 2024, Vortrag #V626
- [5] Eastham JA et al. Predicting an optimal outcome after radical prostatectomy: the triecta nomogram. *J Urol* 2008; 179: 2207-2210
- [6] Patel VR et al. Pentafecta: a new concept for reporting outcomes of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2011; 59: 702-707
- [7] Kim M et al. Clinicopathological significances of positive surgical resection margin after radical prostatectomy for prostatic cancers: a meta-analysis. *Medicina (Kaunas)* 2022; 58: 1251
- [8] Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Jahresbericht Prostata 2023. www.dkg.de
- [9] S3-Leitlinie Prostatakarzinom. AWMF-Registernr. 043-022OL. Version 7.0, Mai 2024
- [10] IQTiG: Entwicklung eines Qualitätssicherungsverfahrens „Lokal begrenztes Prostatakarzinom“. www.IQTIG.de (abgerufen am 12.11.2024)
- [11] Klier J et al. In der VERSUS-Studie von d-uo werden mehr als die Hälfte der Prostatakarzinome durch Früherkennung diagnostiziert: Ist das vorteilhaft? DGHO 2024, Vortrag #V629
- [12] Klier J et al. Aktuelle Ergebnisse aus dem Urothelkarzinomregister UroNAT. DGHO 2024, Vortrag #V943
- [13] Onkopedia Leitlinie Keimzelltumoren des Mannes, Stand: Januar 2020 <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/keimzelltumoren-des-mannes/@@guideline/html/index.html> (abgerufen am 12.11.2024)
- [14] Bokemeyer C et al. Combination chemotherapy with gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in patients with cisplatin-refractory or multiply relapsed germ-cell tumors: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *Ann Oncol* 2008; 19: 448-453
- [15] Lücke F. Rezidive nach Hochdosistherapie: Sind CAR-T-Zellen eine Option für die Zukunft? DGHO 2024, Vortrag #V63
- [16] Mackensen A et al. CLDN6-specific CAR-T cells plus amplifying RNA vaccine in relapsed or refractory solid tumors: the phase 1 BNT211-01 trial. *Nat Med* 2023; 29: 2844-2853
- [17] Kongress-Pressekonferenz „Highlights der Jahrestagung 2024“, Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie, 12. Oktober 2024, Basel

Testosterontherapie

Keine Beeinträchtigung der Koagulation bei hypogonadalen Männern

Auch wenn die Testosterontherapie verschiedentlich mit einem erhöhten Thromboserisiko in Verbindung gebracht wurde, fehlen hierfür die Untersuchungen der globalen Koagulation. Aktuell sollte die globale Koagulation bei hypogonadalen Männern vor (T0) und 6 Monate nach (T1) dem Beginn einer Testosteron-ersatztherapie (TRT) mit der bei gesunden Kontrollen (gK) verglichen werden.

• Hypogonadale Männer weisen ein Ungleichgewicht der Prokoagulantien auf, das durch erhöhte Thrombinerzeugung erkennbar ist.

• Bei kurzfristiger TRT kommt es zu keiner Verschlechterung der globalen Koagulation.

• Das ist ein Hinweis darauf, dass Männern mit diagnostiziertem Hypogonadismus die Behandlung ohne Risiko verschrieben werden kann.

In der prospektiven Beobachtungsstudie wurde bei 38 Patienten mit Hypogonadismus (mittleres Alter 55 Jahre, SD 13) und 38 altersgleichen gesunden Kontrollen (gK) der Thrombingenerierungstest (TGA) zu T0 und T1 durchgeführt. Die Patienten erhielten entweder tägliches transdermales Testosteron-Gel oder lang-wirksame Injektionen mit Testosteronundecanoat. Der TGA ist ein auf der fortlaufenden Erfassung von Thrombinbildung und -zerfall basiertes In-vitro-Verfahren unter Bedingungen, die dem Prozess in vivo gleichkommen.

Globales Koagulationsprofil bei hypogonadalen Männern

In der gesamten Kohorte hypogonadaler Männer unterschieden sich das endogene Thrombin-Potential (ETP) (1502 (536) vs. 1485 (512) nM × min), die Verzögerungszeit (Lag Time), der Thrombin-Peak, die Zeit bis zum Peak und der Velocity Index von T0 bis T1 nicht.

Die Aktivität des Faktor VIII, des Protein C, des Antithrombins und des Fibrinogens waren zwischen beiden Zeitpunkten vergleichbar (Abb.).

Sensitivitätsanalyse

Das ETP und der Thrombin Peak waren zwischen beiden Subgruppen zu beiden Zeitpunkten vergleichbar. Bei den TGA-Parametern wurden in keiner Subgruppe der Patienten signifikante Veränderungen zwischen T0 und T1 festgestellt. Allerdings waren das ETP, der Thrombin Peak und der Velocity Index bei den mit injizierbarem Testosteron behandelten Patienten an T1 im Vergleich zu T0 (nicht-signifikant) geringer.

Globales Koagulationsprofil

Zu Baseline wiesen hypogonadale Männer im Vergleich zu den gK ein signifikant erhöhtes ETP auf ($p=0,009$). Das ETP blieb bei Patienten 6 Monate nach Beginn der TRT höher als bei den gK ($p=0,01$).

Der Velocity Index und der Thrombin-Peak waren zu Baseline signifikant erhöht, aber der Unterschied zu den gK war nach 6 Monaten nicht mehr signifikant. Die Lag Time und die Zeit zum Peak waren mit gK vergleichbar. Da der BMI bei den hypogonadalen Männern signifikant höher war als bei den gK, wurde die Analyse mit dem BMI als Kovariate wiederholt. Der Unterschied des ETP ($p=0,009$), des Thrombin Peak ($p=0,02$), und des Velocity Index ($p=0,02$) bestätigten sich.

Sowohl an T0 als auch T1 waren der Faktor VIII und das Antithrombin bei hypogonadalen Männern niedriger als bei den gK (Abb.). Das Fibrinogen war bei hypogonadalen Patienten höher als bei den gK (Abb.). Diese Unterschiede verloren nach Kontrolle für den BMI die Signifikanz. Red. ◀

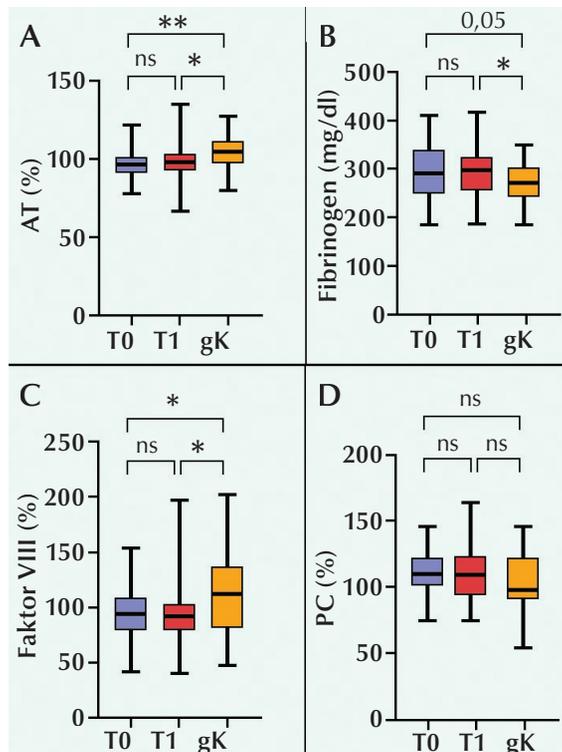


Abb.: Vergleich von Koagulationsparametern bei hypogonadalen Männern und altersgleichen gesunde Kontrollen (gK) vor (T0) und 6 Monate nach Beginn einer TRT (T1). A, Antithrombin (AT). B, Fibrinogen. C, Faktor VIII (FVIII). D, Protein C (PC). ns, nicht signifikant; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Lanzi V, Indirli R, Tripodi A, et al. 2024. Testosterone therapy does not affect coagulation in male hypogonadism: A longitudinal study based on thrombin generation. J Clin Endocrinol Metab <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae317>.

Testosterontherapie länger als 60 Monate verbessert Aging Male Symptome Scores bei Männern mit Altershypogonadismus

Bei Männern mit im Erwachsenenalter eingesetztem Testosteronmangel wurden anhand eines Registers für Männern mit Altershypogonadismus Veränderung (Δ) des Aging Male Symptoms Scores (AMSS) unter/nicht unter der Therapie mit Testosteronundecanoat (TU) analysiert.

In den mit nicht-parametrischer Statistik durchgeführten Analysen wurden Veränderungen des AMSS bei Männern unter der Therapie mit TU und bei Männern, die keine TU-Therapie erhalten hatten, in 6–12 monatlichen Intervallen bestimmt.

AMSS- und Δ AMSS-Werte während des Follow-up

Unter einer 60-monatigen Therapie mit TU sanken die AMSS-Werte (entsprechend einer verbesserten Lebensqualität [QoL]) an jedem Zeitpunkt bei jedem Mann im Vergleich zu dem Baseline-Wert signifikant ($p < 0,0001$, sign-rank).

Bei Männern, die sich gegen TU entschieden hatten, stiegen die AMSS-Werte (Verschlechterung der Lebensqualität) zu jedem Zeitpunkt im Vergleich zum Ausgangswert und den zuvor aufgezeichneten AMSS-Werten.

Prädiktive Faktoren für Δ AMSS nach 60-monatigem Follow-up

Es wurden separate lineare Regressionsanalysen mit Δ AMSS als abhängiger Variable und Basis-AMSS als unabhängiger Variable bei Männern

mit/ohne TU durchgeführt. Der Baseline-AMSS war in beiden Gruppen invers mit dem Δ AMSS assoziiert ($p < 0,001$) mit identischen Koeffizienten, obwohl die 95% Konfidenzintervalle bei den Männern ohne TU weiter waren. Bei den Männern unter TU, ließ der ($R^2=0,97$) erkennen, dass sich nahezu die ganze Variabilität durch obige Assoziationen erklären lässt (Abb. 1).

Dieser Zusammenhang blieb signifikant ($p < 0,001$), selbst wenn die Modelle für Alter, sowie die nach 60 Behandlungsmonaten aufgezeichneten Werte für Serum-Gesamttestosteron, Bauchumfang, HbA1c und Blutdruck adjustiert wurden.

Obwohl die Assoziationen zwischen Δ AMSS und dem Baseline-AMSS bei nicht unter TU-Therapie stehenden Männern auch nach Adjustierung für Alter, Serum-Gesamttestosteron, Bauchumfang, HbA1c und die Blutdruckwerte signifikant blieben ($p < 0,001$), war jeder diese Faktoren auch mit Δ AMSS assoziiert.

Bei Männern ohne TU-Therapie war der R^2 -Wert in der Assoziation zwischen Δ AMSS und dem Baseline-AMSS niedriger (0,40). Daraus resultierte (wie aus der Abbildung hervorgeht) ein größerer Streubereich als bei Männern mit TU-Therapie. Wenn alle die Faktoren in ein einzelnes Modell Eingang fanden, waren Baseline-AMSS, Alter

und der Serum-Gesamttestosteronspiegel invers mit dem Δ AMSS assoziiert, wohingegen der Bauchumfang und der diastolische Blutdruck bei Männern ohne TU-Therapie positiv mit dem Δ AMSS assoziiert waren.

Veränderung der AMSS-Kategorien basierend auf den Symptomen nach 60 Monaten

Alle Männer wurden zu Beginn und nach 60 Monaten Nachbeobachtung basierend auf Symptomen nach AMSS-Kategorien stratifiziert; 17–26 (keine signifikanten Symptome), 27–36 (leichte Symptome), 37–49 (mittelschwere Symptome) und >49 (schwere Symptome).

Zu Baseline hatte keiner der 260 Männer unter der TU-Therapie und nur einer von den 361 Männern ohne TU (Patientenzahlen beschränkt auf diejenigen mit AMSS-Werten zu Beginn und nach 6 Monaten Nachbeobachtung) AMSS-Werte zwischen 17 und 26. Nach 60 Monaten war bei 259 von 260 Männer mit TU-Therapie eine niedrigere AMSS-Kategorie (Verbesserung der Symptome) feststellbar, während die anderen Männer in der gleichen Kategorie verblieben, obwohl der AMSS nach 6 Monaten von 49 auf 41 zurückgegangen war.

Im Gegensatz dazu war von den 361 Männern, die sich gegen TU entschieden, nur bei einem Mann eine niedrigere AMSS-Kategorie (Verbesserung der Symptome) erkennbar (AMSS-Senkung von 51 auf 44), während 213 Männer in derselben Kategorie blieben und die übrigen 147 Männer in eine höhere Kategorie (Verschlechterung der Symptome) gerieten. Red. ◀

Haider KS, Zitzmann M, Ramachandran P, et al. 2024. Testosterone therapy over 60 months improves aging male symptoms scores in all men with adultonset testosterone deficiency. The Aging Male 27:1, 2357548.

• In dieser Studie wird gezeigt, dass Testosterontherapie bei Männern mit im Erwachsenenalter eingesetztem Testosteronmangel mit einem geringeren AMSS (verbesserte Lebensqualität) assoziiert ist, während Nichtbehandlung zu erhöhten Werten (Verschlechterung der Lebensqualität) führt.

• Die Baseline-AMSS-Werte sind in beiden Gruppen inverse Prädiktoren der Δ AMSS.

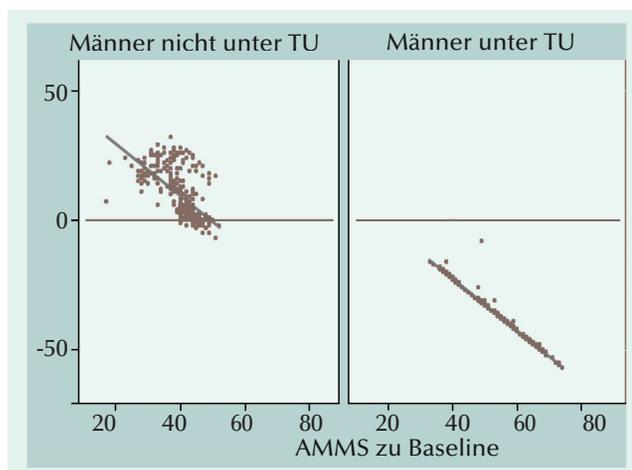


Abb.: Assoziation zwischen Δ AMSS nach 60 Monaten und AMSS-Basiswerten.

Blutdruckeffekte einer Testosteron-Ausgleichstherapie mit Testosteronundecanoat

Mit einer Testosterontherapie (TTh) lassen sich die verschiedenen mit Altershypogonadismus (TD) assoziierten Pathologien verbessern. Andererseits wird in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC; Summary of Product Characteristics), von fünf Testosteron-Präparaten gewarnt, dass die Behandlung mit Hypertonie im Zusammenhang stehen könne. Insofern werden in der aktuellen Untersuchung die Auswirkungen von Testosteronundecanoat (TU) auf den Blutdruck (BP) bei Männern mit Altershypogonadismus bewertet.

• Eine TTh mit TU war während des Follow-up unabhängig von einer antihypertensiven Therapie mit der Absenkung des Blutdrucks assoziiert. Die größte BP-Reduktion wurde bei Männern mit zu Baseline erhöhtem Blutdruck erreicht.

• Im Zusammenhang mit Warnhinweisen in den Zusammenfassungen von Arzneimittelmerkmalen, können die aktuellen Langzeitdaten zur Beruhigung bezüglich der Auswirkungen von TU auf den Blutdruck beitragen.

Von 737 in einem kumulativen, prospektiven, Register identifizierten Männern mit Altershypogonadismus, wurden Veränderungen des BP unter einer Testosteron-Ausgleichstherapie mit TU untersucht. Mittels multipler Regressionsanalyse wurden Faktoren (BP zu Baseline, Alter, Veränderung des Bauchumfangs und Hämatokrit [HKT]) ermittelt, die potenziell mit der Veränderung des BP bei Männern unter einer TTh mit TU assoziiert sind.

TTh und BP bei Männern mit und ohne TU-Verschreibung

In der gesamten Kohorte von 737 Männern, kam es bei 353 mit TU behandelten Männern (TTh) zu einem signifikanten Absinken des Blutdrucks. Weitere signifikante Veränderungen waren die Verringerung des Bauchumfangs und die Erhöhung des Hämatokrits. Erhaltenen Männer im Studienverlauf zu keinem Zeitpunkt TU, stieg der BP dagegen signifikant an. Zugleich nahm der Bauchumfang zu und der HKT sank ab. Von 353 Männern, die zu Baseline TU erhielten, haben nur 152 Männer keine blutdrucksenkende Therapie angewandt. Gleichwohl nahmen der BP und die Pulsamplitude bei allen Probanden signifikant ab.

BP-Veränderungen unter TTh ohne je Antihypertensiva angewendet zu haben

Bei den mit TU behandelten Männer, die kein blutdrucksenkendes Mittel

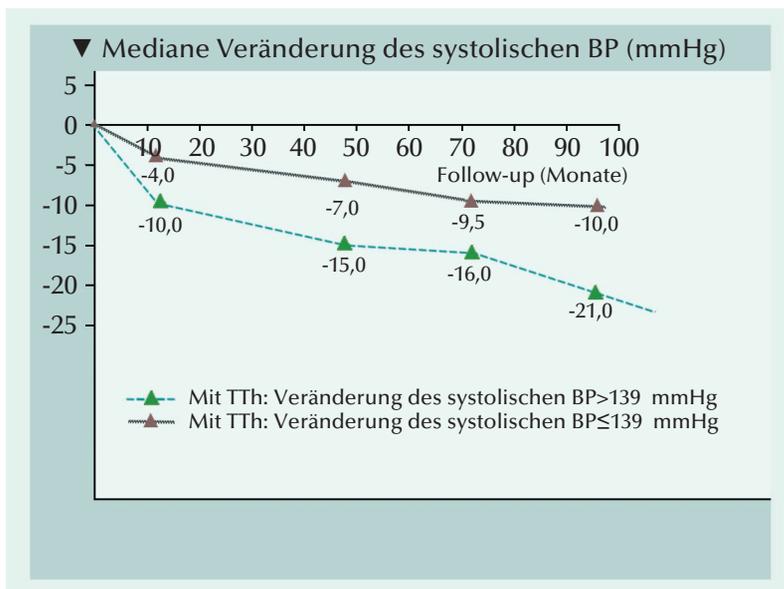


Abb. 1: Mediane Veränderung des systolischen Blutdrucks nach 12, 48, 72 und 96 Monaten unter einer Testosterontherapie (TTh) mit TU bei Männern, die zu keiner Zeit eine antihypertensive Therapie erhalten hatten, stratifiziert nach dem medianen systolischen BP zu Baseline: >139 mmHg vs. ≤139 mmHg.

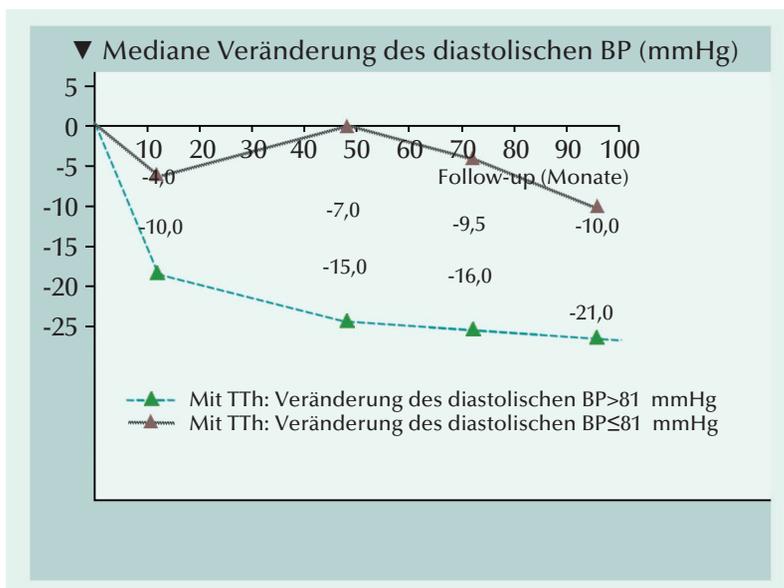


Abb. 2: Mediane Veränderung des diastolischen Blutdrucks nach 12, 48, 72 und 96 Monaten unter einer Testosterontherapie (TTh) mit TU bei Männern, die zu keiner Zeit eine antihypertensive Therapie erhalten hatten, stratifiziert nach dem medianen diastolischen BP zu Baseline: >81 mmHg vs. ≤81 mmHg.

erhalten hatten, sanken der systolische BP, der diastolische BP und die Pulsamplitude über 96 Monate Follow-up nach und nach ab. Nach 12 Monaten waren der systolische und diastolische BP bereits signifikant gesunken. Bei der Pulsamplitude war das nach 48 Monaten der Fall.

Mit der BP-Veränderung bei Männern ohne Antihypertensiva unter TTh assoziierte Faktoren

Mit der Veränderung des systolischen BP, des diastolischen BP und der Pulsamplitude waren nur die jeweiligen BP-Werte zu Baseline assoziiert. Dagegen bestand keine Assoziation mit möglichen Störva-

riablen wie dem Bauchumfang und dem HKT. Ein höherer BP zu Baseline war mit einer größeren prozentualen Verringerung des Blutdrucks verbunden (**Abb. 1**). Diese Veränderung war mit TU nach 12 Monaten signifikant ($p < 0,0001$). In ähnlicher Weise war die Verringerung des diastolischen BP signifikant ausgeprägter, wenn der diastolische BP zu Baseline oberhalb des Medians lag (**Abb. 2**).

Veränderung des BP ohne TU-Behandlung

Von den Männern, die kein TU anwenden wollten ($n=248$), nahmen etliche ($n=136$) blutdrucksenkende Mittel. Bei diesen nicht mit TU be-

handelten Männern erhöhten sich der systolische und diastolische BP wie auch die Pulsamplitude mit und ohne Antihypertensiva signifikant. Ohne Antihypertensiva zu Baseline, stiegen der systolische BP, der diastolische BP und die Pulsamplitude signifikant an.

Red. ◀

Hackett G , Mann A, Haider A, et al. 2024. Testosterone replacement therapy: Effects on blood pressure in hypogonadal men. World J Mens Health 42:749–761.

www.andrologen.info • www.urologen-infoportal.de

andrologen.info + urologen-infoportal.de

informieren seit über 20 Jahren umfassend über aktuelle Themen aus der klinischen und wissenschaftlichen Forschung auf dem Gebiet der Andrologie, Urologie und Uro-Onkologie.

Referate relevanter Publikationen aus internationalen Fachzeitschriften sind der zentrale Bestandteil unserer Berichterstattung. Sie erscheinen als monatlicher Newsletter.

andro.topics-Newsletter

Themen aus der Andrologie: Hormonstörungen, Testosteronmangel, Hypogonadismus, Testosterontherapie, Aging Male, Erektile Dysfunktion, Ejaculatio praecox, Infertilität.

Uro-Onkologie/Kurzreferate

Dieser Newsletter informiert über neueste Erkenntnisse und Therapien bei Prostatakarzinom, Nierenkrebs, Blasenkarzinom, Hodenkrebs.



Blieben Sie auf dem aktuellen Stand der Forschung und registrieren Sie sich für den **kostenlosen Newsletter** unter: **info@urologen-infoportal.de**

pro anima medizin medien OHG • Amselstr. 18 • 45472 Mülheim a.d. Ruhr • Tel.: 0208 3056-166 • info@pro-anima.de

Urologische Tumoren Behandlungsrealität und Routineversorgung in Deutschland

Unter dem Kongressmotto „Wissen schafft Evidenz, Heilung und Innovation“ wurde in Leipzig ein vielseitiges Programm präsentiert. Viele Studien der Uro-Onkologie beschäftigten sich mit der Behandlungsrealität und Routineversorgung in Deutschland. Die retrospektiven Analysen geben wichtige Informationen, die die Ergebnisse aus klinischen Studien ergänzen.

Nierenzellkarzinom: Studien zur Behandlungsrealität in Deutschland

Die Deutsche Gesellschaft für Immun- und Targeted-Therapie e.V. (DGFIT) unterstützt wissenschaftliche Forschung auf dem Gebiet der immun-onkologischen Therapie (IO) mit Immuncheckpointinhibitoren (ICI) und zielgerichteten Therapien mit Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI). Im Rahmen dieser Forschungsarbeit sollen auch Wis-

senslücken aufgedeckt werden, die für die Konzeption klinisch-wissenschaftlicher Studien erheblich sind. Da die Therapieoptionen für die Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC) vielfältig sind, wurden als ein Projekt Daten zur Behandlungsrealität in Deutschland erhoben und Ergebnisse der Befragung beim DGU vorgestellt [1]. 105 Ärzte aus Krankenhäusern (56%) und niedergelassenen Praxen (44%) nahmen an der Umfrage teil. Die zytoreduktive Nephrektomie hat laut dieser Umfrage auch im Zeitalter der Immun- und zielgerichteten Therapien noch einen hohen Stellenwert. 42,9% der Ärzte gaben an, dass 51-75% der Patienten nephrektomiert werden, und 29,5%, dass 76-100% eine Nephrektomie erhalten. Den IMDC-Score erfassen 85% der Ärzte in Unikliniken, 59% in Krankenhäusern und 63% in der Niederlassung. Befragt nach den bevorzugten IO/TKI-Kombinationen gaben Ärzte der Unikliniken häufiger an Pembrolizumab plus Lenvatinib zu

verwenden (67%). Ärzte in der Niederlassung behandelten häufiger mit Pembrolizumab plus Axitinib (62%). Die Kombination Nivolumab plus Cabozantinib wurde insgesamt am wenigsten häufig genutzt (4-10%). Als Begründungen für die Therapieentscheidung wurden für eine TKI-Monotherapie die Toxizität von 65% der Ärzte als einer der wesentlichen Gründe hervorgehoben, für die IO/IO-Kombination sprachen sich 81,4% insbesondere aufgrund des Gesamtüberlebensvorteils aus und eine TKI/IO-Kombination wurde wegen Vorteilen bezüglich des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) gewählt (Abb. 1). 42% der Ärzte gaben an, dass weniger als ein Viertel ihrer Patienten eine Zweitlinientherapie erhalten können. In der Zweitlinie wird überwiegend eine TKI-Monotherapie mit Cabozantinib gewählt.

Zur Behandlungsrealität in der adjuvanten Situation wurde eine retrospektive Studie mit Pembrolizumab-Patienten an 7 Unikliniken durchgeführt [2]. Ausgewertet wurden die Daten von 52 Erkrankten, die entsprechend der Kriterien der KEYNOTE-564-Studie in ein intermediäres bis hohes Risiko (IR-HR), ein hohes Risiko (HR) und Tumor mit M1 ohne Nachweis der Erkrankung (M1NED) gruppiert wurden. Untersucht wurde das krankheitsfreie Überleben (DFS) innerhalb dieser verschiedenen Subgruppen. Die Wahrscheinlichkeit 6 Monate krankheitsfrei zu überleben lag für Patienten der Gruppe IR-HR bei 79,5%, für HR-Gruppe bei 80% und für Betroffene mit M1NED bei 45,2%. Nach 12 Monaten betrug die DFS-Rate 79,5%, 53% bzw. 18,1%. Der DFS-Unterschied zwischen den nicht metastasierten Subgruppen (IR-HR und HR) gegenüber Patienten mit meta-

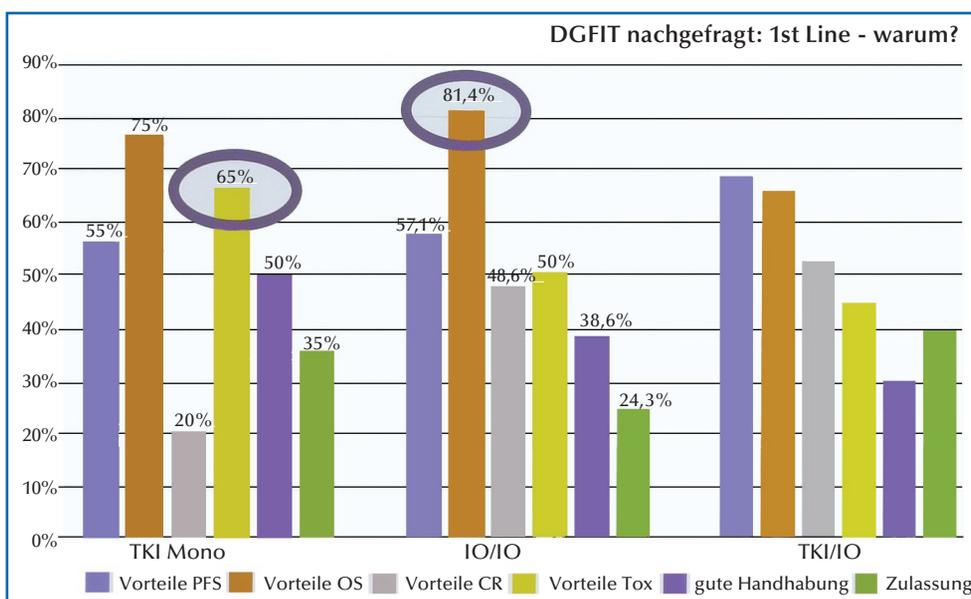


Abb. 1: Begründung für die Wahl der Erstlinientherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom (mod. nach [1]).

stasierter Erkrankung (M1NED) war statistisch signifikant ($p=0,0048$). Im Vergleich der Real-World-Daten mit der KEYNOTE-564-Studie zeigte sich für die Gruppe der Patienten mit M1NED ein signifikant schlechteres Ergebnis im Behandlungsaltag. Nach 6 Monaten betrug die DFS-Rate für die M1NED-Population in der KEYNOTE-564-Studie 75% versus 32,8% in der Real-World, nach 12 Monaten lebten 50% versus 16,4% der Patienten krankheitsfrei ($p=0,025$). Die Behandlungssicherheit war vergleichbar zwischen KEYNOTE-564-Studie und der retrospektiven Studie aus dem Praxisalltag.

Ebenfalls retrospektiv wurde die Erstlinien-Immunkombination bei der Behandlung klarzelliger und nicht-klarzelliger Nierenzellkarzinome untersucht [3]. Ausgangspunkt für die Studie war die etablierte Anwendung derselben Strategien für beide RCC-Ausprägungen, obwohl das nicht-klarzellige RCC in klinischen Studien deutlich unterrepräsentiert ist. Ausgewertet wurden die Daten von 289 Patienten, die an 8 deutschen Zentren behandelt wurden, davon 13% mit nicht-klarzelliger Histologie. Im Median betrug das PFS 13 Monate bei Patienten mit klarzelligem und

15 Monate bei nicht-klarzelligem RCC. Bezüglich des OS wurden bei klarzelligem Karzinomen median 37 Monaten beobachtet, während der Median bei nicht-klarzelligem Tumoren noch nicht erreicht war. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

Prostatakarzinom: Untersuchungen für optimierte Therapie im metastasierten Stadium

Auch beim Prostatakarzinom helfen Real-World-Daten bei der Therapieoptimierung. In der retrospektiven Analyse EPIC-REAP wurde die Effizienz von PARP-Inhibitoren bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom und homologen Rekombinationsreparatur (HRR)-Mutationen untersucht [4]. Verwendet wurden die Daten der Frankfurt Metastatic Cancer Database of the Prostate. Von 196 Patienten waren 69% HRR-negativ und 31% HRR-positiv. Bei den HRR-Alterationen handelte es sich am häufigsten um eine BRCA 1/2-Mutation (66%). Insgesamt wurden 12% der ausgewerteten Patienten mit einem PARP-Inhibitor behandelt. Sie bildeten 4,4% der HRR-negativen und 30% der HRR-positiven Ko-

horte ab. Obwohl die Charakteristik von Patienten und Tumoren in beiden Gruppen vergleichbar war, zeigte sich ein signifikanter OS-Vorteil für die HRR-negative Erkrankung. Im hormonsensitiven metastasierten Stadium (mHSPC) lebten die Patienten median 113 versus 63 Monate, im kastrationsresistenten metastasierten Stadium (mCRPC) 70 versus 42 Monate (Abb. 2). Die Behandlung mit einem PARP-Inhibitor verbesserte die OS-Prognose von Patienten mit BRCA-mutiertem Prostatakarzinom von median 33 auf 48 Monate. Die Inzidenzen der HRR-Mutationen seien hoch, resümierten die Autoren, und der HRR-Status determiniere das Überleben bereits ab dem metastasierten hormonsensitiven Stadium. Auch wenn die Zulassung für PARP-Inhibitoren HRR-unabhängig sei, lohne sich die Testung für die Patientenführung, Staging und Prognose.

Nach Versagen der systemischen Erstlinientherapie soll laut aktuellen Leitlinien eine molekulare Analyse zur Identifikation therapierbarer Mutationen erfolgen. Die Ergebnisse der NGS-basierten Daten für 236 Patienten der Uniklinik Köln wurden geprüft und 224 (95%) konnten ausgewertet werden [5]. Das Gewebe stammte aus der Prostata

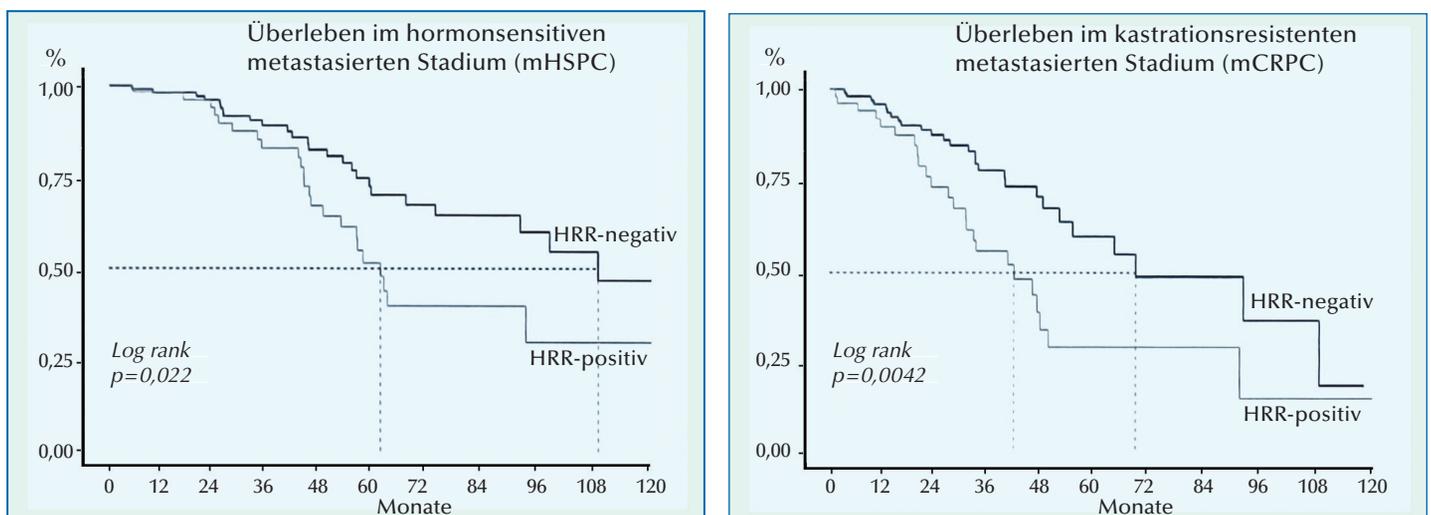


Abb. 2: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom HRR-Status bei Patienten mit mHSPC (links) und mCRPC (rechts) (mod. nach [4]).

(31%) und Lymphknoten (30%) sowie viszeralen und ossären Metastasen (15% bzw. 24%). Eine aktivierende oder inhibierende Mutation wurde bei 63% der Patienten identifiziert. Am häufigsten waren dies Mutationen der HRD-Gene (BRCA 1/2, ATM, CDK12, CHEK2, FANCA und Rad51C) und p53-Mutationen. Bei 40% der Mutationen handelte es sich um therapierbare oder potenziell therapierbare Alterationen. Diese Ergebnisse stützen die NGS-Analyse nach Versagen der ersten systemischen Therapielinie beim mCRPC.

Da mit der längeren Lebenserwartung und einer intensiveren Behandlung die Anzahl aggressiver Tumorvarianten (AVPC) steigt, wurde in einer retrospektiven Analyse die Wirksamkeit von Cabazitaxel plus Carboplatin geprüft [6]. In der randomisierten Phase-II-Studie resultierte die zusätzliche Gabe von Carboplatin zu Cabazitaxel in einer Verlängerung des medianen PFS von 4,5 auf 7,3 Monate [7]. Für die retrospektive Untersuchung wurden 43 Patienten identifiziert, von denen 67% einen initialen Gleason ≥ 8 aufwiesen. Median wurden den Patienten bereits 3 Therapielinien appliziert. Die Metastasierung betraf Knochen (91%), Lymphknoten (74%) und viszerale Bereiche (53%). Im Ergebnis erhielten die Patienten median 6 Zyklen der Chemotherapie-Kombination. Zur Zeit der Interimsanalyse waren 21% der auswertbaren 38 Patienten in partieller Remission, 1 Patient (3%) wies ein gemischtes Ansprechen auf und 47% eine stabile Erkrankung. Das mediane PFS lag bei 4,6 Monaten. Die Autoren schlossen aus den Studienergebnissen, dass die Kombination von Cabazitaxel und Carboplatin bei Patienten mit AVPC eine wirksame Therapieoption ist. Die Effektivität könne mit der partiellen Inversion des AVPC-Phänotyps assoziiert sein.

Urothelkarzinom

Erhaltungstherapie mit Avelumab in der first-line in der Routineversorgung in Deutschland

In das CARAT-Register wurden prospektiv Daten von 1.250 RCC- sowie 500 Urothelkarzinompatienten (UBC) aus 150 deutschen Zentren erfasst [8]. Als Einschlusskriterien für die UBC-Kohorte galten das fortgeschrittene und lokal inoperable oder metastasierte Urothelkarzinom zu Beginn einer systemischen Erstlinienbehandlung. Von 247 Patienten mit Qualifikation für eine Avelumab-Behandlung erhielten 161 eine Platin-basierte Chemotherapie in der ersten Therapielinie, die von 127 Patienten bereits beendet wurde. 90 Patienten zeigten keinen Progress oder Tod und qualifizierten sich damit für eine Erhaltungstherapie mit Avelumab, welche 44 Betroffene auch erhielten. Patienten, die in der Routineversorgung mit Avelumab behandelt wurden, hatten ein medianes Alter von 69 Jahren. 10% der Betroffenen wiesen einen ECOG PS ≥ 2 und etwa 80% Begleiterkrankungen auf. Durchschnittlich dauerte die Chemotherapie 2,95 Monate und die Erhaltungstherapie 2,74 Monate an. Im Median betrug das PFS für Patienten mit Erhaltungstherapie 7,5 Monate und das OS 11,2 Monate. Nur etwa ein Drittel der Patienten qualifizieren sich in der realen Welt für eine Erhaltungstherapie mit Avelumab, resümierten die Autoren.

Das OS sei kürzer als in der JAVELIN Bladder 100 Studie, wahrscheinlich ein Hinweis auf die Unterschiede in den demografischen und klinischen Charakteristika. Die Daten aus CARAT deuten aber auf die Wirksamkeit von Avelumab auch in der Routinepraxis hin.

Therapie mit dem Anti-körper-Wirkstoff-Konjugat

Mit Enfortumab vedotin wurde bei Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem Urothelkarzinom eine Real-World-Studie zur Effektivität durchgeführt [9]. Als Datenbasis wurde eine große europäische Kohorte (GUARDIANS consortium) herangezogen. In die retrospektive Analyse flossen klinische Parameter von 188 Patienten ein, die mit Enfortumab vedotin in der Monotherapie entsprechend der EMA-Zulassung behandelt wurden. Im Median lag das Alter der Erkrankten bei 66 Jahren, 22% waren 75 Jahre und älter. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11 Monaten zeigten 46% der Patienten ein Ansprechen und 12% eine stabile Erkrankung. Das PFS lag bei median 7,0 Monaten und das OS bei median 12,0 Monaten (Abb. 3). Zu den Prädiktoren für eine schlechtere Prognose gehören laut den Registerdaten ein schlechter Allgemeinzustand (ECOG PS ≥ 2 ; HR: 5; 95%-KI 3,0-8,3; $p < 0,001$), ein höheres Risiko zu Versterben (Bellmunt Risk Score > 1 ; HR: 3,3; 95%-KI 1,8-5,7; $p < 0,001$), Lebermetastasen (HR: 1,3; 95%-KI 0,9-2,1; $p = 0,01$), Knochenmetastasen (HR: 1,5; 95%-KI 1,01-2,36; $p = 0,04$) und die Tumorlokalisation im oberen Harntrakt (UTUC; HR: 1,4; 95%-KI 0,89-2,19; $p = 0,027$). Eine vorherige definitive lokale Therapie war mit einer Verlängerung des OS assoziiert (HR: 0,6; 95%-KI 0,32-1; $p = 0,048$).

Ein erhöhter Natrium-Spiegel ist mit einer besseren Prognose assoziiert

Mit dem Ziel der Bewertung des prognostischen und prädiktiven Wertes von Natrium, Kalium, Chlorid, Magnesium und Calcium wurde eine Post-hoc-Analyse der Elektrolyt-

spiegel aus den Phase-III-Studien IMvigor211 und IMmotion151 durchgeführt [10]. Ein erhöhter Natrium-Spiegel war bei ICI-behandelten Patienten mit mRCC oder mUC mit einer besseren Prognose assoziiert. Es zeigte sich eine lineare Korrelation zwischen Natrium und dem OS, der nur bei den Immuntherapie-behandelten Patienten signifikant war. Hohe Natriumwerte identifizieren Patienten, die von der Immuntherapie versus dem Komparator profitieren, so die Autoren. Damit hätte der Natriumwert ein Potenzial als prädiktiver Biomarker, der direkt und kostengünstig in den klinischen Alltag integriert werden könnte. Bei einem Grenzwert von Na >140 mmol/l lag die Hazard Ratio für den Vergleich des OS unter Atezolizumab plus Bevacizumab versus Sunitinib in der IMmotion151-Studie bei 0,47

($p=0,0083$), während für die gesamte Studienpopulation kein signifikanter OS-Unterschied gezeigt werden konnte ($p=0,25$). Ob eine Diät mit hohem Salzgehalt als Intervention bei einer Behandlung mit einer Immuntherapie sinnvoll ist, könnte auf Basis dieser Studienergebnisse untersucht werden. ◀

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerburg

Quelle: 76. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V., 25.-28. September 2024, Leipzig

Referenzen:

- [1] Hegele A et al. DGFIT nachgefragt – aktuelle Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC): Ergebnisse einer deutschlandweiten Umfrage. DGU 2024, Abstr. #V05-06
- [2] Mattigk A et al. Adjuvante Therapie mit Pembrolizumab im Nierenzellkarzinom: Real-World-Daten aus Deutschland. DGU 2024, Abstr. #V05-07
- [3] Cano Garcia C et al. Erstlinien-Immuntherapiekombinationen für klarzellige und nicht-klarzellige metastasierte Nierenzellkarzinome:

Multizentrische real-world Daten. DGU 2024, Abstr. #V05-08

[4] Wenzel M et al. Einfluss der homologen Rekombinationsreparatur (HRR) Mutationen auf das Überleben im Real-World Setting von Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom. DGU 2024, Abstr. #V23-08

[5] Steenbock O et al. NGS-basierte molekulare Panelanalyse des metastasierten Prostatakarzinoms: wie häufig sind therapierbare Mutationen? DGU 2024, Abstr. #V23-07

[6] Strewinsky N et al. Efficacy of cabazitaxel and carboplatin in heavily pretreated patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. DGU 2024, Abstr. #V23-09

[7] Corn PG et al. Cabazitaxel plus carboplatin for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancers: a randomised, open-label, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 1432-1443

[8] Goebell P] et al. Erhaltungstherapie mit Avelumab in der first-line bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom in der Routineversorgung in Deutschland: Interimsanalyse des prospektiven CARAT-Registers. DGU 2024, Abstr. #V33-02

[9] Darr C et al. Real-world efficacy of enfortumab vedotin in patients with metastatic/locally advanced urothelial carcinoma from a European database. DGU 2024, Abstr. #V33-05

[10] Klümper N et al. High serum sodium predicts immunotherapy response in metastatic renal cell and urothelial carcinoma. DGU 2024, Abstr. #V33-07.

Behandlung des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) Nutzen der frühen Therapieintensivierung bestätigt

Bei der Behandlung des mHSPC besteht nach wie vor ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf. Innovative Therapieansätze setzen oft auf die frühe Therapieintensivierung und nutzen die Kombination verschiedener Wirkmechanismen. Diesen Prinzipien folgt auch die Triple-Therapie aus dem Androgenrezeptor-Inhibitor (ARI) Darolutamid (Nubeqa®) in Kombination mit Docetaxel und Androgendeprivationstherapie (ADT). Die Zulassung von Darolutamid in der Indikation mHSPC erfolgte 2023 aufgrund der positiven Ergebnisse aus der Phase-III-Studie ARASENS [1]. Inzwischen wird die Triple-Therapie mit Darolutamid auch in der aktualisierten S3-Leitlinie „Prostatakarzinom“ als eine Erstlinientherapie mit dem starken Empfehlungsgrad A für alle Chemotherapie-fähigen Patienten empfohlen [2].

Triple-Therapie zur frühen Therapieintensivierung mit starkem Empfehlungsgrad im mHSPC

Darolutamid ist aktuell sowohl in der Indikation mHSPC als auch – kombiniert mit ADT allein – zur Behandlung des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms mit hohem Risiko für die Entstehung von Metastasen (Hochrisiko-nmCRPC) zugelassen und hat in beiden Indikationen einen festen Stellenwert in der Therapielandschaft erworben. Die Substanz demonstrierte in den pivotalen Phase-III-Studien ARASENS (mHSPC) und ARAMIS (nmCRPC) – beide multizentrisch, randomisiert, doppelblind und Placebo-kontrolliert – eine gute Wirksamkeit bei ähnlichem Nebenwirkungsprofil wie in den jeweiligen Kontrollarmen [1,3,4]. Da sich die

Triple-Therapie in ARASENS gegenüber der Zweifachtherapie aus ADT plus Docetaxel in Bezug auf Überleben, Progression und PSA-Ansprechen als deutlich überlegen zeigte, erfolgte 2023 die Zulassung von Darolutamid in der Indikation mHSPC [1]. Nur wenig später, im Mai 2024, folgte die Aufnahme der Triple-Therapie in die aktualisierte S3-Leitlinie „Prostatakarzinom“ als eine empfohlene Erstlinientherapie mit dem Empfehlungsgrad A für alle Chemotherapie-fähigen mHSPC-Patienten ohne Einschränkung klinischer Subgruppen. Die S3-Leitlinie bewertete außerdem ARASENS als einzige Zulassungsstudie im mHSPC mit dem Evidenzlevel 1++ [2]. Beim Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) 2024 wurden unter der wissenschaftlichen Leitung von Prof. Martin Bögemann (Münster) im Rahmen des Bayer-Satellitensymposiums die neuesten Daten und praktischen Erfahrungen zu Darolutamid beim mHSPC diskutiert. Prof. Bögemann erachtet die zusätzliche Gabe von Docetaxel zu ADT und Darolutamid als biologisch sinnvoll und befürwortet die Triple-Therapie für alle Chemotherapie-fähigen mHSPC-Patienten.

Triple-Therapie verlängert Gesamtüberleben gegenüber Zweifachtherapie (ADT + Docetaxel) um ein Drittel

In ARASENS wurden insgesamt 1.306 mHSPC-Patienten eingeschlossen und 1:1 randomisiert, um entweder zweimal täglich 600 mg Darolutamid zusätzlich zu ADT und 6 Zyklen Docetaxel (Triple-Therapie) oder Placebo anstelle von Darolutamid zu erhalten (Zweifachtherapie) [1]. Als primärer Endpunkt fungierte das Gesamtüberleben (OS), welches sowohl für die Gesamtpopulation als auch für

klinisch relevante Subgruppen analysiert wurde. Mit einem insgesamt um 32,5% niedrigeren Sterberisiko gegenüber dem aktiven Komparator verbesserte die Zugabe von Darolutamid das OS signifikant [1]. Auch alle vordefinierten klinischen Subgruppen profitierten bezüglich des OS von der Triple-Therapie [1]. Patienten im Darolutamid-Arm hatten im Vergleich zum aktiven Komparator außerdem ein um 64% niedrigeres Risiko dafür, dass ihr Krebs unter der Behandlung zum mCRPC fortschritt [1]. Die zusätzliche Gabe von Darolutamid verlängerte darüber hinaus signifikant die Zeit bis zur Progression des Prostata-spezifischen Antigens (PSA), einem explorativen Endpunkt der Studie [5]. Unerwünschte Ereignisse (UEs) während der Behandlung wurden in beiden Studienarmen vergleichbar häufig beobachtet, was sich auch in einer ähnlichen Rate UE-bedingter Therapieabbrüche – nämlich 13,5% im Darolutamid-Arm vs. 10,6% im Kontrollarm – niederschlug [1].

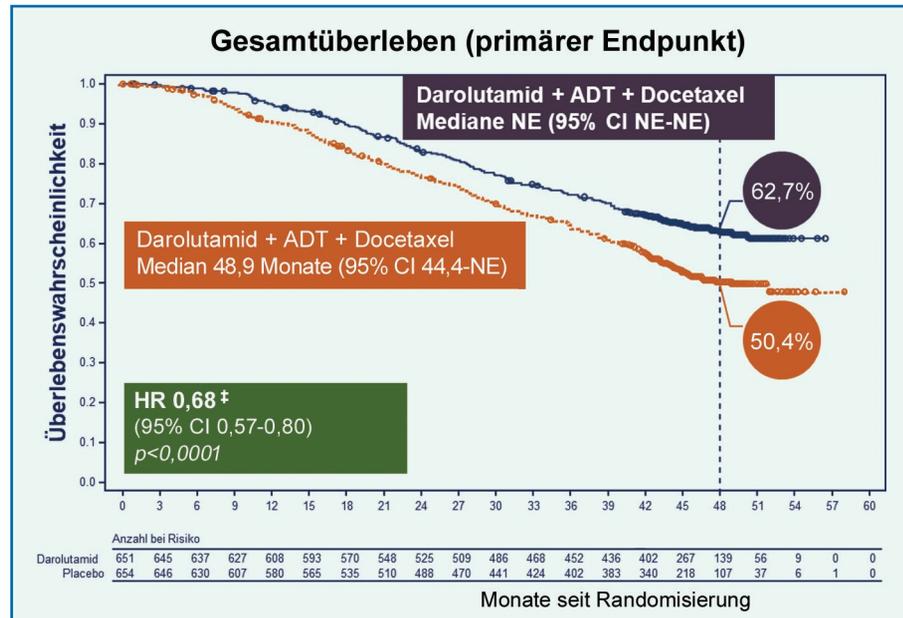
Triple-Therapie bewirkt tiefes PSA-Ansprechen

Eine Post-hoc-Analyse von ARASENS, die erstmalig beim Kongress der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) 2023 vorgestellt wurde, gibt Aufschluss über das PSA-Ansprechen unter der Triple-Therapie. Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass sich die Triple-Therapie im Vergleich zur Zweifachtherapie beim mHSPC vorteilhaft auf das PSA-Ansprechen auswirkt – und dies unabhängig vom Tumorzellen und der Risikoklassifizierung. So erlebten im Darolutamid-Arm 65,8% der high-volume- und 91,7% der low-volume-Patienten keinen PSA-Progress. Im Kontrollarm blieben hingegen nur 27,0% der high-volume- und 36,3%

der low-volume-Patienten ohne PSA-Progress [6]. Außerdem wurde untersucht, welcher Anteil Patienten im Studienverlauf mindestens einmal einen PSA-Wert unterhalb der Nachweisgrenze erreichte. Dies traf im Darolutamid-Arm auf 63,1% der high-risk-Patienten sowie 76,9% der low-risk-Patienten zu, während der PSA-Wert unter der Zweifachtherapie nur bei 24,1% der high-risk-Patienten und 39,2% der low-risk-Patienten die Nachweisgrenze unterschritt [6]. Patienten mit unter der Triple-Therapie erreichtem PSA-Wert von unter 0,2 ng/mL hatten außerdem einen von Krankheitslast oder Risikostatus unabhängigen Überlebensvorteil. Die Post-hoc-Analyse verdeutlichte insgesamt, dass mHSPC-Patienten unter der Triple-Therapie unabhängig vom Tumorumfang und der Risikoklassifizierung ein tiefes, langanhaltendes und effizientes PSA-Ansprechen erreichen können, das mit einem verbesserten OS verbunden ist. Low-volume-Patienten erlebten größtenteils ein ereignisfreies Überleben über 4 Jahre und zogen somit besonders viele Vorteile aus der frühen Therapieintensivierung [6].

Nutzen für eine breite Patientenklientel

Ein Jahr nach der Zulassung von Darolutamid im mHSPC wurden bereits etliche Patienten außerhalb von klinischen Studien mit der Triple-Therapie behandelt, so dass zahlreiche praktische Erfahrungen mit einer großen Bandbreite an Patienten vorliegen. Exemplarisch wurden beim DGU-Satellitensymposium Kasuistiken präsentiert, in denen die Therapie mit Darolutamid plus ADT und Docetaxel erfolgreich zum Einsatz kam. So wies ein 70-jähriger high-volume-, high-risk-Patient mit gutem Allgemeinzustand bei seiner Diagnose im Januar 2023 einen PSA-Wert von 165 ng/mL sowie eine hohe, vorwiegend ossäre Metastasenlast



Die Zugabe von Darolutamid verbesserte das Gesamtüberleben (primärer Endpunkt) signifikant, das Sterberisiko war um 32,5% niedriger gegenüber dem aktiven Komparator, (modifiziert nach [1]).

auf. Der Patient wurde ab Februar 2023 mit ADT behandelt, erhielt ab März 2023 zusätzlich Darolutamid und absolvierte zwischen April und August 2024 eine Chemotherapie mit Docetaxel bei insgesamt guter Verträglichkeit. Nach Abschluss der Chemotherapie im September 2023 waren in der Bildgebung keine Filiae mehr nachweisbar. Gleichzeitig hatte sein PSA-Wert zu diesem Zeitpunkt 0,006 ng/mL unterschritten. Ähnlich gut sprach ein erst 59-jähriger low-volume-, high-risk-Patient mit ebenfalls gutem Allgemeinzustand, der sich im Juli 2023 mit einem nur mäßig erhöhten PSA-Wert vorstellte, auf die Triple-Therapie an. Für diesen Patienten bestand ein besonders großer Handlungsbedarf, da er verhältnismäßig jung war und zugleich ein hohes Progressionsrisiko aufwies. Eine frühe Therapieintensivierung war somit explizit angezeigt. Der Patient konnte ebenfalls ohne Berücksichtigung besonderer Faktoren ab Oktober 2023 mit Darolutamid plus ADT und Docetaxel bei guter Verträglichkeit behandelt werden. Nach Beendi-

gung der Chemotherapie im Frühjahr 2024 war sein PSA-Wert auf 0,024 ng/mL gesunken. Gleichzeitig wurden per Knochenszintigramm und Computertomografie-Staging keine Anzeichen für einen Resttumor oder Metastasen detektiert. Beide Patienten konnten die Behandlung mit Darolutamid plus ADT nach Beendigung der Chemotherapie fortführen. ◀

Autorin: Dr. Julia Dittmann, Hamburg.

Literatur:

- [1] Smith MR, et al. N Engl J Med. 2022; 386(12): 1132-1142.
- [2] Leitlinienprogramm Onkologie, Version 7.0, Mai 2024. S3-Leitlinie Prostatakarzinom. Online unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/043-022OL> (letzter Zugriff: 23.09.2024).
- [3] Fizazi K, et al. N Engl J Med. 2019; 380(13): 1235-1246.
- [4] Fizazi K, et al. J Clin Oncol. 2020; 38(Suppl 15): 5514.
- [5] Saad F, et al. J Clin Oncol. 2022; 40(Suppl 16): Abstract 5078.
- [6] Saad F, et al. Ann Oncol. 2023; 34(Suppl 2): S964 und Poster 1784P.

Mit freundlicher Unterstützung von
Bayer Vital GmbH

PP-NUB-DE-0705-1

PCa-Screening: Wie geht es weiter?

Zu der Frage, welche Erkenntnisse man bisher bzgl. des Screenings zum Prostatakarzinom (PCa) gewonnen hat und wie ein möglichst risikoadaptiertes Screening künftig erfolgen kann, wurden während eines Forums im Rahmen des DGU-Kongresses in Leipzig Antworten erörtert.

Prof. Dr. Peter Albers, Düsseldorf, erläuterte die Zehn-Jahres-Daten der PROBASE-Screening-Studie. So könne eine neue „low risk“-Gruppe definiert werden, die auf niedrigen PSA-Werten <1,5 ng/ml in einem Alter von 45 Jahren basieren, so Albers. Weitere Erkenntnisse: Die Bereitschaft zur Teilnahme an einem risikoangepassten Screening-Programm sei bei den teilnehmenden Männern durchaus gut gewesen und die digitale rektale Untersuchung (DRE) sei als Screening-Test nicht mehr zeitgemäß.

Weitere Fragen wie etwa MRT im Screening-Programm bei jungen Männern, ob der Einsatz einer KI die MRT-Analyse verbessern könnte, ob es geeignete Biomarker vor der MRT gibt oder wie man die Akzeptanz des Screenings generell verbessern könnte, sind noch nicht geklärt.

ERSPC (European Randomized study of Screening for Prostate Cancer)

Relevante Ergebnisse aus 21 Jahren ERSPC (European Randomized study of Screening for Prostate Cancer) mit über 650.000 Männern stellte Ivo de Vos, MD, Rotterdam, vor. Demnach könne ein herkömmliches PSA-basiertes Screening die Prostatakrebs-spezifische Sterblichkeit und die Zahl der Metastasen deutlich senken. Zwar könne der Nutzen eines reinen PSA-Screenings durch das Risiko einer Überdiagnose untergraben, dennoch sollten einige Aspekte künftig berücksichtigt werden. So gelte es, die geeignete Altersgruppe zu identi-

fizieren, ein wiederholtes Screening zu implementieren und eine ausreichende Compliance zu sichern, sagte de Vos. Dabei sei der risikobasierte Screening-Ansatz relevant.

Voraussetzungen für eine erfolgreiche Implementierung

Wichtige Aspekte für die Implementierung des risikoadaptierten Screenings in Deutschland erläuterte Maxime de Vrieze MD, vom DKFZ in Heidelberg. Dazu zählten die Entwicklung einer wie auch in der S3-Leitlinie vorgeschlagenen, leicht zu untersuchenden Kommunikationsstrategie sowie die Überwachung und Verbesserung der Akzeptanz eines organisierten, risikoangepassten Screening-Programms. Generell sollten PSA-Screening-Tests vom nationalen Gesundheitssystem angeboten und sowohl der Ort der PSA-Entnahme (Labor, urologische Praxis, Apotheken o.a.) als auch die diagnostischen Pfade eindeutig definiert werden, so de Vrieze.

EU-einheitliches Screening?

Ob ein EU-einheitliches Screening Sinn macht, erläuterte PhD Katharina Beyer, Rotterdam, anhand von PRAISE-U (the PRostate cancer Awareness and Initiative for Screening in the European Union). Dabei handelt es sich um ein EU-Pilotprojekt zur PCa-Früherkennung, das dem Name entsprechend die Awareness zum PCa verbessern sowie ein passendes europaweites Screening untersuchen soll. Die Vision sei u.a., so Beyer, dass die Mitgliedstaaten individualisierte Ansätze anböten, um eine rechtzeitige PCa-Erkennung bei Männern zu erreichen, die von einer frühen Behandlung profitieren könnten. Dazu werde derzeit in einigen Ländern ein Algorithmus getestet, um eine Harmonisierung und kosteneffiziente Umsetzung in allen EU-Mitgliedstaaten gewährleisten, die Sterblichkeit senken und

zu guter Letzt opportunistische Tests, Überdiagnosen und Überbehandlungen vermeiden zu können.

PCa-Früherkennung der Zukunft

Bei der risikoadaptierten PCa-Früherkennung 2.0 handelt es sich um einen Algorithmus, der auch Teil eines Positionspapiers der DGU ist. Dabei gehe es laut Prof. Dr. Maurice Stephan Michel, Mannheim, vor allem darum, Überdiagnostik und -therapie zu vermeiden. So sehe der Algorithmus eine Risikostratifizierung bei einem PSA-Wert über 3 ng/ml im Blut vor und berücksichtige zudem das individuelle Risiko, die familiäre Vorbelastung sowie eine transrektale Ultraschall-Untersuchung zur Bestimmung der Prostatagröße. Der DGU zufolge würden bei einer Screening-Beteiligung von etwas mehr als 30% etwa 327.000 Männer von 50 bis 65 Jahren in der ersten Untersuchung einen entsprechend erhöhten PSA-Wert aufweisen. Die mittels einer weiteren Risikostratifizierung ermittelten High-Risk-Patienten erhielten ein multiparametrisches MRT. Berechnungen zufolge wären dies etwa 65%, sodass die Zahl der MRT im ersten Jahr auf ca. 212.000 Fälle reduziert werden könnte. Die weitere Stratifizierung ergäbe dann voraussichtlich 43 % Intermediate- oder High-Risk-Karzinome, sodass man in dieser Variante auf ungefähr 91.000 Biopsien käme. Das Fazit: Die risikoadaptierte Früherkennung hätte verschiedene positiven Effekte, wie eine signifikante Reduktion der Mortalität sowie der primären und sekundären Metastasierung, eine abnehmende Detektion von Low-Risk-Karzinomen und mehr aktive Überwachung. ◀

Bericht: Anne Göttenauer, Dortmund

Quelle: Forum „Prostatakarzinom-Screening – wo stehen wir 2024?“ anlässlich des 76. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU), Leipzig, 26. September 2024

Interview mit Frau Dr. Angela Grigelat:

Guter Start für eine bessere Therapie: Was hilft Männern nach der Krebsdiagnose?

Männer verarbeiten die Diagnose Krebs oft völlig anders als Frauen. Insofern stellt sich die Frage, was Männern nach einer solchen Diagnose möglichst gut helfen kann. Mit diesem Thema hat sich Dr. Angela Grigelat, Dipl. Psychologin und Psychologische Psychotherapeutin aus München, intensiv auseinandergesetzt. Im Interview gibt sie Einblicke, wie die psychosoziale Versorgung von männlichen Krebspatienten gelingen kann.

Ein „guter Start für eine bessere Therapie“. Wie muss man das verstehen?

Dr. Grigelat: Aus der Traumaforschung können wir herleiten, dass die Erfahrungen rund um die Erstdiagnose sehr prägend für die weitere Krankheitsverarbeitung sind. Wer am Anfang gute Erfahrungen mit seinen Behandlern macht, kann Vertrauen aufbauen. Reaktionen auf die Diagnose Krebs sind aber individuell sehr verschieden: Manche Patienten mit kleinen Tumoren erleben die Diagnose als verheerend, während andere mit fortgeschrittener Krankheit erstaunlich gut zurechtkommen. Da die psychische Verfassung nach der Diagnose sehr dynamisch ist, sollte man weg von der Vorstellung, dass es dieses eine Aufklärungsgespräch gibt, bei dem alles auf dem Spiel steht und alles gesagt werden muss. Das entspricht nicht der Realität. Aufklärung ist ein Prozess.

Sollten Urologen etwas besonders beachten, wenn sie mit ihren Prostatakarzinompatienten im Gespräch sind?*

Dr. Grigelat: Urologen müssen für Patienten mit Prostatakarzinom (PCa) nicht die Arzt-Patienten-Kommunikation neu erfinden. Deren wichtigste Grundprinzipien gelten hier genauso. Der Leitstern ist das einführende Gespräch. Wichtig: Stellen Sie Fragen auch zur Sexualität und zu sexuellen Problemen, und zwar unabhängig vom Alter des Patienten. Denn man darf nicht davon ausgehen, dass der Pati-

ent von sich aus alles anspricht. Wenn diese Grundlagen gegeben sind, kann eigentlich nicht mehr viel schiefgehen.

Wie schätzen Sie die Rolle der Medizinischen Fachangestellten (MFA) in der Praxis-Patienten-Kommunikation ein?

Dr. Grigelat: MFA's spielen eine wichtige Rolle. Sie sind oft die erste Anlaufstelle und haben engen Kontakt zu den Patienten, auch in intimen Situationen. Viele Patienten fühlen sich bei ihnen wohl und öffnen sich ihnen gegenüber. So können sie den Männern manchmal auf dem kleinen Dienstweg wichtige Aspekte zur Therapie vermitteln, wie z.B. über Lebensstilfaktoren sprechen.

Und sollte man die Angehörigen ebenfalls miteinbeziehen?

Dr. Grigelat: Ja, das ist sehr wichtig. Viele Angehörige übernehmen auch einen Teil der Gesundheitsvorsorge, indem sie für die Männer Termine ausmachen und für sie recherchieren. Warum soll man sie also nicht als Co-Therapeuten mit ins Boot holen?

Auf welche Art von Unterstützung können Urologen in ihrem Gespräch mit ihren PCa-Patienten noch zurückgreifen?

Dr. Grigelat: Ich sehe da ein wichtiges Einsatzfeld für speziell zugeschnittenes Patientenmaterial. Patienten können hier nochmals zusätzliche Informationen zu ihrer Krankheit, aber auch Tipps in Bereichen wie Ernährung, Bewegung oder psychologischer Unterstützung erhalten. Das Wissens-Management rund um die Krebsdiagnose ist so anspruchsvoll geworden, dass wenige gute und schlanke Materialien zu empfehlen sind. Sie bieten dem Patienten eine Möglichkeit, sich mit dem Thema in seinem eigenen Tempo auseinanderzusetzen. Die neuen Materialien von Recordati z.B. sind in der Ansprache sehr gut, weil sie sich nicht bei den Männern anbiedern und Frauen und Männer gleichermaßen ansprechen. Sie helfen bei der Frage, wie über Krebs gesprochen und nachgedacht werden kann und welche Themen wichtig sind. Ich denke, dass ein einfühlsamer Text ähnlich warmherzig abholen kann wie ein reales Gespräch. Schließlich haben Menschen diese Texte verfasst, und das spürt man in den Recordati-Materialien und anderen guten Materialien. ◀

Mit freundlicher Unterstützung der Recordati Pharma GmbH, Ulm

* Zum Zwecke der besseren Lesbarkeit wird das generische Maskulinum verwendet. Die Personenbezeichnungen beziehen sich jedoch auf alle Geschlechter.

Als Service für das Gespräch mit Ihren Patienten bietet Recordati Pharma neu erstellte Informationsmaterialien zum Prostatakarzinom an. Unter dem Motto „Schau nach vorne“ decken die Materialien umfassend alle relevanten Themen rund um das Prostatakarzinom ab. Sie sollen das ärztliche Gespräch unterstützen und Ihren Patienten sowie deren Angehörigen ermöglichen, die Informationen in ihrem individuellen Tempo zu verarbeiten. Auch Themen, bei denen Sie möglicherweise nicht über eigenes Fachwissen verfügen, wie sozialrechtliche Fragestellungen, werden adressiert. Darüber hinaus kommen in Podcasts betroffene Männer zu Wort. Diese teils prominenten Personen berichten über ihre Erfahrungen mit Inkontinenz, Impotenz und wie sie gemeinsam mit ihren Partnern die Diagnose Krebs bewältigt haben.



Hier können Sie sich die Unterlagen anschauen.



Fordern Sie hier diesen Patientenservice an.

Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC) Real-World-Daten bestätigen den Therapie-Erfolg mit Apalutamid

Bereits im Januar 2020 erfolgte die EMA-Zulassungserweiterung für Apalutamid (Erleada®) für die Therapie des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC). Im Rahmen einer Pressekonferenz wurden jetzt Real-World-Daten aus Europa und Deutschland vorgestellt.

Auch wenn Beobachtungsstudien einer Reihe von Limitationen unterliegen, sie spiegeln doch den Behandlungsalltag oft besser wider als große Zulassungsstudien mit strengen Ein- und Ausschlusskriterien und liefern wichtige Zusatzinformationen für Therapieentscheidungen im Praxisalltag, erläuterte Prof. Dr. Axel Hegele, niedergelassener Urologe am Urologischen Zentrum Mittelhessen in Biedenkopf.

ArtemisR - Europäische Real-World-Studie

In der ArtemisR-Studie wurden retrospektiv Krankendaten von 242 mHSPC-Patienten, medianes Alter 71 Jahre, die Apalutamid erhielten und im Median über 25,5 Monate verfolgt wurden, untersucht. Die Daten stammen aus 24 uroonkologischen Zentren.

Die PSA-Reduktion verlief ähnlich wie in der TITAN-Studie, obwohl die PSA-Ausgangswerte in ArtemisR deutlich höher waren als die in TITAN. Bis zum Abfall des PSA-Wertes um $\geq 90\%$ gegenüber Baseline (PSA90-Ansprechen) dauerte es 1,94 Monate. Ein Abfall des PSA-Wertes auf die Nachweisgrenze von $< 0,2$ ng/ml war nach im Median 3,48 Monaten zu beobachten. Innerhalb von 12 Monaten erreichten 81,5% der Patienten ein PSA90-Ansprechen und 60,7% einen PSA-Wert von $< 0,2$ ng/ml. Nach 12 Monaten lebten noch 94,2% der Patienten und bei 91% wurde noch kein Progress zum mCRPC erreicht. 80,8% der Patienten nahmen Apalutamid weiterhin ein. „Die europäischen Real-World-Daten stimmen

mit Post-hoc-Daten der TITAN-Studie überein, auf der die Zulassung von Apalutamid für die mHSPC-Therapie basiert“, so das Fazit von Hegele.

AmPel-Studie: Real-World-Daten aus Deutschland

In der AmPel-Studie, einer deutschen, multizentrischen, Investigator-initiierten, retrospektiven Beobachtungsstudie betrachtete man 117 PCa-Patienten im Alter von im Median 73 Jahren. Der PSA lag vor Beginn der Therapie mit Apalutamid bei 11,7 ng/ml. Das PSA-Ansprechen erfolgte unter Apalutamid rasch (PSA-Abfall um 98,2% nach drei Monaten), war anhaltend (PSA-Abfall um 99% nach neun Monaten) und tief (PSA-Abfall bei 53% der Patienten auf $< 0,2$ ng/ml). Die Auswertung liefert Hinweise auf einen vergleichbaren Abfall des PSA-Werts unter Apalutamid im Behandlungsalltag wie in der TITAN-Studie: In der AmPel-Studie war der PSA-Wert nach drei Monaten Apalutamid-Therapie bei 51% der Patienten auf $< 0,2$ ng/ml gefallen. Auch hier spiegeln die Ergebnisse aus dem Alltag die Post-hoc-Auswertungen aus der Zulassungsstudie TITAN wider.

Fazit: Das PSA-Ansprechen in der AmPel-Studie war ähnlich wie in der TITAN-Studie, obwohl die Patienten älter waren, morbider und häufiger einen schlechteren Allgemeinzustand hatten.

Real-World-Studie zu Ultra-Low-PSA-Ansprechen

In einer weiteren deutschen, unizentrischen, retrospektiven Real-World-Studie wurden Daten von 107 mHSPC-Patienten unter Apalutamid-Therapie aus der Uniklinik Frankfurt/Main analysiert und das Ultra-Low-(UL)-PSA-Ansprechen im Alltag ausgewertet. Die hier untersuchten UL-PSA-Bereiche befinden sich noch unterhalb der Nachweisgren-

ze von $\leq 0,2$ ng/ml: Der Ultra-Low-1-PSA-Bereich reicht von 0,2 bis $> 0,02$ ng/ml, der Ultra-Low-2-PSA-Bereich liegt bei $\leq 0,02$ ng/ml.

In der Frankfurter-Studie war während eines medianen Follow-ups von 23 Monaten bei rund zwei Drittel der Patienten ein Ultra-Low-PSA-Ansprechen zu beobachten (UL-1: 27,1%, UL-2: 40,2%). Sowohl in der Beobachtungsstudie als auch in einer Post-hoc-Analyse der TITAN-Studie korrelierte ein tieferes PSA-Ansprechen mit einem längeren Gesamtüberleben und einer längeren Zeit bis zur Kastrationsresistenz. In beiden Studien ließ sich bei Patienten mit einem UL-2-Ansprechen jeweils ein günstigerer Verlauf beobachten als bei Patienten mit einem UL-1-Ansprechen; am ungünstigsten war der Verlauf bei Patienten mit PSA-Werten von $> 0,2$ ng/ml.

Wie in der AmPel-Studie konnte auch in der Frankfurter Beobachtungsstudie eine Übereinstimmung mit Post-hoc-Daten der TITAN-Studie beobachtet werden, obwohl die Patienten aus dem Praxisalltag eine schlechtere Prognose hatten, hob Prof. Dr. Dr. Philipp Mandel, leitender Arzt an der Martini-Klinik, Hamburg, hervor. Z.B. lag der mediane Ausgangs-PSA-Wert in der Real-World-Studie bei 29 ng/ml, im Verum-Arm der TITAN-Studie hingegen bei 6 ng/ml. „Die Real-World-Daten liefern uns daher übereinstimmend Hinweise darauf, dass wir die Ergebnisse der TITAN-Studie zur Wirksamkeit von Apalutamid in der mHSPC-Therapie gut auf unseren Behandlungsalltag übertragen können“, lautete das Fazit von Mandel. ◀

Dr. med. Nana Mosler, Leipzig

Online-Fachpressekonferenz anlässlich der Herbstkongresse DGU und EMUC 2024. „ERLEADA (Apalutamid) in der Therapie des mHSPC: Neue Daten zur Wirksamkeit in der TITAN-Studie und im Behandlungsalltag“ am 29.11.24, veranstaltet von der Johnson & Johnson GmbH.

PCa: Neue Bildgebung sagt Behandlungserfolg voraus

Im Rahmen des Projektes ILLUMINATE wird untersucht, wie ein neues bildgebendes Verfahren den Behandlungserfolg für Patienten mit Prostatakrebs in fortgeschrittenem Stadium vorhersagen kann.

Im Fokus steht die metabolische Magnetresonanztomographie, die chemische Prozesse im Körper besonders deutlich sichtbar macht. Gefördert wird ILLUMINATE von der „Innovative Health Initiative“ der Europäischen Union (EU IHI) mit rund 19 Millionen Euro, von denen 648.400 Euro nach Essen fließen. Das Projekt startet im November 2024 und läuft 54 Monate.

Die metabolische Magnetresonanztomographie (MeMRI) wird zum ersten Mal bei der Diagnostik und Therapie, kurz Theranostik, von Männern mit metastasierendem Prostatakrebs eingesetzt. Das Konsortium vermutet, dass Therapie-Resistenzen bei Prostatakrebs dank der MeMRI frühzeitig erkannt und alternative Behandlungswege entwickelt werden können. Langfris-

tig soll diese Tomographie-Form auch in früheren Krebsstadien eingesetzt werden und bei anderen Krebsarten.

Bei der gezielten Bekämpfung von schwer behandelbaren Prostatakrebs-Zellen spielen Antikörper-Radio-Isotopen und ihre Kombination eine wesentliche Rolle. Ein elementarer Baustein ist Lu-177, ein radioaktives Isotop des chemischen Elementes Lutetium. In der Theranostik wird es mit speziellen Biomolekülen gekoppelt, die sich gezielt mit den Zellen eines Tumors verbinden, beispielsweise an das prostata-spezifische Membran-Antigen (PSMA), das auf Prostatakrebs-Zellen zu finden ist. Dieser vielversprechende Ansatz ist als Lutetium-177-PSMA-Therapie bekannt.

Dank der metabolischen Magnetresonanztomographie bei ultrahohen Magnetfeldstärken könnte viel früher beurteilt werden, ob die Untersuchten auf die jeweilige Behandlung ansprechen. ◀

Information der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen



**Wir wünschen
unseren Lesern
frohe Festtage
und ein
erfolgreiches
neues Jahr!**

urologen.info

urologen.info

22. Jahrgang 2024

www.andrologen.info

www.urologen-infoportal.de

Herausgeber:

Prof. Dr. Dr. J.F. Schindler
PD Dr. med. Jörn H. Witt
Dr. med. Heribert Schorn

Redaktion:

Prof. Dr. Dr. J.F. Schindler
Chefredakteur (v.i.S.d.P.)
S. Brandis (sb)
Malgorzata Klafke (mk)
Dr. Nadja Klafke (nk)
Martin Thomas (mt)

Bilder/Grafiken:

M. Klafke (mk)

Ständige Mitarbeiter:

Dr. med. Ingo Drehmer
PD Dr. med. Andreas Eisenhardt
PD Dr. med. Tobias Jäger
Dr. Renate Leinmüller (le)
Dr. Rolf Manz (rm)
Dr. med. Thomas Stadler
Dr. med. Alwin Weber

Verlag:

pro anima medizin medien OHG
Amselstr. 18
45472 Mülheim a.d. Ruhr
Tel.: (0208) 3056-166
Fax: (0208) 3056-167

IT-Technik:

D. Machein
www.securait.de

Wissenschaftlicher Beirat:

PD Dr. med. Andreas Bannowsky
Prof. Dr. med. Herrmann M. Behre
Prof. Dr. med. Christian Doehn
Prof. Dr. med. Armin Heufelder
Dr. med. Ulrike Hohenfellner
Prof. Dr. med. Theodor Klotz
Prof. Dr. iur. Matthias Krüger
PD Dr. med. Hans-Joachim Luboldt
Dr. med. Stefan Machtens
Prof. Dr. med. Matthias Oelke
Prof. Dr. med. Detlef Rohde
Prof. Dr. med. Tim Schneider
Prof. Dr. med. Markus Schenck
Prof. Dr. med. Frank Sommer
Prof. Dr. med. Herbert Sperling
Prof. Dr. med. Ulrich Wetterauer
PD Dr. med. Jörn H. Witt
Prof. Dr. med. Vahudin Zugor
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Druckauflage: 4 600



Lektorat:

Martin Werner

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadaten vom 01.01.2023

Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

Jahresabonnement (6 Ausgaben)
Euro 60,- (inkl. Porto und Versand),
für Studenten Euro 45,-
Einzelheft: Euro 15,-
Bestellung unter Tel.: (0208) 3056-166 oder
per E-Mail: abo@urologen-infoportal.de

Hinweis

Angaben zu Dosierungen, Anwendungshinweisen, Applikationsformen sind vom jeweiligen Anwender auf die Richtigkeit zu prüfen.
Namentlich gezeichnete Beiträge geben nicht die Meinung der Redaktion wieder, sondern sie fallen in den Verantwortungsbereich der Autoren.
Übersetzungen, Vervielfältigung, Nachdruck sowie Reproduktion bedürfen der schriftlichen Genehmigung des Verlages.

ISSN: 2196-4874

