

Literatur des Monats Dezember 2016

Photodynamische Therapie mit Padeliporfin im Vergleich zur aktiven Beobachtung

Auswahl und Kommentar von Priv.-Doz. Dr. Georg Salomon

Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial

Autoren: Azzouzi AR1, Vincendeau S2, Barret E3, Cicco A4, Kleinclaus F5, van der Poel HG6, Stief CG7, Rassweiler J8, Salomon G9, Solsona E10, Alcaraz A11, Tammela TT12, Rosario DJ13, Gomez-Veiga F14, Ahlgren G15, Benzaghoul F16, Gaillac B16, Amzal B17, Debruyne FM18, Fromont G19, Gratzke C7, Emberton M20; PCM301 Study Group

Zusammenfassung/Hintergrund

Die blutgefäßgerichtete, photodynamische Therapie (vascular-targeted photodynamic therapy (VTP)) ist eine neue, gewebeschonende Behandlungsmethode für das niedrig-Risiko Prostatakarzinom. Diese zeigte bzgl. Sicherheit und Effektivität gute Ergebnisse in einarmigen Phase-I- und Phase-II-Studien. Diese Behandlungsmethode wurde nun in dieser Phase-III-Studie mit dem „standard of care“, also der aktiven Beobachtung, bei Männern mit niedrig-Risiko Prostatakarzinom verglichen.

Methoden

Diese randomisierte Phase-III-Studie wurde in 47 europäischen Zentren durchgeführt. Männer mit einem niedrig-Risiko Prostatakarzinom (Gleason Muster 3, <3 Biopsiezylinder mit Tumornachweis, Länge des Befundes <5 mm im Biopsiezylinder, PSA <10 ng/ml) die keinerlei Vortherapie bzgl. des Prostatakarzinoms hatten, wurden 1:1 in den Therapiearm (VTP (4mg/kg Padeliporfin intravenös 10 Minuten, Aktivierung über optische Fasern, die in die gewünschten Areale der Prostata gezielt eingeführt wurden, Dauer der Aktivierung 22 min und 15 s über ein Laserlicht mit 753 nm Wellenlänge bei 150 mW/cm)) oder in die aktive Beobachtung randomisiert. Die Randomisierung erfolgte webbasiert. Die aktive Beobachtungsstrategie zum Zeitpunkt des Beginns der Studie beinhaltete eine Biopsie in einem 12-monatigen Intervall sowie die Messung des PSA-Werts und eine digital rektale Untersuchung in einem 3-monatigen Intervall. Die primären Endpunkte für den VTP-Arm, bzw. die aktive Beobachtung, wurden als Therapieversagen (histologische Progression, Gleason > 6) innerhalb der 24-monatigen Nachsorge definiert.

Ergebnisse

Zwischen März 2011 und April 2013 wurden 206 Patienten in den VTP-Arm und 207 Patienten in den aktiven Überwachungsarm randomisiert. Die mediane Verlaufsbeobachtungszeit lag bei 24 Monaten. Die Anzahl der Patienten, die eine Progression des Tumors aufwiesen (>3 Biopsiezylinder mit Tumornachweis, Gleason >3, positive DRE oder PSA >10 ng/ml) bezifferte sich im VTP-Arm auf 28%, im aktiven Beobachtungsarm auf 58% der Patienten. 49% im VTP-Arm hatten eine negative Biopsie. Im aktiven Überwachungsarm hatten 14% der Patienten keinen Tumornachweis in der Kontrollbiopsie (adjustierte Risiko Stratifizierung: 3.67, 95% CI 2.53- 5.33; p<0.001).

Die VTP-Therapie war gut verträglich. Unerwünschte Nebenwirkungen (Grad 3-4) waren: Prostatitis (2% im VTP-Arm und <1% im aktiven Überwachungsarm), akuter Harnverhalt (VTP 2% vs. <1%), erektile Dysfunktion (1% vs. 1%). Die häufigste unerwünschte Nebenwirkung in der VTP-Gruppe war der Harnverhalt (15 Patienten, schwerwiegend bei 3 Patienten); Bei allen Patienten war dieses innerhalb von 2 Monaten normalisiert.

Schlussfolgerung

Die photodynamische Therapie (VTP) mit Padeliporfin ist eine sichere, effektive Methode zur Behandlung des niedrig-Risiko Prostatakarzinoms. Diese gewebsschonenden Therapie könnte somit eine Alternative zu einer radikalen Therapie darstellen.

Kommentar

Die fokale Therapie des Prostatakarzinoms ist eine Innovation bei der Behandlung des Prostatakarzinoms. Einige dieser Methoden werden zurzeit stark umworben und auch angewendet.

Für die meisten Methoden (z.B. fokale HIFU, IRE oder Kryotherapie) existieren jedoch keine prospektiv, randomisierten Studien. Diese hochrangig publizierte Arbeit stellt nun eine relativ nebenwirkungsarme Möglichkeit zur Behandlung von Patienten mit niedrig-Risiko Prostatakarzinom im Vergleich zur aktiven Beobachtung dar.

Zur Studie

Es zeigt sich im kurzen bzw. mittleren Verlauf eine deutlich längere Zeit zur Progression im Behandlungsarm im Vergleich zu den Patienten, die unter einer aktiven Beobachtung standen (28% vs. 58%). Das Auftreten unerwünschter Ereignisse ist überschaubar, bei einer guten Verträglichkeit der Therapie.

In einem Zeitraum von 24 Monaten zeigte sich Folgendes:

- 1) Erhöhung der Anzahl der Patienten mit negativer Biopsie im Behandlungsarm bei der Nachkontrolle.
- 2) Verminderung der Anzahl der Patienten die eine Progression im Sinne eines höheren Gleasongrades aufwiesen.
- 3) Verminderung der Anzahl an Patienten, die eine definitive Therapie (radikale Prostatektomie, Radiatio) unterzogen wurden.

Eines der Hauptkritikpunkte dieser Arbeit ist, dass eine neue Therapie bei Patienten angewendet wurde, die möglicherweise überhaupt keiner Therapie bedürftigen, sondern aktiv beobachtet werden könnten. Zum Zeitpunkt der Studie war eine Ausweitung auf höhere Gleasongrade nicht möglich. Jedoch wäre eine Anwendung im Rahmen einer Studie bei sekundärem Gleason 4 Anteil durchaus denkbar. Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass die Patienten zur weiteren Evaluation vor Einschluss in die aktive Beobachtung bzw. in den VTP- Arm nicht, wie heutzutage möglich, einer genaueren Diagnostik (Ausschluss bei Nachweis signifikanter Tumorherde im multiparametrischen MRT) unterzogen wurden. Die Durchführung eines MRT in der Studie diene lediglich der Therapieplanung. Auch der Nachbeobachtungszeitraum über nur 2 Jahre ist kurz. Folgestudien werden die Ergebnisse über einen längeren Zeitraum zeigen, jedoch ist aufgrund der natural history des niedrig Risikokarzinoms sicherlich ein Zeitraum von 20 Jahren anzusetzen, um die wahren Vorteile dieser Therapie im Vergleich zur aktiven Beobachtung zu zeigen. Weiterhin auffallend ist die hohe Anzahl der Patienten im aktiven Beobachtungsarm, bei denen sich eine Progression des Karzinoms zeigte. Diese ist im Vergleich zu anderen Arbeiten mit 58% sehr hoch. Zum Vergleich: in der Martini-Klinik liegt diese lediglich bei 32.3%. Andere Arbeiten zeigen eine Progression nach 15 Jahren von nur 31%. (Tosoian et al, J Clin Oncol 2015;33:3379-85)

Selbstverständlich bleibt die Frage, inwieweit Patienten mit einem sehr niedrigem Prostatakarzinomprofil überhaupt einer Therapie zugeführt werden sollten. Aus unsere Sicht stellt die fokale Therapie des Prostatakarzinoms zur Zeit eine Therapie mit kurativer Intention unter Fortführung der aktiven Beobachtung dar, die im Falle eines Therapieversagens (Tumorprogress) einer definitiven Therapie (radikale Prostatektomie oder Radiatio) rechtzeitig zugeführt werden können. Es bleibt abzuwarten, ob die verbesserte Bildgebung sowie genetische Profile (Ross et al, Prostate Cancer Prostatic Dis 2016;19:1-6) eine noch bessere Patienten Selektion gewährleisten können.

Unsere Institution sieht es als Notwendigkeit an, uns dieser Methoden (zurzeit in der Martini- Klinik: die fokale HIFU Therapie (FocalOne) in einer Verlaufsbeobachtung und IRE in einer europäischen multizentrischen Studie) wissenschaftlich zu stellen. Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen zuweisenden Ärzten für den Einschluss in diese Studie und das Vertrauen an uns bedanken!

- [mehr zur fokalen Therapie](#)
- [mehr Literatur zum Thema](#)
- [mehr zu Priv.-Doz. Dr. Georg Salomon](#)
- [mehr über die Martini-Klinik](#)