

Personalisierte Therapie beim Prostatakarzinom

«Active Surveillance» an Lebenserwartung knüpfen

Personalisierte Strategien spielen in der Therapie des Prostatakarzinoms eine immer wichtigere Rolle. Im Rahmen des diesjährigen Kongresses der European Association of Urology waren diesem Thema gleich mehrere Sitzungen gewidmet.

Ein entscheidender Faktor im Rahmen der personalisierten Medizin ist die Auswahl der geeigneten Patienten für die verschiedenen Behandlungsstrategien. Evidenzbasierte Patientenselektion ist die Voraussetzung für optimales Outcome bei möglichst geringem Risiko von Übertherapie. Dies gilt in hohem Masse für die bis vor Kurzem noch durchaus umstrittene Strategie der «Active Surveillance». Diese sei, so Prof. Pierre Mongiat-Artus, Hôpital Saint-Louis, Paris, als Teil einer kurativen Therapie zu verstehen. Mongiat-Artus: «Bei der Active Surveillance geht es darum, den optimalen Zeitpunkt für den Beginn der kurativen Therapie zu finden und dabei die therapiebedingten Toxizitäten zu minimieren.» Die aktuelle Situation sei insofern schwierig, als man zwar reichlich Evidenz dafür habe, welche Tumoren sich für Active Surveillance eignen, nicht jedoch für die Auswahl der richtigen Patienten. Mit anderen Worten: Es gibt genügend Daten zu Tumorbiologie, Histologie oder Bildgebung, aber wenig zum idealen Patientenprofil.

Active Surveillance: Lebenserwartung entscheidend

Wenn es um die klinische Entscheidung zur Active Surveillance geht, sollten, so Mongiat-Artus, drei Ziele im Auge behalten werden: Die geschätzte Lebenserwartung, das Progressionsrisiko und der zu erwartende Einfluss auf die Lebensqualität. In allen aktuellen Leitlinien wird empfohlen, dass die Lebenserwartung des Patienten mindestens 10 Jahre betragen sollte, um eine Active Surveillance zu rechtfertigen. In diesem Sinne dürfe nicht allein der Tumor betrachtet, sondern es müssen auch die Komorbiditäten berücksichtigt werden. Mongiat-Artus: «Tatsächlich werden aber bei Männern mit geringer Lebenserwartung viel zu oft kurative Therapien, darunter auch Active Surveillance, durchgeführt. Bei diesen Patienten sollte man stattdessen die weniger aggressive Strategie des Watchful Waiting wählen.» Wenn es um die Einschätzung der Lebenserwartung geht, hat sich das «klinische Gefühl» als sehr unzuverlässig erwiesen (1). Auch die diversen Charts zur Abschätzung der Lebenserwartung seien in der sehr heterogenen Population der Prostatakarzinompatienten unzuverlässig. Mongiat-Artus: «Die besten Ergebnisse erzielen wir mit der funktionellen Evaluation. Allerdings ist diese Methode derzeit noch nicht für Patienten mit Prostatakarzinom validiert.» In Studien konnte aber beispielsweise gezeigt werden, dass die Ganggeschwindigkeit eine gute Abschätzung der 5- und 10-Jahres-Mortalität erlaubt (2). Integriert in ein umfassendes geriatrisches Assessment, hat dieser simple Test hohen Prädiktionswert. Darüber hinaus sollten die

Patienten auf kognitive Defizite und Komorbiditäten gescreent werden. Werden Komorbiditäten gefunden, stellt sich die Frage nach deren Beherrschbarkeit und Relevanz.

Hinsichtlich der Abschätzung des Progressionsrisikos beim individuellen Patienten leisten die Leitlinien, so Mongiat-Artus, wenig Hilfe. Die wenigen verfügbaren Daten legen nahe, dass Afroamerikaner ein höheres Progressionsrisiko haben als Kaukasier, und möglicherweise adipöse Männer und Männer mit positiver Familienanamnese gefährdeter sind. Mongiat-Artus: «Zu allen diesen Fragen haben wir widersprüchliche Daten. Nichts davon kann man als wirklich bestätigt betrachten.» Bessere Evidenz gibt es zur Frage der Lebensqualität unter Active Surveillance. Die Daten zeigen, dass rund 20 Prozent der Patienten die aktive Überwachung aus freien Stücken abbrechen und sich für eine aggressivere Therapie entscheiden. Allerdings zeigt sich eine deutliche Variabilität zwischen den verschiedenen Studien (3). Laut den Ergebnissen der PRIAS-Studie sind die Abbruchraten niedrig und über die Jahre konstant (4). Die Active Surveillance hat keinen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (5). Mongiat-Artus weist allerdings auf eine Reihe von Faktoren hin, die laut den Ergebnissen der PRIAS-Studie die Lebensqualität von Patienten unter Active Surveillance ungünstig beeinflussen können. Dazu gehören emotionale Instabilität oder kognitive Beeinträchtigung. Die Fragen nach der klinischen Relevanz sind jedoch offen, und es gibt keinerlei kontrollierte Daten. Um diese Faktoren optimal in die Entscheidungsfindung einbeziehen zu können, empfiehlt Mongiat-Artus, ein klinisches Netzwerk für die Evaluation der Patienten zu bilden. Dieses Netzwerk wird insbesondere im Fall von Zweifeln bedeutsam. Bei Fragen betreffend Komorbiditäten oder die funktionelle Evaluation sollten, wenn immer erforderlich, Spezialisten hinzugezogen werden.

Zukunft der Personalisierung: Stammzellen und Radiotherapie

Weitere wichtige Fragen im Rahmen einer personalisierten Therapie des Prostatakarzinoms betreffen die Entscheidung zwischen radikaler Prostatektomie und Strahlentherapie. Stammzellen können dabei hilfreich sein, so Prof. Anna Dubrovska, Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf. Hintergrund ist das hohe Mass an Heterogenität, das innerhalb der Prostatakarzinome beobachtet werden kann. In vielen Fällen werden in verschiedenen Abschnitten des Tumors unterschiedliche biochemische Alterationen gefunden, die das Ansprechen auf die Therapie und

damit das Outcome beeinflussen. Beim Prostatakarzinom nimmt die Heterogenität des Tumors mit der Progression zu und erreicht ihr Maximum, wenn der Tumor resistent gegen die Therapie wird (6). Hintergrund sind Mutationen in jenen Genen, die für die DNA-Reparatur zuständig sind. Dubrovskaja: «Die Heterogenität des Tumors hat entscheidenden Einfluss auf Diagnostik und Therapieentscheidungen.» Man nimmt heute an, dass die Basis dieser Heterogenität in der klonalen Evolution des Tumors aus einzelnen Krebsstammzellen zu suchen ist (8).

Die Anzahl solcher Stammzellen in einem Tumor dürfte ein Prädiktor für das Ansprechen des Tumors auf Radiotherapie sein, wobei eine hohe Zahl von Stammzellen für Resistenz gegenüber Radiotherapie spricht. Dass das klinisch relevant sein könnte, wurde bisher für das Prostatakarzinom in wenigen, sehr kleinen Studien demonstriert. In Zukunft könnte auf diesem Wege jedoch die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient gut auf eine Strahlentherapie anspricht, vorhergesagt werden. Und das umso mehr, falls es gelingt, die Anwesenheit von Krebsstammzellen mithilfe biochemischer Marker nachzuweisen. So erlaubt beispielsweise die Tumorgroße eine Abschätzung des Stammzellengehalts des Karzinoms. Die Zukunft könnte, so Dubrovskaja, in einer Kombination von Radiotherapie mit «Targeted Therapies» speziell gegen Krebsstammzellen liegen. In Studien wird bereits versucht, die Strahlensensitivität des Tumors mittels epigenetischer Inhibition und verschiedener «Targeted Therapies» (z.B. mTor-Inhibition) zu erhöhen (9).

Neu in der Onkologie: die Rolle inflammatorischer Zytokine

Ein neues Feld in der Onkologie, das auch neue Perspektiven in der personalisierten Therapie des Prostatakarzinoms bieten könnte, ist die Erforschung und in der möglichen Konsequenz therapeutische Beeinflussung inflammatorischer Zytokine. Laut Prof. Anders Bjartell, Lund-Universität, Schweden, üben zahlreiche Zytokine über verschiedenste Mechanismen einen ausgeprägten Anti-Tumor-Effekt aus. Zytokine können direkte Aktivität gegen den Tumor zeigen, die Immunantwort stimulieren oder auch andere Zellen im Gewebe beeinflussen. Eine wichtige Rolle spielt dabei Interleukin-6 (IL-6). So könnte sich IL-6 als Prognosemarker eignen. Die präoperativen Plasmaspiegel sowohl von IL-6 als auch des löslichen IL-6-Rezeptors haben sich als assoziiert mit biochemischen Rezidiven erwiesen (10). IL-6 aktiviert den JAK/STAT-Signalweg, wobei STAT3 im Rahmen der Tumorbio-logie eine besonders wichtige Rolle spielen dürfte.

Bjartell: «In gesundem Gewebe ist der JAK/STAT-Signalweg gut kontrolliert. Bei vielen Tumoren tritt hingegen eine konstante Aktivierung auf. Einer dieser Tumoren ist das Prostatakarzinom.» Verstärkte Aktivierung von JAK/STAT wurde in kastrationsresistenten Tumoren gefunden, und in einer experimentellen Arbeit ist es gelungen, in vitro durch Inhibition von JAK/STAT die Resistenz gegen Enzalutamid aufzuheben (11). Die höchste Expression sowohl von pSTAT3 als auch des IL-6-Rezeptors wurde in Knochenmetastasen gefunden (12). Weitere Arbeiten zeigten, dass pSTAT3, IL-6 und der IL-6-Rezeptor besonders stark in stammzellenähnlichen Krebszellen exprimiert werden und dass diese Zellen ihre Fähigkeit zur klonalen Expansion verlieren, wenn STAT3 blockiert wird (13). STAT3 beeinflusst auch die Immunantwort. Bjartell: «Es gibt also viele Gründe, STAT3 als Ansatzpunkt in der Krebs-therapie zu untersuchen.»

Bis jetzt gibt es aber nur eine klinische Studie auf diesem Gebiet, und die war ein Fehlschlag. Die Inhibition von IL-6 mittels monoklonaler Antikörper scheiterte als onkologische Therapie in der Phase II (14). Bjartells Gruppe untersucht seit einigen Jahren ein Molekül namens Galiellalacton, das im Mausmodell auf dem Weg der STAT3-Inhibition die Kontrolle von Prostatakarzinomen ermöglicht (15). Dabei konnte insbesondere eine gute Wirkung auf Metastasen demonstriert werden (16). Ungeachtet dieser präklinischen Hinweise befindet sich gegenwärtig, so Bjartell, kein direkter STAT3-Inhibitor in klinischen Studien.

Reno Barth

Quelle: State-of-the-art lectures: «Comorbidity assessment and clinical patient profiles in decision making», «How to select prostate cancer patients for radiation therapy?» und «Individualisation of anti-cytokine treatment in prostate cancer». 32. Jahreskongress der European Association of Urology (EAU), 24. bis 28. März 2017 in London.

Referenzen:

- Walz J et al.: Clinicians are poor raters of life-expectancy before radical prostatectomy or definitive radiotherapy for localized prostate cancer. *BJU Int* 2007; 100: 1254–1258.
- Studenski S et al.: Gait speed and survival in older adults. *JAMA* 2011; 305: 50–58.
- Simpkin AJ et al.: Systematic Review and Meta-analysis of Factors Determining Change to Radical Treatment in Active Surveillance for Localized Prostate Cancer. *Eur Urol* 2015; 67: 993–1005.
- Bokhorst LP et al.: A Decade of Active Surveillance in the PRIAS Study: An Update and Evaluation of the Criteria Used to Recommend a Switch to Active Treatment. *Eur Urol* 2016; 70: 954–960.
- Bellardita L et al.: How does active surveillance for prostate cancer affect quality of life? A systematic review. *Eur Urol* 2015; 67: 637–645.
- Shoag J, Barbieri CE: Clinical variability and molecular heterogeneity in prostate cancer. *Asian J Androl* 2016; 18: 543–548.
- Mateo J et al.: DNA Repair in Prostate Cancer: Biology and Clinical Implications. *Eur Urol* 2017 Mar; 71: 417–425.
- Kreso A et al.: Evolution of the cancer stem cell model. *Cell Stem Cell* 2014; 14: 275–291.
- Krause M et al.: Cancer stem cells: Radioresistance, prediction of radiotherapy outcome and specific targets for combined treatments. *Adv Drug Deliv Rev* 2017; 109: 63–73.
- Shariat SF et al.: Comparison of nomograms with other methods for predicting outcomes in prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Clin Cancer Res* 2008; 14:4400–4407.
- Liu C et al.: Inhibition of constitutively active Stat3 reverses enzalutamide resistance in LNCaP derivative prostate cancer cells. *Prostate* 2014; 74: 201–209.
- Don-Doncow N et al.: Expression of STAT3 in Prostate Cancer Metastases. *Eur Urol* 2017; 71: 313–316.
- Kroon P et al.: JAK-STAT blockade inhibits tumor initiation and clonogenic recovery of prostate cancer stem-like cells. *Cancer Res* 2013; 73: 5288–5298.
- Fizazi K et al.: Randomised phase II study of siltuximab (CNT0 328), an anti-IL-6 monoclonal antibody, in combination with mitoxantrone/prednisone versus mitoxantrone/prednisone alone in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48: 85–93.
- Hellsten R et al.: Galiellalactone is a novel therapeutic candidate against hormone-refractory prostate cancer expressing activated Stat3. *Prostate* 2008; 68: 269–280.
- Canesin G et al.: The STAT3 Inhibitor Galiellalactone Effectively Reduces Tumor Growth and Metastatic Spread in an Orthotopic Xenograft Mouse Model of Prostate Cancer. *Eur Urol* 2016; 69: 400–404.