

Literatur des Monats August 2018

# Photodynamische Therapie versus aktiver Überwachung: 4-Jahres-Follow-up

Auswahl und Kommentar von Prof. Dr. Georg Salomon

## [Randomized Trial of Partial Gland Ablation with Vascular- Targeted Phototherapy versus Active Surveillance for Low-risk Prostate Cancer: Extended Follow-up and Analyses of Effectiveness](#)

**Autoren:** Inderbir S. Gill, MD, Abdel-Rahmene Azzouzi, MD, Mark Emberton, MD, Jonathan A. Coleman, MD, Emmanuel Coeytaux, PhD, Avigdor Scherz, PhD, Peter T. Scardino, MD, for the PCM301 Study Group

The Journal of Urology® (2018), doi: 10.1016/j.juro.2018.05.121

### Einleitung

Die prospektive Studie PCM301 randomisierte 413 Männer mit Niedrig-Risiko-PCa zur partiellen Drüsenablation mit vaskulärer gezielter photodynamischer Therapie (n = 207) oder aktiver Überwachung (n = 206). Die Zwei-Jahres-Ergebnisse wurden zuvor berichtet. Hier werden die 4-Jahres-Interventionsraten mittels radikaler Therapie (Radikale Prostatektomie, Radiatio) sowie die onkologische Wirksamkeit der Tookad-Therapie anhand von Biopsie Ergebnissen beurteilt.

### Material und Methoden

Prostatabiopsien wurden nach 12 und 24 Monaten durchgeführt. Im Falle eines signifikanten Tumornachweises wurde eine mögliche Salvage-Ganzdrüsen-Therapie (radikale Prostatektomie, Radiatio) dokumentiert wobei in jeder Einrichtung regelmäßige Biopsien entsprechend dem Standard durchgeführt wurden. Die Wirksamkeit der Ablation wurde durch Biopsie Ergebnisse insgesamt und der behandelten Seite oder mit dem Indextumor beurteilt.

### Ergebnisse

In der Ablationskohorte war die Umstellung auf eine radikale Therapie weniger wahrscheinlich als in der Beobachtungskohorte:

7 % versus 32 % nach zwei Jahren, 15 % versus 44 % nach drei Jahren und 24 % versus 53 % nach vier Jahren (HR 0,31, 95 % CI = 0,21-0,46). Trigger für die radikale Therapie waren in beiden Armen ähnlich. In der Ablationskohorte waren die Progressionsraten insgesamt und nach Grad signifikant niedriger (HR 0,42, CI = 0,29 - 0,59). Die Biopsie Ergebnisse am Ende der Studie waren in der gesamten Prostata bei 50 % nach Ablation versus 14 % in der Aktiven Beobachtungskohorte negativ (Risikounterschied 36 %, CI 28 %, 44 %). Ein Gleason Score  $\geq 7$  war in der behandelten

Kohorte weniger wahrscheinlich (Ablationsarm: 16 %; Aktive Beobachtung: 41 %). In-field-Biopsien enthielten Gleason 7-Prostatakarzinome in 10 % nach Ablation gegenüber 34 % bei der Aktiven Beobachtung.

## Schlussfolgerungen

In dieser randomisierten Studie zur partiellen Ablation der Prostata bei Patienten mit Niedrig-Risiko Prostatakarzinom reduzierte die photodynamische Therapie signifikant das Auftreten von höhergradigem Prostatakarzinom in den Folge-Biopsien. Folglich wurden weniger Patienten einer radikalen Therapie zugeführt. Somit besteht ein klinisch bedeutsamer Nutzen für die Photodynamische Therapie, nämlich die Reduktion der behandlungsbedingten Morbidität.

## Kommentar

Die fokale Therapie genießt nach wie vor ein Schattendasein bei den Therapieoptionen des Prostatakarzinoms. Ein wesentliche Faktor warum gerade von ärztlicher Seite die Option der fokalen Therapie selten oder gar nicht in Erwägung gezogen wird, sind fehlende onkologische Langzeitdaten. Unlängst haben wir in der Literatur des Monats die 5-Jahres-Ergebnisse für die HIFU-Methode dargestellt ([Juni 2018](#)).

Bei der Fülle unterschiedlichen Verfahren zur fokalen Therapie (z.B. Hochfrequenter Ultraschall (HIFU), Photodynamische Therapie (Tookad), Kryotherapie oder Laserablation) ist die Photodynamische Therapie das einzige Verfahren, das durch eine multizentrische, prospektiv-randomisierte Studie (PCM 301) untersucht wurde. ([Literatur des Monats Dezember 2016](#).) Es wurden hier unter anderem die 24 Monatsergebnisse bzgl. der onkologischen Kontrolle dargestellt. Diese Arbeit beschreibt nun die onkologische Wirksamkeit der Photodynamischen Therapie im 4 Jahres Verlauf, somit annähernd in einem intermediären Zeitfenster.

In der PCM 301 Studie wurden insgesamt 413 Männer mit einem Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom (Gleasonscore  $\leq 6$ , PSA  $\leq 10$  ng/ml, unifokal 2-3 positive Stanzzyylinder) 1:1 in einen aktiven Beobachtungsgarm oder den Behandlungsarm (Halbseitenbehandlung mittels Photodynamischer Therapie) eingeschlossen. Endpunkte der ersten Arbeit waren funktionelle Ergebnisse, Morbidität sowie die onkologischen Ergebnisse nach 24 Monaten anhand von jährlichen Kontrollbiopsien. Der Anteil an Patienten, der einen onkologischen Progress und somit eine weitere Behandlung im Sinne einer Ganzdrüsentherapie zur Folge hatte, war bei den Patienten im Behandlungsarm im Vergleich zum Beobachtungsgarm signifikant niedriger. Anhand dieser Ergebnisse wurde eine Zulassung von Tookad zur Behandlung des Niedrig-Risiko-Prostatakarzinoms erteilt. (Gleason 3+3, PSA  $< 10$  ng/ml).

In der nun vorliegenden Studie wurden insgesamt 266 Patienten über mindestens 4 Jahre nachbeobachtet. 147 (71 %) im Behandlungs-Arm sowie 119 (58 %) unter aktiver Beobachtung.

Der Trend hinsichtlich einer notwendigen Folgetherapie aufgrund eines signifikanten Tumornachweises, Gleason-Grad-Upgrade (Gleason score  $\geq 7$ ) setzte sich in den 3- und 4-Jahresbeobachtungszeiträumen fort. Die niedrigere Rate an Folgetherapien lagen nach 3 Jahren (15 % vs. 44 %) und 4 Jahren (24 % vs. 53%) Nachbeobachtung günstiger für die Patienten im Behandlungsarm. (HR = 0.31, 95 % CI = 0.21-0.46; P  $< 0.001$ ). Ebenfalls zeigte sich ein geringerer Progress zu einer höheren Gleasongraduierung. im Behandlungsarm (16 % vs. 41 %).

Die Autoren schlussfolgern, dass die Fokale Therapie mit Tookad einen bedeutsamen Nutzen zur Senkung der therapiessoziierten Morbidität beiträgt, da sich weniger Patienten im

Behandlungsarm im Vergleich zur aktiven Überwachungskohorte einer definitiven Therapie unterziehen mussten.

Generelle Kritikpunkte bestanden bereits im Studiendesign der initialen PCM 301 Studie, die nicht mit einer Bestätigungsbiopsie wie heutzutage üblich bei aktiver Beobachtung oder im Falle eines potentiellen Patienten für eine fokale Therapie in der Martini-Klinik gefordert, durchgeführt wurden. Auch ein Ausschluss eines Patienten bei dem Nachweis eines signifikanten Prostatkarzinoms im mpMRT wurde nicht durchgeführt. Ein weiterer Kritikpunkt ist die fehlende Bereitschaft aller an der Studie teilgenommenen Patienten einer lückenlosen jährlichen Folgebiopsie über 24 Monate hinaus. Dieses erklärt auch die Reduktion der Anzahl an Patienten, die in dieser Folgestudie eingeschlossen wurden.

Bei allem Optimismus, die durch die Behandlung mittels Tookad zu einer Reduktion der Ganzdrüsentherapie bei Niedrig-Risiko-Prostatkarzinompatienten geführt hat, ist nicht außer Acht zu lassen, dass:

- a) auch die Photodynamische Therapie mit Tookad eine gewisse Morbidität, wenn auch gering beinhaltet.
- b) es sich zurzeit um mittel und nicht langfristige Ergebnisse (> 10 Jahre) handelt.
- c) die Folgetherapie im Falle eines Progresses im Behandlungsarm möglicherweise ein funktionell eingeschränkteres Ergebnis durch erschwerte OP Verhältnisse nach sich ziehen könnte.

Aus eigenen Erfahrungen ist dieses bisher noch nicht in Erscheinung getreten, jedoch aufgrund der geringen Fallzahl auch nicht beweisend.

Zusammenfassend ist die Photodynamische Therapie als Möglichkeit der fokalen Therapie interessant. Eine Indikation auf Gleason 3+4 Tumore sollte nun in Folgestudien untersucht werden. Der wohl wichtigste Parameter neben einer lückenlosen Dokumentation über Jahre, in Analogie zur Outcome Analyse nach radikaler Prostatektomie, ist die sorgfältige Selektion der Patienten die für eine fokale Therapie in Frage kommen.

Dies gilt für die Photodynamische Therapie, die wir in Zukunft anbieten werden, als auch für die bei uns regelmäßig durchgeführte fokale Therapie mittels HIFU FocalOne, deren funktionelle und onkologische Langzeitergebnisse sich mit denen der radikalen Prostatektomie messen müssen.

Die Einschlusskriterien für die jeweilige Methoden sind bei der Photodynamischen Therapie zurzeit auf unilaterale Gleason 3+3 Karzinome mit einem maximalen PSA Wert von 10 ng/ml und für die HIFU Methode auf unilaterale Prostatakarzinome, Gleason  $\leq$ 3+4 und einem PSA-Wert  $<$ 15 ng/ml festgelegt. Eine Bestätigungsbiopsie vor Therapie ist gefordert, ein mpMRT zum Ausschluss signifikanter, übersehener Tumorherde optimal.

Kurzum werden die langfristigen onkologischen und funktionellen Ergebnisse über den Fortbestand der Fokalen Therapie bei der Behandlung des niedrig, bis intermediären Prostatakarzinoms entscheiden.

- [mehr Literatur zum Thema](#)
- [mehr zu Prof. Dr. Georg Salomon](#)
- [mehr über die Martini-Klinik](#)

[info@martini-klinik.de](mailto:info@martini-klinik.de)

[www.martini-klinik.de/fuer-aerzte](http://www.martini-klinik.de/fuer-aerzte)