

In dieser Ausgabe:

## **Uro-Onkologie**

### **Klarzelliges Nierenzellkarzinom**

Abnorme Rolle der  
tumorinfiltrierten  
T-Lymphozyten

### **Urothelkarzinom**

Erstlinien-Behandlung  
mit Immuncheckpoint-  
Blockade vs. Chemo-  
therapie

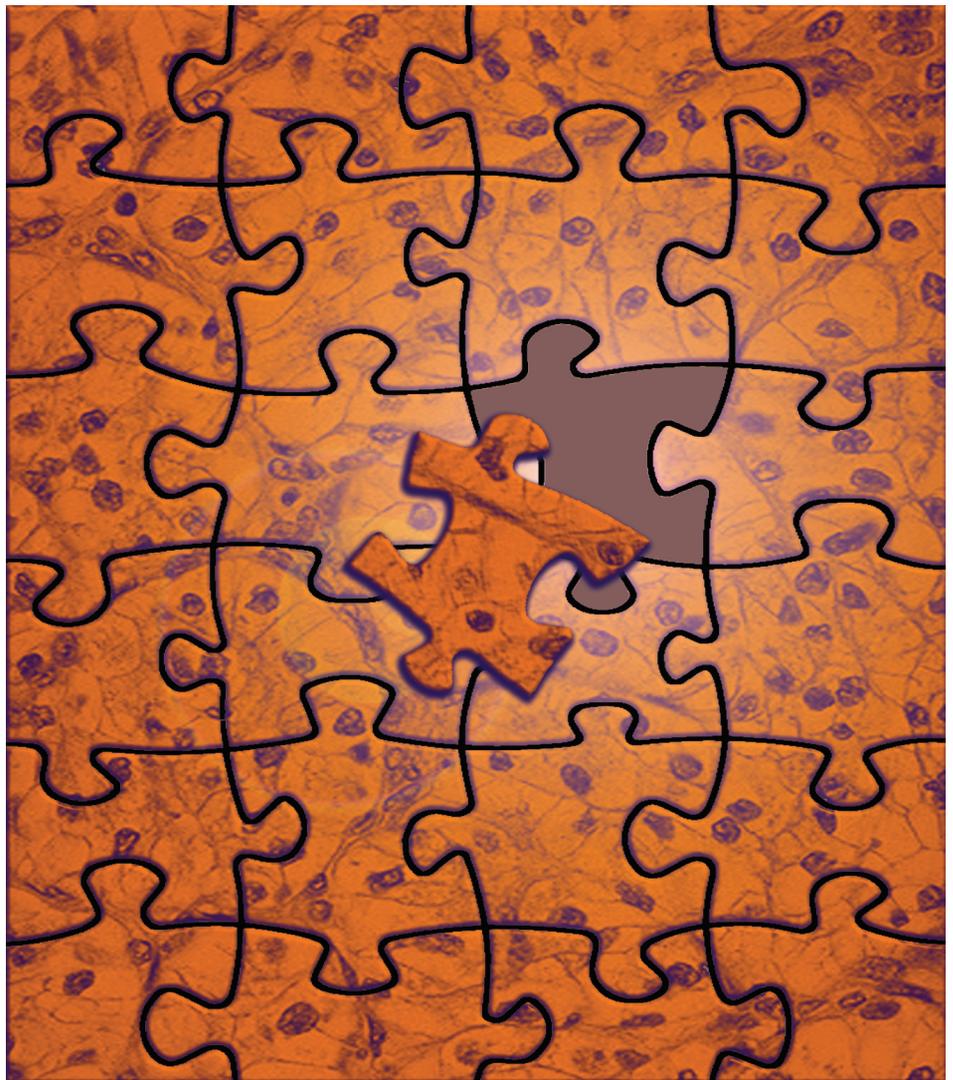
Prognostischer Wert des  
„Tumor Budding“

### **Prostatakarzinom**

Darmentzündung und  
Prostatakrebsrisiko

### **Berichte**

vom 71. DGU-Kongress



# Anzeige

## URO-ONKOLOGIE

### 152-172 **Klarzelliges Nierenzellkarzinom**

Abnorme Rolle der tumorinfiltrierten T-Lymphozyten

- Entzündungsgeschehen im Rahmen der Tumorentstehung
- Immunkontextur der Tumormikroumgebung
- Gewebebasierte Analysen der TME beim ccRCC
- Genexpressionsbasierte Analysen der TME beim ccRCC
- Generierung der antitumoralen CD8-T-Zell-Antwort

### **Blasenkarzinom**

Erstlinien-Behandlung mit Immun-Checkpoint-Blockade versus Carboplatin-basierter Chemotherapie

Prognostischer Wert des „Tumor Budding“

### **Prostatakarzinom**

Entzündliche Darmerkrankung und Prostatakrebsrisiko

Aktivierter Wnt-Signalweg mit Resistenz gegenüber Erstlinientherapie mit Abirateron oder Enzalutamid assoziiert

Hormonbehandlung in Verbindung mit einer Salvage-Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie

Multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) und MR-geleitete Biopsie (MRGB) versus transrektale Ultraschall-geführte Biopsie (TRUSGB)



# Ihre Meinung zählt!

Deshalb befragen wir Sie zur **Qualität in der medizinischen Fachpresse** in den nächsten Wochen zusammen mit

**ifak**

**Machen Sie mit!**

## ANDROLOGIE

172-173 Testosterondefizit und veränderte PDE5-Expression bei älteren Männern

### Berichte vom 71. DGU-Kongress

174-180 **Prostatakarzinom**

Onkologische Neuigkeiten vom Deutschen Urologenkongress

**Urolithiasis**

Deutsche Studien zum Umgang mit Nieren- und Harnsteinen

**Testosterontherapie**

Vorteile langjähriger Adhärenz belegt

**Urologische Versorgungsforschung**

Rahmenvereinbarung auf dem DGU-Kongress

„Klimaschutz ist Gesundheitsschutz“

**[www.entscheidungshilfe-prostatakrebs.info](http://www.entscheidungshilfe-prostatakrebs.info)**

Evaluationsstudie noch bis Ende 2019 für neue urologische Praxen und Kliniken offen

Erste S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Peniskarzinoms“

**Prostatabiopsie**

Fusion von MRT und Ultraschall verbessert Detektionsrate

**Metastasiertes Prostatakarzinom**

Therapieplanung mit Blick auf die individuellen Situation des Patienten

**Apalutamid und Abirateron**

So effektiv sind sie im Einsatz zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

**Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom**

Zulassung für die Kombinationstherapie Pembrolizumab + Axitinib

### Pharmaforum / Fortbildung / Impressum

Anzeige

# Klarzelliges Nierenzellkarzinom

## Abnorme Rolle der tumorinfiltrierten T-Lymphozyten

Beim klarzelligem Nierenzellkarzinom (ccRCC) ist das von Hippel-Lindau (VHL)-Tumorsuppressor-Gen in der Mehrzahl der Tumore inaktiviert. Das steht im Zusammenhang mit verstärkter Angiogenese und einer entzündeten, hochgradig mit Lymphozyten infiltrierten Tumormikroumgebung (TME). Demzufolge sind die Unterdrückung der Tumorgefäßversorgung und in jüngerer Zeit auch Immuntherapien mit immunstimulierenden Antikörpern im therapeutischen Spektrum des Nierenzellkarzinoms standardgemäße Behandlungsoptionen. Im Allgemeinen herrschen im Mikromilieu von Tumoren Bedingungen, die Tumorstadium begünstigen, die Immunüberwachung umgehen und Resistenz gegenüber Immuntherapien vermitteln. Auch bei immunogenen und stark mit T-Zellen infiltrierten Tumoren wie dem ccRCC, die scheinbar in eine waffenstarrende, gegen den Tumor gerichtete Streitmacht eingebettet sind, gewinnt normalerweise der Tumor die Oberhand. Offenbar wird die zytotoxische Aktivität des T-Zellinfiltrats in der TME durch den Tumor gesteuert im Zaum gehalten. Die Charakterisierung dieser Vorgänge eröffnet Perspektiven in prognostischer und immuntherapeutischer Hinsicht.

### Entzündungsgeschehen bei der Tumorentstehung

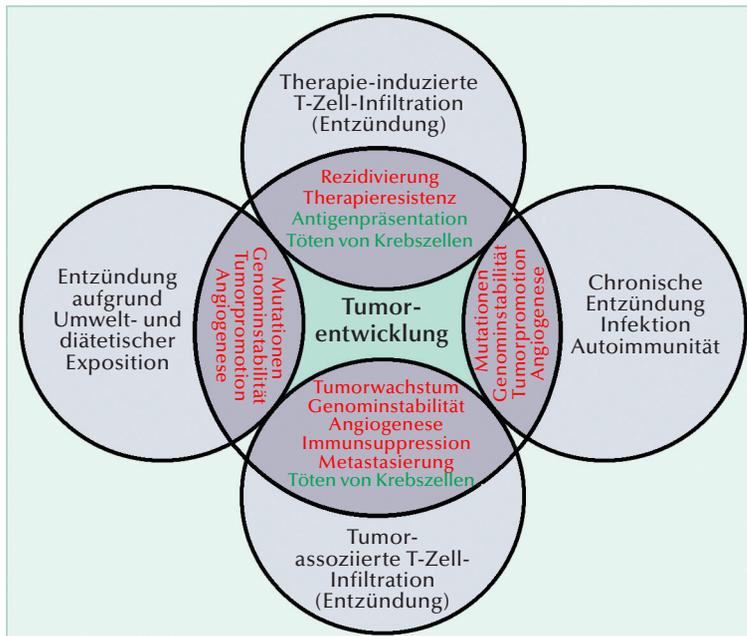
Das Vorhandensein von Lymphozyten in Tumoren veranlasste Rudolf Virchow bereits im 19. Jahrhundert, eine Verbindung zwischen Entzündung und Krebs zu postulieren. Doch erst in jüngerer Zeit ha-

ben sich die Indizien für eine entscheidende Rolle von Entzündung bei der Entwicklung von Krebs erhärtet. Alle Stadien der Tumorentwicklung von der Initiation, über Promotion, maligne Umwandlung, Invasion bis hin zur Metastasierung sind von Entzündung beeinflusst [1]. Ein erhöhtes Krebsrisiko, das mit chronischer Infektion, einer Reihe von Lebensstil-Faktoren wie Rauchen, Ernährungsgewohnheiten und Adipositas oder Schadstoff-Exposition in Verbindung gebracht wird, lässt sich letztlich auf chronische Entzündung zurückführen [2]. Eine Reihe verschiedenartiger Entzündungen, die sich bezüglich Ursache, Mechanismus, Wirkung und Intensität unterscheiden, sind in der Lage, der Krebsentwicklung und der Progression Impulse zu verleihen (**Abb. 1**). Als Folgeerscheinung der Entzündungsformen ist die Tumormikroumgebung (TME; tumor microenvironment) mit angeborenen Immunzellen wie Makrophagen, myeloiden Suppressorzellen, natürlichen Killerzellen, dendritischen Zellen, Neutrophilen und Mastzellen wie auch adaptiven Immunzellen wie T- und B-Lymphozyten besiedelt.

Bei der Entwicklung und der Progression des Nierenzellkarzinoms (RCC) spielen unterschiedliche entzündliche Signalwege wie z.B. von Hippel-Lindau (VHL)-Inaktivierung, Hypoxie, Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), STAT (Signaltransduktor

#### Abkürzungen

APC; Antigenpräsentierende Zelle  
 cGAS; zyklische-GMP-AMP-Synthase  
 ccRCC; klarzelliges Nierenzellkarzinom (clear cell renal cell carcinoma)  
 mRCC; metastasiertes Nierenzellkarzinom  
 CRP; C-reaktives Protein  
 DC; dendritische Zelle (dendritic cell)  
 I-IFN; Typ-I-Interferon  
 IHC; Immunhistochemie  
 MAP; Mechanismus der Antigenpräsentation  
 MHC; Haupthistokompatibilitätskomplex (major histocompatibility complex)  
 OS; Gesamtüberleben (overall survival)  
 PD-1; Programmierter Zelltod-Protein-1 (programmed cell death-1)  
 PD-L1; Programmierter Zelltod-Ligand-1 (programmed death-ligand 1)  
 PFS; Progressionsfreies Überleben (progression free survival)  
 STING; Stimulator von Interferon-Genen  
 TAM; tumorassoziierte Makrophage  
 TGF- $\beta$ ; transformierender Wachstumsfaktor- $\beta$   
 TME; Tumormikroumgebung (tumor microenvironment)



**Abb. 1:** Arten von Entzündung bei Tumorentstehung und Krebs. Infektion- oder Autoimmunkrankheit-bedingte chronische Entzündung sind oft Wegbereiter der Tumorentwicklung durch Induktion onkogener Mutationen, genomischer Instabilität, früher Tumorpromotion und vermehrter Angiogenese. Gleiches ist bei langfristiger Exposition mit Reizstoffen oder Adipositas nachvollziehbar. Einhergehend mit der Tumorentwicklung kommt es zur tumorassoziierten Entzündung (T-Zell-Infiltration). In deren Folge kann sich die Neoangiogenese ausdehnen, Tumorprogression und Metastasierung begünstigt sein, lokale Immunsuppression vorherrschen und genomische Instabilität anwachsen. Auch Krebstherapien können Entzündungsreaktionen auslösen, die dann das Wiederauftreten des Tumors und Therapieresistenz stimulieren. Doch in Einzelfällen kann therapie-induzierte Entzündung auch eine verbesserte Antigenpräsentation bewirken und zu immunvermittelter Tumorausrottung führen. Den Tumor begünstigende Mechanismen sind in rot und antitumorogene Mechanismen in grün hervorgehoben [nach 1].

und Aktivator der Transkription) und transformierender Wachstumsfaktor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), sowie die nachgeschalteten Transkriptionsfaktoren, Zytokine und Chemokine, eine Rolle [3]. Mit der Tumorentwicklung einhergehend stellt sich in der unmittelbaren Tumorumgebung eine völlig andere Art von Entzündung ein. Denn Neoplasien lösen intrinsische Entzündungsreaktionen aus, die dabei helfen, sie vor immunologischen Angriffen abzusichern [1].

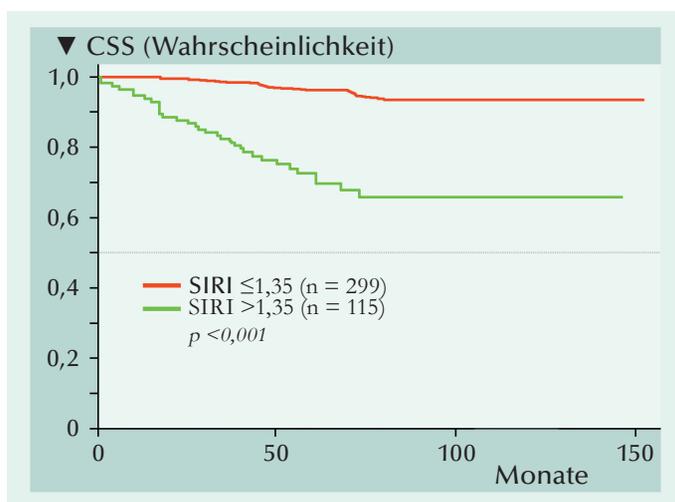
cher Prognosefaktor entwickelt worden [5]. Die bestechende Einfachheit dieses Prognosetools veranlasste Chen et al. (2019) retrospektiv zu analysieren, ob dessen Anwendbarkeit auf das ccRCC übertragbar ist [6]. Die Untersucher verteilten hierfür eine große Patientenpopulation mit lokalisiertem oder lokal fortgeschrittenem ccRCC auf eine primäre Kohorte zur Ermittlung des Cutoff-Wertes und eine Validierungskohorte. Anhand beider Kohorten ließ sich für Patienten mit hohem SIRI-Wert eine signifikant erniedrigte Wahrscheinlich-

**CRP-Spiegel als Prognosefaktor beim mRCC**

Der Zusammenhang zwischen Nierenzellkarzinom und systemischen Entzündungsreaktionen lässt sich in prognostische bzw. prädiktive Information ummünzen. Als „Minimalisten“ nutzten Wang et al. (2019) hierfür allein die routinemäßige Bestimmung des CRP-Spiegels vor und nach zielgerichteter Therapie. Bei mit Sunitinib behandelten mRCC-Patienten war der CRP-Spiegel als dichotome Variable zu Baseline (Cutoff: 5,3 mg/l) signifikant mit OS assoziiert [4].

**Systemischer inflammatorischer Response-Index als Prognosetool beim ccRCC**

Ein systemischer inflammatorischer Response-Index (SIRI), der auf den peripheren Neutrophilen-, Lymphozyten- und Monozytenzahlen beruht, war bei Patienten mit Pankreaskarzinom als verlässli-



**Abb. 2:** Kaplan-Meier-Kurven für krebspezifisches Überleben (CSS) in der Primärkohorte gesondert nach SIRI-Status [6].

keit für verlängertes Gesamt- und krebsspezifisches Überleben (Abb. 2) prognostizieren. Diese Fähigkeit des SIRI bestätigte sich auch anhand einer Propensity Score gematchten Analyse [6].

### Immunkontextur der Tumormikroumgebung

Tumore wachsen innerhalb eines komplexen Netzwerks aus Epithelzellen, vaskulären und lymphatischen Gefäßen, Zytokinen und Chemokinen sowie infiltrierten Immunzellen. In dieser TME wird der Immunkontextur aus Zelltyp, Lokalisation, Dichte und funktioneller Orientierung insbesondere in Verbindung mit Immuncheckpoint-Blockade-Therapien prädiktive Bedeutung beigemessen. Diesbezüglich wurde die fehlende oder unzurei-

chende T-Zell-Infiltration von Tumoren als ein wesentlicher Faktor für initiale Resistenzen gegenüber der Immuncheckpoint-Blockade beschrieben [Reviews 7–9].

Insbesondere in prognostischer oder prädiktiver Hinsicht wird grob zwischen mit T-Zellen infiltrierten, „heißen“ Tumoren und nicht mit T-Zellen infiltrierten, „kalten“ Tumoren unterschieden. Allerdings wird in der englischsprachigen Literatur statt ‚infiltriert‘ zumeist ‚entzündet‘ verwendet. Bei heißen Tumoren befindet sich eine Fülle an tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TILs) auf das Tumorzentrum und die invasive Tumorfront verteilt. Im Gegensatz dazu werden Effektorzellen in kalten Tumoren entweder an der Infiltration des Tumors gehindert, oder es werden keine T-Zellen zum Tumor hindirigiert. Suppressiv Immunzellpopulationen besiedeln Tumore unabhängig von den Effektorzellen und lassen sich in den meisten Tumoren nachweisen.

Allgemein wird davon ausgegangen, dass tumorspezifische Mutationen zur Bildung von Neoantigenen führen, die dann die Triebfeder für die Immunzell-Infiltration sind. Das ccRCC enthält im Durchschnitt allerdings nur 1,4 Mutationen/Mb [10]. Es wurde dennoch in mehreren klinischen und genomischen Studien als hochgradig mit Immunzellen infiltrierter Tumor beschrieben [11, 12]. Bemerkenswerterweise nimmt das ccRCC in punkto zytotoxischer Immunantwort [13] wie auch bei den Scores für Immuninfiltration und T-Zell-Infiltration unter allen Krebsarten eine Spitzenstellung ein [14].

### Gewebebasierte Analysen der TME beim ccRCC

Seit etwa drei Jahrzehnten wurden Verbindungen zwischen dem Level der Immunzell-Infiltration von Tumoren und dessen prognostischer Bedeutung und Relevanz bei zahlreichen Krebsentitäten untersucht. Umfangreiche Analysen des Immuninfiltrats von Tumoren wurden zunächst gewebebasiert mittels Immunhistochemie und konventioneller (fluoreszenzbasierter) Durchflusszytometrie durchgeführt.

Je nach Krebsentität können diverse Immunzellpopulationen in der TME unterschiedliche Einflüsse auf den Tumor ausüben. Diesbezüglich unternahm Fridman et al. (2012) eine umfassende Analyse von Immunzellinfiltraten und deren Auswirkung auf die Prognose der Patienten [15]. Auf der Basis von 124 Publikationen zur Assoziation

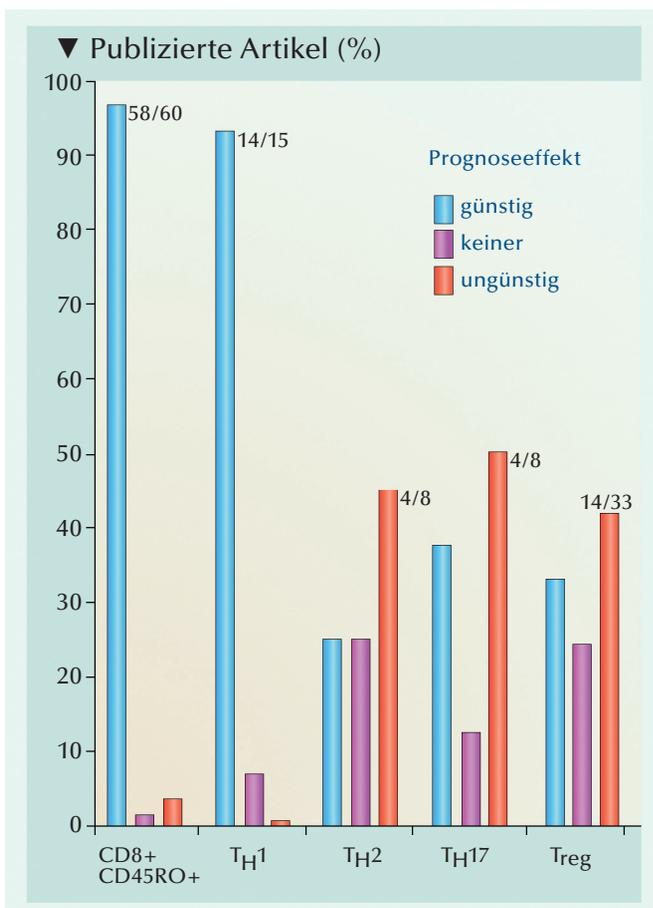


Abb. 3: Assoziation spezifischer Immunzell-Infiltrate mit Prognoseeffekt bei 20 Krebsarten. Ein Exzerpt aus 124 Publikationen, in denen der Einfluss zytotoxischer T-Zellen, Gedächtniszellen und regulatorischen T-Zellen (Tregs) und T-Helfer (TH)-Zellsubpopulationen bezüglich ihres Einflusses auf die Prognose der Krebspatienten berichtet wurde [15].

Anzeige

der Immunzellinfiltrate bei 20 Krebsarten ließ sich bei fast allen Tumorarten eine reiche Lymphozyteninfiltration mit vorteilhaftem klinischem Ergebnis in Verbindung bringen. Hohe Dichten an CD3<sup>+</sup>-T-Zellen, CD8<sup>+</sup> zytotoxischen T-Zellen und CD45RO<sup>+</sup> Gedächtnis-T-Zellen waren nach der chirurgischen Resektion des Primärtumors eindeutig mit längerem krankheitsfreiem Überleben und/oder Gesamtüberleben assoziiert (**Abb. 3**). Als eine der seltenen Ausnahmen stach das Nierenzellkarzinom hervor [15].

### Mononukleäres Tumorummunzellinfiltrat als negativer prognostischer Marker für Nierenzellkarzinom-spezifische Mortalität

Anhand von mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten histologischen Schnitten aus archivierten Gewebeproben von 306 ccRCC-Patienten, die sich Anfang der 1990er Jahre einer radikalen Nephrektomie unterzogen hatten, analysierten Webster et al. (2006) eine unabhängige Assoziation der mononukleären Zellinfiltration mit dem Gesamt- und krebspezifischen Überleben der Patienten [16]. Die Wahrscheinlichkeit RCC-bedingt zu sterben war für Patienten mit fokaler, moderater, oder deutlich ausgeprägter mononukleärer Tumorzellinfiltration signifikant höher als für Patienten ohne mononukleäre Tumorzellinfiltration (Risiko-Verhältnis:

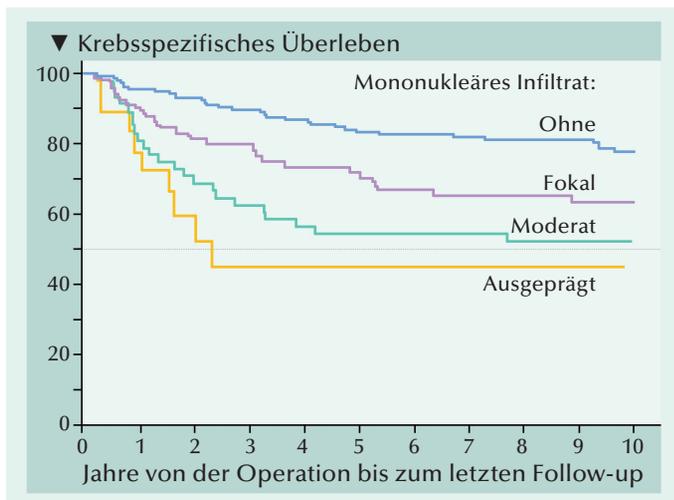
2,00, 3,09 bzw. 4,41; **Abb. 4**). Andererseits war das Ausmaß des Infiltrats zwischen den Patienten mit mononukleärer Tumorzellinfiltration nicht signifikant mit dem Ergebnis assoziiert ( $p = 0,084$ ). Dadurch kann die routinemäßige Bewertung der infiltrierten mononukleären Zellen im Rahmen der pathologischen Untersuchung die Leistungsmerkmale gebräuchlicher, prognostischer Algorithmen auch ohne die Festlegung auf bestimmte zelluläre Phänotypen verbessern [16].

Um sich einen Überblick über die markierten Zelltypen zu verschaffen, wurden von den Untersuchern zusätzlich frisch verdaute Tumore mittels Durchflusszytometrie analysiert. Dabei ließen sich in allen Proben CD4<sup>+</sup> und CD8<sup>+</sup> T-Zellen nachweisen [16]. Das ist mit den Ergebnissen einer Reihe vorausgegangener Studien kompatibel. Diese hatten jeweils T-Zell-Untergruppen beleuchtet und kamen allerdings zu teils nicht übereinstimmenden Urteilen, welche T-Zell-Untergruppen welchen biologischen Einfluss in Tumoren des Nierenzellkarzinoms ausüben.

### Wechselnde Rolle der T-Zell-Infiltrate in der TME bei Patienten mit RCC

In frühen Untersuchungen der T-Zellinfiltration beim RCC, die in das Jahr 1992 zurückreichen, wurden erhöhte Anteile an CD8<sup>+</sup>-Zellen bei RCC-Patienten als ein ungünstiger prognostischer Faktor gewertet. Es bestanden Assoziationen mit erhöhtem Tumorgrad und Tumorstadium sowie erhöhtem Rezidivrisiko [17, 18]. Zu ähnlichen Schlüssen kamen Igarishi et al. (2002). Nach deren Einschätzung war bei Patienten mit einem erhöhten Anteil an CD8<sup>+</sup> T-Zellen von einer Nichteignung für die Interferon-Therapie auszugehen. Im Gegensatz dazu war die erhöhte Infiltration mit CD4<sup>+</sup> T-Zellen ein günstiger prognostischer Faktor [19]. Letzteres wurde von Bromwich et al. (2003) konträr beurteilt, denn sie fanden bei RCC-Patienten, die sich einer chirurgischen Therapie in kurativer Intention unterzogen hatten, dass eine vermehrte CD4<sup>+</sup> T-Zellinfiltration des Tumors unabhängig vom Tumorgrad mit einer verschlechterten Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert war [20].

Der kontroversen Datenlage zur prognostischen Bedeutung der Lymphozyten-Infiltration beim RCC fügten Nakano et al. (2001) relativierende Aspekte hinzu [21]. Wiederum stand ein mit CD8<sup>+</sup> T-Zellen aber auch mit CD4<sup>+</sup> T-Zellen angereichertes Tumorgewebe mit verkürzten Gesamt- und krebspezifischen Überlebensaussichten der Patienten im Zusammenhang. Bei einem höheren Ki-67-Labeling-Index der intratumora-



**Abb. 4:** Assoziation der Infiltration mononukleärer Zellen in den Tumor mit krebspezifischer Mortalität bei 306 Patienten mit ccRCC gesondert nach dem Ausmaß der mononukleären Infiltrate. Die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten nach der Nephrektomie betragen 93,2% bzw. 77,6% für Patienten ohne mononukleäre Zellinfiltration, 71,4% bzw. 62,8% für Patienten mit fokaler Infiltration, 53,8% bzw. 51,6% für Patienten mit moderater Infiltration und 44,3% bzw. 12,8% für Patienten mit deutlich ausgeprägter Infiltration [16].

Anzeige

len CD8<sup>+</sup> T-Zellen, waren diese sowohl in uni- als auch multivariater Analyse mit längerem Überleben assoziiert [21].

Von Hotta et al. (2011) wurde bei Patienten mit RCC unterschiedlicher Histologie die klinische Bedeutung der tumorinfiltrierenden CD45RO<sup>+</sup> T-Gedächtniszellen untersucht [22]. Sie ermittelten eine positive Korrelation des CD45RO-Status mit dem präoperativen CRP-Spiegel. Patienten mit niedrigem CD45RO<sup>+</sup> hatten eine signifikant günstigere Prognose als Patienten mit hohem CD45RO<sup>+</sup>. Die Autoren schlussfolgerten, dass CD45RO<sup>+</sup> T-Gedächtniszellen einen unabhängigen prognostischen Wert haben, was auf eine entscheidende Rolle des adaptiven Immunsystems beim RCC hindeutete [22].

### Massenzytometrische Analysen und Verlinkung von Immunkomponenten mit klinischen Eigenschaften

Zur umfassenden Phänotypisierung der Vielfalt an T-Zellen und tumorassoziierten Makrophagen (TAMs) in der TME ist die Massenzytometrie eine bestens geeignete Methode. Mit dem bildgebenden Verfahren, lassen sich derzeit mehr als 30 Biomarker simultan erfassen. Hierzu werden Gewebeproben mit Antikörpern markiert, an die verschiedene Metall-Isotope gekoppelt sind. Anschließend werden winzige Stückchen dieser Gewebeproben massenzytometrisch gescreent.

Mittels Massenzytometrie erstellten Chevrier et al. (2017) anhand der Tumormproben von 73 Patienten mit ccRCC und fünf normalen Nierengewebeproben einen Atlas der Immunlandschaft. In 3,5 Millionen gemessenen Zellen wurden 17 TAM-Phänotypen und 22 T-Zell-Phänotypen identifiziert. Verschiedene Immunkompositionen konnten zudem mit klinischen Eigenschaften verbunden werden. Dabei stand eine einzelne Immunzusammensetzung mit progressionsfreiem Überleben im Zusammenhang [23].

Die Immunlandschaft im TME des ccRCC bestand über alle Proben hinweg zu 51% aus T-Zellen. Die mittlere Häufigkeit der myeloischen Zellen, natürlichen Killerzellen und B-Zellen betrug 31%, 9% bzw. 4%. In zahlreichen Proben erreichten CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> doppelt positive T-Zellen einen bis zu 25%igen Anteil am T-Zell-Kompartiment [23].

Die Charakterisierung der T-Zell-Population wies eine unerwartet phänotypische Diversität der PD-1-exprimierenden T-Zellen im Tumorgebe des ccRCC auf, von denen etliche mit Im-

munsuppression in Verbindung stehen. Bis auf zwei T-Zell-Cluster exprimierten alle T-Zellpopulationen CD38. Dieses Zelloberflächenprotein führt über die Aktivierung der NO-Synthase zur Freisetzung von Stickstoffmonoxid, einem Mediator von T-Zell-Immunsuppression. In Anlehnung an die Rolle von CD38 für T-Zellerschöpfung bei Patienten mit chronischer Infektion, gehen die Autoren davon aus, dass die Expression von CD38, die sich deutlich mit der von PD-1 überschneidet, auch beim ccRCC ein Kennzeichen erschöpfter T-Zellen ist [23].

Aus den gegenüber T-Zellen heterogeneren Makrophagen wurden drei vorherrschende Populationen reifer TAMs identifiziert. Die als M-5, M-11 und M-13 bezeichneten Zelltypen unterschieden sich von den, die normale Niere besiedelnden Makrophagen und zeigten wenig Neigung, in einem Tumor zusammen aufzutreten. Die Häufigkeit der TAM-Untergruppen M-11, M-13 und M-5 lässt eine Beziehung zum progressionsfreiem Überleben erkennen. Denn Patienten deren TME höhere Dichten an M-11 und/oder M-13 und eine geringere Dichte an M-5 aufwies, hatten ein verkürztes progressionsfreies Überleben [23].

### Genexpressionsbasierte Analysen der TME beim ccRCC

Um den Level bestimmter Immunzell-Subgruppen in der Tumormikroumgebung zu analysieren werden neben gewebebasierten Verfahren in jüngerer Zeit auch vermehrt Genexpressionsanalysen herangezogen. Als Methoden werden hierfür die DNA-Microarray-Technik, die serielle Analyse der Genexpression (SAGE) bzw. deren aktuellere Variante SuperSAGE und RNA-Seq auch bekannt als „Gesamt-Transkriptom-Shotgun-Sequenzierung“ angewandt. Auf Genexpressionsprofile der Gesamttumormasse angewandte Rechenverfahren zur Dekonvolution gewähren in kurzer Zeit die Begutachtung eines breiteren Ausschnitts der intratumoralen Immunlandschaft [13, 24]. Zur Charakterisierung der Immunzellinfiltrate in der TME ist einerseits die Extraktion bestimmter Immunzell-Gensignaturen bedeutsam, und andererseits gilt es auch Signale zu erfassen, die individuellen Immunzellsubgruppen den Zutritt in die TME verschaffen. Diesbezüglich wird der Expression von Genen vermehrt Aufmerksamkeit zuteil, die am Mechanismus der Antigenpräsentation (MAP) beteiligt sind.

### Identifizierung prognostisch und immuntherapeutisch bedeutsamer mRNA-Signaturen in der TME des ccRCC

Mit einer integrativen Studie trugen Şenbabaoglu et al. (2016) unter Verwendung von Immuninfiltrationsprofilen und Ganzexom-, Ganztranskriptom-, Proteom- wie auch klinischen Datensätzen zur Verbesserung des Verständnisses der Tumormikroumgebung beim ccRCC bei [14]. Ihre mittels eines genexpressionsbasierten Rechenverfahrens ssGSEA (single sample Gene Set Enrichment Analysis) anhand von Scores für Immuninfiltration und T-Zell-Infiltration erstellten Profile des Infiltrationsniveaus von 24 Immunzell-Populationen in 19 Krebsarten wiesen das ccRCC im Vergleich mit 18 anderen Malignitäten als den am höchsten T-Zell-infiltrierten Tumortyp aus [14].

Unüberwachtes Clustering auf die The Cancer Genome Atlas (TCGA)-Kohorte mit 415 ccRCC-Patienten angewandt, ließ unter Verwendung der Level an T-Zellinfiltration und der MAP-Genexpression drei Cluster unterschiedlich T-Zell-infiltrierter Tumoren erkennen. Sie wurden anschließend bei

einer eigenständigen Kohorte validiert und als (1) T-Zell-angereicherter ( $n = 65$ ; 15,7%), als (2) heterogen infiltrierter ( $n = 257$ ; 61,9%) und als (3) nicht-infiltrierter Cluster ( $n = 93$ ; 22,4%) benannt. Die T-Zell-angereicherten Tumore wiesen eine ausgesprochen hohe Granzym-B- und IFN- $\gamma$ -Expression auf. Diese Effektormoleküle sind markanterweise mit T-Zellreaktionen verbunden. Doch trotz der auf zytotoxische Aktivität hindeutenden Merkmale hatten Patienten in der T-Zell-angereicherten Gruppe die kürzeste krebspezifische Überlebensdauer. Diejenigen in der nicht-infiltrierten Gruppe schnitten hingegen am besten ab ( $p = 0,05$ ; **Abb. 5**) [14].

Bemerkenswerterweise zeigte es sich, dass die inhibitorischen Immuncheckpoint-Moleküle PD-1 und zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Protein 4 (CTLA-4) in dem T-Zell-angereicherte Cluster ebenfalls in hohem Maße exprimiert sind. Das lässt darauf schließen, dass T-Zellen in der TME an der Erfüllung ihrer Effektorfunktion durch inhibitorische Zellen/Moleküle und Faktoren wie Erschöpfung und/oder Anergie gehindert sind [14].

Der Vergleich von ccRCC- und Lungenadenokarzinom-Patienten, die beide mit höchster T-Zellinfiltration auf Immuntherapien ansprechen, zeigte nur bei ersteren eine verglichen mit dem angrenzenden normalen Gewebe heraufregulierte MAP-Genexpression [14].

In murinen Krebsmodellen waren vermehrte Krebsantigene die Triebkraft für T-Zellinfiltration des Tumors. In den drei, am Level der T-Zell-Infiltration definierten Tumorklassen ließ sich aber keine unterschiedliche Ansammlung von Neoantigenen nachweisen. Das lässt auf andere Faktoren als genomische Alterationen schließen, die beim ccRCC die Infiltration des Tumors mit Immunzellen begünstigen.

Andererseits wird auch der Erfolg von Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapien nicht zuletzt auch auf eine hohe Mutationslast der Tumore zurückgeführt [25, 26]. Es bestand die Auffassung, dass bei einer höheren Anzahl von Tumormutationen wie beim Melanom oder dem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom eine größere Anzahl an MHC bindenden Neoantigenen als Triebfeder für die Immuninfiltration und das Immuntherapieansprechen fungieren sollten [26]. Allerdings ist die Mutationslast des ccRCC im Vergleich mit anderen auf Immuntherapie ansprechenden Krebsarten eher bescheiden [27]. Insofern ist der Standpunkt, dass Immuninfiltration und Immuntherapieansprechen alleine von Neoantigenen bestimmt werden, infrage zu stellen.

Tumore mit hohem Level der T-Zellinfiltration hatten in den meisten, unterschiedlichen Regio-

nen entnommenen Proben ähnlich angereicherte Profile der Immuninfiltration. Zugleich konnte davon ausgegangen werden, dass alle Regionen der T-Zell-angereicherten Kategorie zugehörten. Im Gegensatz dazu fand sich in Tumoren mit relativ geringer T-Zelldichte eine ausgeprägte intratumorale Immunheterogenität. Ersterer Befund, dass eine hohe T-Zellinfiltration über die unterschiedlichen geografischen Regionen des Tumors unverändert bleibt, hat möglicherweise insofern translationale Relevanz, als man sich bei der Charakterisierung des Tumor-Immunprofils auf eine einzelne Stanzbiopsie verlassen kann [14].

### Isolation einer von Tumorgenen freien TME-Genexpressionssignatur

Genesignaturen der TME, die mittels Dekonvolutionsverfahren aus den Genexpressionsprofilen der Gesamttumormasse definiert wurden, mangelt es an Spezifität. Um das zu verbessern entwickelten Wang et al. (2018) unter Zuhilfenahme von Tumortransplantaten eine empirische Methode zur Isolation einer von Tumorgenen freien TME-Genexpressionssignatur [28]. Ihr Ziel war es beim ccRCC Zusammenhänge zwischen dem entzündlichen Tumortyp und dessen systemischen Erscheinungsformen wie Anämie, Neutrophilie und Thrombozytose aufzuklären. Um die exakte Charakterisierung der Genexpression in einer unkontaminierten TME, d. h. die Gewinnung einer TME-Signatur ohne Beimengungen von Genen aus dem Tumor und dem gesunden Gewebe bewerkstelligen zu können, waren RNS-seq-Daten von Gesamttumor-, Tumortransplantat- und Normalgewebe-Proben erforderlich, die jeweils vom selben Patienten stammten. Für die Gewinnung einer spezifischen Tumorsignatur spielen Tumortransplantate insofern eine wichtige Rolle, als von einem humanen Tumor, der in Mäuse implantiert wurde, nach kurzer Zeit nur die Tumorzellen überleben. Damit lassen sich RNA-seq-Daten von ein und demselben Patienten stammenden, zusammengehörenden Geweben gewinnen: Von der Gesamttumormasse, dem Transplantat und dem Normalgewebe [28].

Bioinformatik-Experten entwickelten ein auf hierarchischer Bayes-Regression basierendes Computerprogramm (DisHet), mit dem der in der Maus gewachsene humane Tumor rechnerisch vom Tumor aus dem Patienten d. h. von der Gesamttumormasse subtrahiert werden kann. Bei der Differenz beider mRNA-Signaturen kann davon ausgegangen werden, dass es sich um die reine TME-Signatur mit immun-/stromaspezifische Genen handelt.

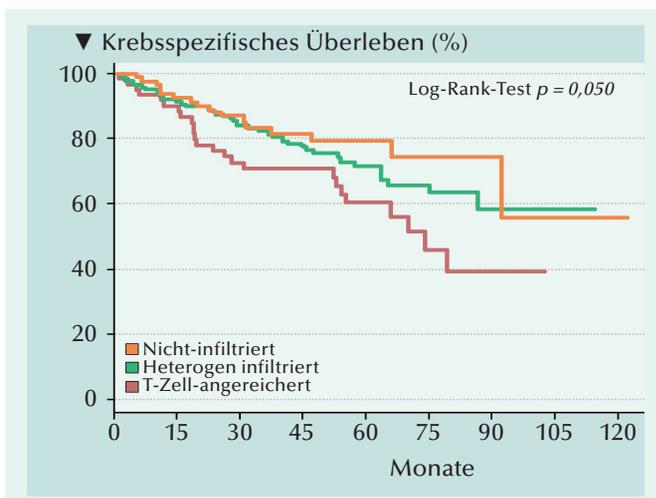


Abb. 5: Kaplan-Meier-Kurven für krebsspezifisches Überleben von ccRCC-Patienten gesondert nach Klassen unterschiedlicher Immuninfiltration [14].

Sie wird als empirische TME-Signatur (eTME; empirically defined gene signature of the TME) bezeichnet. Es zeigte sich, dass in der eTME doppelt so viele Gene gefunden werden, als mit bisherigen Verfahren entdeckt worden waren. Andererseits zeigte es sich, dass 60% der zuvor ermittelten TME-Gene in der TME nicht in höherem Maße exprimiert werden [28].

In der immun-/stromaspezifischen Genliste waren 904 Gene in der Immun-/Stromakomponente zumindest 20 Mal höher exprimiert als im Tumor. Unter Einbeziehung von >1.000 Patienten wurde anhand von eTME-, Genomics-, Pathologie und Krankenakten-Daten ein 42% der Patienten umfassender entzündeter Gesamt-RCC-Subtyp (IS; inflamed subtype) reich an Tregs, NK-Zellen, T<sub>H</sub>1-Zellen, Neutrophilen, Makrophagen, B-Zellen und CD8<sup>+</sup> T-Zellen begründet. Der IS enthält vorwiegend aggressive RCCs mitsamt *BAP1*-defizienten klarzelligen und Type-2-papillären Tumoren. Ferner wurde eine Assoziation des eTME-IS-Phänotyps mit Anämie und Thrombozytose des Patienten nachgewiesen. Damit – argumentieren die Autoren – schließt der IS beim ccRCC den „Missing Link“ zwischen Tumorzellen, TME, systemischen Entzündungen (Thrombozytose und Anämie) und einer ungünstigen Prognose [28].

## Link zwischen der genomischen Architektur des ccRCC und den Immuninfiltraten in der TME

In umfangreichen Studien wurde die genetische Landschaft des ccRCC durch weit verbreitete somatische Kopienzahl-Veränderungen (SCNAs) und eine relativ geringe Belastung mit somatischen Substitutionen gekennzeichnet. Anhand der genomischen Merkmale identifizierten Huang et al. (2019) drei prognostische Subtypen (A–C) des ccRCC mit unterschiedlichen Überlebenswahrscheinlichkeiten [29]. Grundlage waren Analysen der klonalen Architektur der Tumoren von 473 Patienten mit ccRCC aus den zugänglichen Daten dreier Populationen. Die Last an somatischen Mutationen war alles in allem bei den Patienten der drei prognostischen Cluster vergleichbar. Aber Patienten in den Clustern A und C hatten eine höhere Last an SCNAs auf Armebene. Das stand mit geringeren Überlebenswahrscheinlichkeiten gegenüber den Patienten in Cluster B im Zusammenhang (Abb. 6) [29]. Patienten in Cluster B waren nahezu frei von SCNAs auf Armebene. Das deckt sich mit Befunden bei anderen soliden Krebsarten, die

ebenfalls eine geringe Last an SCNAs auf Armeebene aufwiesen, die mit verkürztem Überleben verknüpft war [30].

Obwohl die prognostischen Cluster des ccRCC anhand ihrer genomischen Architektur identifiziert worden waren, unterschieden sich ihre TMEs deutlich voneinander. Mittels „single sample Gene Set Enrichment-Analysis“ (ssGSEA) wurde die relative Höhe der Genexpression in den Immunsignaturen der drei prognostischen Cluster verglichen. In den mit A und C bezeichneten Clustern wurde gegenüber dem Cluster B eine vermehrte Infiltration mit Tregs und Th2-Zellen ermittelt. Dagegen waren im Cluster B die Infiltration mit Th17- und CD8<sup>+</sup> T-Zellen sowie die Verhältnisse Th17/Th2 und CD8<sup>+</sup>/Treg gegenüber den Clustern A und C erhöht [29].

### Generierung der antitumoralen CD8-T-Zell-Antwort

Mit der Entdeckung von Tumorantigenen entwickelte sich in der jüngeren Vergangenheit auch die Erkenntnis, dass den CD8-T-Zellen eine zentrale Rolle im Rahmen der Antitumor-Immunität zukommt. Deren Effektorzellen (CTLs; zytotoxische Lymphozyten) eliminieren Tumorzellen, die ihnen auf dem Haupthistokompatibilitätskomplex der Klasse I (MHC-I) das zum jeweiligen T-Zellrezeptor (TCR) passende tumorassoziierte Antigen präsentieren. Zuvor müssen CD8<sup>+</sup>-T-Zellen zur Erzeugung einer primären Immunantwort – dem

Priming – über eine antigenpräsentierende Zelle (APC) den ersten Kontakt mit ihrem spezifischen Antigen aufnehmen. Dieser Kontakt wird zumeist in den tumordrainierenden Lymphknoten durch dendritische Zellen (DCs) hergestellt. Diese maßgebliche Rolle bei der Herstellung von Antitumor-T-Zell-Immunität macht DCs zu einem therapeutischen Ziel der Krebsimmuntherapie.

### Tumorinfiltrierende DCs (TIDCs)

Dendritische Zellen umfassen sehr heterogene Populationen mit äußerst potenten professionellen APCs hämatopoietischen Ursprungs. Sie sind der Dreh- und Angelpunkt bei der Generierung von Antitumor-Immunität und fungieren in zentraler Rolle als Bindeglied zwischen angeborenen und adaptiven Immunantworten. Allgemein werden bei den TIDCs grob zwei Gruppen unterschieden: Konventionelle DCs (cDCs) und plasmazytoide DCs (pDCs) [31, 32].

Bei cDCs handelt es sich um die potentesten APCs, die als eigentliche Auslöser der T-Zell-vermittelten Immunreaktionen fungieren. Sie patrouillieren im Blut und in der Lymphe, um bei Entwicklung einer Neoplasie auf bestimmte Stimuli hin in als TIDCs in die TME einzurücken. Ein Großteil der cDCs residiert in peripheren Geweben und ist das erste Kontingent zur Antitumor-Immunantwort bereiter APCs.

Bei den cDCs werden zwei Populationen – cDC1 und cDC2 – unterschieden. Beide sind gleichermaßen zum T-Zell-Priming befähigt. Migratorische CD103<sup>+</sup> cDC1s sind für das Priming von CD8<sup>+</sup> T-Zellen durch Kreuzpräsentation internalisierter exogener Antigene als MHC-I-Peptidkomplex auf ihrer Oberfläche spezialisiert [33]. Die cDC2s können zahlreiche so genannte Danger-Signale wahrnehmen, da sie einen weiten Bereich von Mustererkennungsrezeptoren (PRRs; pattern recognition receptors) exprimieren, die sie mit Monozyten gemein haben [34]. Ihre heterogene Population cDC2s vermag internalisierte Antigene an MHC-II-Moleküle gebunden zu präsentieren und hierüber CD4 T-Zellen in ähnlich effektiver Weise wie cDC1s zu aktivieren [35].

Die pDCs sind befähigt, in größerem Umfang Typ-I-Interferone (I-IFNs) zu produzieren. Sie können aber auch als APC agieren – indes mit deutlich geringerer Effektivität als cDCs [36]. Andererseits hat die Antigenpräsentation durch pDCs toleranzvermittelnden Charakter, indem T-Zell-Anergie und/oder T-Zell-Deletion bewirkt werden. Hierzu sezernieren pDCs tolerogene Faktoren wie Interleukin (IL)-10, den transformierenden

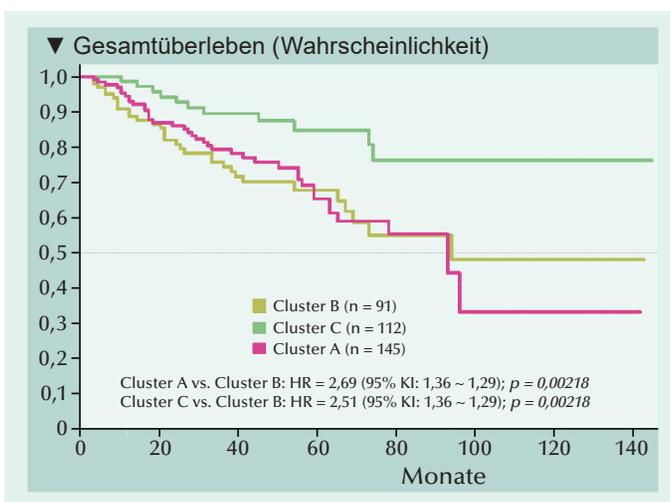


Abb. 6: Prognostische Signifikanz der molekularen Subtypisierung beim ccRCC. Kaplan-Meier-Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit von ccRCC-Patienten mit verschiedenen Immuninfiltrat-Clustern [29].

Wachstumsfaktor-beta (TGF- $\beta$ ) und Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO).

### Kreuzpräsentation tumorassoziierter Antigene führt zur T-Zellaktivierung

An der Aktivierung naiver T-Zellen wirken drei Signale mit. Als erstes Signal wird das Erkennen des Antigens gewertet, das in Form eines MHC-gekoppelten Peptids auf der Oberfläche von DCs präsentiert wird. Zuvor müssen DCs sich Tumorantigene einverleiben. Das erfolgt über unspezifische Pinozytose, rezeptorgebundene Endozytose oder die Aufnahme größerer partikulärer Substanzen (Phagozytose des Detritus abgestorbener Tumorzellen). Im Zytoplasma von DCs werden aufgenommene Proteinantigene endosomal abgebaut und denaturierte Peptidsequenzen zusammen mit MHC-Molekülen an der Oberfläche präsentiert. Die Aktivierung zytotoxischer T-Zellen erfolgt durch Kreuzpräsentation eines an MHC-I gebundenen Antigens. Die Namensgebung „Kreuzpräsentation bzw. Kreuzpriming“ rührt daher, dass die Präsentation exogener Antigene laut Lehrbuchdogma eigentlich an MHC-II-Komplexen erfolgen sollte.

Das zweite Signal beruht auf Interaktionen membranständiger kostimulatorischer Moleküle im Kontaktbereich von T-Zellen mit DCs. Zu den Kostimulatoren und ihren Liganden gehören unter anderen CD28-CD80/CD86, wie auch die ein negatives Signal auslösenden Liganden PD-L1 und PD-L2. Ohne ausreichende Kostimulation verfallen die T-Zellen in Anergie.

Ein drittes Signal legt fest, welchem Phänotyp und welcher Funktion die gepriimte T-Zelle zugehören soll. Dies geschieht über parakrine Zytokinsignale. Hierbei fungieren IL-12 und I-IFNs als proinflammatorische Signale, während TGF- $\beta$  und IL-10 die antiinflammatorische Richtung vorgeben.

### CD-supprimierende Effekte von Wachstumsfaktoren und Zytokinen in der TME

Die Funktionen von DCs in der TME werden von einer Reihe supprimierender Faktoren wie IL-6, Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (M-CSF), IL-10, vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF) und transformierender Wachstumsfaktor-beta (TGF- $\beta$ ) negativ reguliert [32]. Von Tumorzellen freigesetztes IL-6 inhibiert die Reifung und Migration von DCs und beeinträchtigt die DC-Funktion, indem es die Differenzierung hämatopoietischer DC-Progenitorzellen zu Makrophagen tangiert und tolerogene DC-Phenotypen induziert. Interleukin-10 wird in der TME von Tumorzellen, myeloiden Suppres-

sorzellen (MDSCs), tumor-assoziierten Makrophagen (TAMs), DCs und Tregs produziert. Das Zytokin wirkt sich in grundlegender Hinsicht negativ auf DC-Funktionen aus [32]. Deren IL-12-Sekretion wird supprimiert und die Fähigkeit zur Antigenpräsentation und dem T-Zell-Priming inhibiert. Ferner kommt es durch IL-10-bewirkte Konvertierung immunogener DCs in tolerogene DCs zur Anergie von zytotoxischen CD8 T-Zellen. Die Differenzierung und Ausreifung von DCs wird sowohl von VEGF als auch vom Tumor stammendem TGF- $\beta$  signifikant supprimiert [32].

### Auswirkung von Hypoxie und reaktiven Sauerstoffspezies auf die Funktion von DCs

Solide Tumore werden bei raschem Wachstum durch unzureichende Blutversorgung hypoxisch. Das macht sich im Warburg-Effekt und vermehrter Erzeugung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) bemerkbar. Hypoxie und ROS wie auch andere inflammatorische Stimuli üben vielschichtige Effekte auf DCs aus, und können die Reifung von DCs sowohl inhibieren als auch aktivieren. Im ersteren Fall wird die Funktionalität von DCs durch ROS negativ beeinflusst [37].

Eine Quelle von ROS in der TME sind von Tumorzellen exozytierte Vesikel. Deren Freisetzung ist bei Hypoxie deutlich gesteigert. Solche extrazellulären Vesikel können von DCs über endozytotische Mechanismen internalisiert werden. Die molekularen ROS könnten die Plasmamembran von DCs hingegen auch via Aquaporine oder Diffusion passieren [37].

Wenn DCs in ein entzündliches Milieu geraten, beeinflusst das ihre Fähigkeit zur Kreuzpräsentation von Antigenen an CD8<sup>+</sup> T-Zellen. Da DCs im Laufe der Antigenaufnahme und der Migration zu den Tumor drainierenden Lymphknoten variablen Umgebungen mit unterschiedlichen Sauerstoff-Partialdrücken und ROS-Leveln ausgesetzt sind, kann sich das letztlich auf die Immunantwort auswirken [37].

Hypoxie und ROS haben prokanzerogene Effekte, indem sie Immun- und Stromazellen in der TME umprogrammieren und damit die Immunantwort unterdrücken und der Tumorprogression den Weg bereiten. Andererseits bedient sich auch das Immunsystem der ROS als Entzündungssignal und zur Infektionsbekämpfung [37].

### Induktion der Immunantwort über Aktivierung des cGAS/STING-Reaktionswegs durch Detektion von Fremd-DNA

Ein hauptsächlicher Mechanismus der angeborenen Immunerkennung von Krebs führt über den zytoso-

lischen cGAS-STING-Reaktionsweg [38, 39]. Die zyklische GMP-AMP Synthase (cGAS) ist der wichtigste DNA-bindende Sensor im Zytoplasma.

Die Registrierung vom Tumor stammender DNA in ihrem Zytoplasma signalisiert DCs, die Produktion von I-IFN aufzunehmen. Das ist Voraussetzung für effektives Crosspriming von tumorspezifischen CD8<sup>+</sup> T-Zellen.

Der zyklische-GMP-AMP-Synthase (cGAS)/stimulator of interferon genes (STING)-Signalweg ist der entscheidende Wegbereiter für spontane Antitumor-Immunreaktionen wie auch behandlungsinduziertes Krebs-Immunansprechen. Über ihn wird im Zytoplasma von DCs vom Tumor stammende DNA registriert und daraufhin die Produktion des für das Crosspriming erforderlichen I-IFN in Gang gesetzt (Abb. 7) [39].

#### STING-Agonist MK-1454

Die Erkenntnis, dass der zur Bildung von I-IFN führende STING-Signalweg für die Induktion der Antitumor-Immunantwort von Bedeutung ist, hat zur Entwicklung von STING-Agonisten geführt. Der STING Agonist MK-1454 ist ein synthetisches zyklisches Dinukleotid mit potenziell immunaktivierender und antineoplastischer Aktivität. Es bindet an STING und aktiviert dessen Signalweg in Immunzellen der TME. Das führt zur Produktion proinflammatorischer Zytokine inklusive IFNs. Namentlich die Expression von IFN- $\beta$

verstärkt die Kreuzpräsentation tumorassoziierter Antigene durch CD8 $\alpha^+$  und CD103<sup>+</sup> DCs an zytotoxischen T-Lymphozyten (CTL). Das ruft eine CTL-vermittelte Immunantwort gegen Tumorzellen hervor und bewirkt Tumorzelllyse.

Gegenwärtig läuft eine klinische Phase-I-Studie, zur Testung des STING-Agonisten MK-1454 als Monotherapie oder in Kombination mit Immuncheckpoint-Blockade bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem solidem Tumor [8].

#### Fazit

In allen Stadien der Tumorentwicklung von Initiation über Promotion, maligne Umwandlung und Invasion bis hin zu Metastasierung spielen systemische Entzündungsreaktionen eine maßgebende Rolle. Parallel dazu kommt es zur Infiltration von Immunzellen in die Tumormikroumgebung. Das führt zur Ausbildung eines komplexen Milieus aus maligne transformierten Zellen, stromalen Anteilen und Immuninfiltraten. Eigenschaften der Tumormikroumgebung sind tief in die Krankheitsbiologie involviert und können das Ansprechen auf systemische Therapien beeinflussen.

Mittels gewebebasierter und genexpressionsbasierter Methoden wurde die Tumormikroumgebung beim klarzelligen Nierenzellkarzinom um-

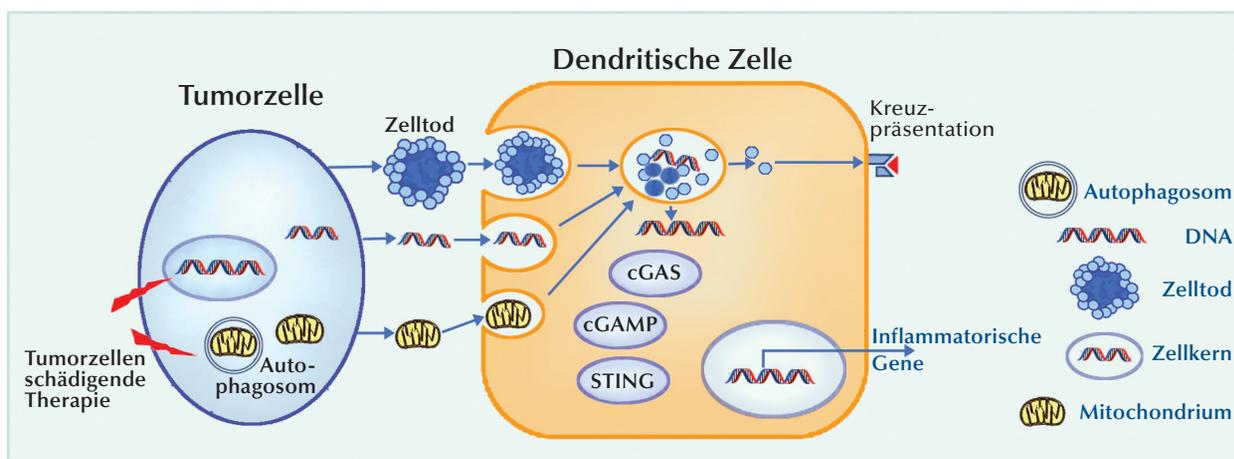


Abb. 7: Damit DCs zum Priming von T-Zellen, dem Erzeugen einer primären Immunantwort befähigt sind, müssen sie zunächst Tumorantigene aufnehmen. Diese werden dann aufbereitet, um sie in Verbindung mit dem MHC präsentieren zu können. Der STING-Signalweg: Zytosolische DNA vom Tumor wird primär durch die zyklische-GMP-AMP (cGAMP)-Synthase (cGAS) aufgespürt, die dann die Bildung von cGAMP aus Guanodin-Triphosphat (GTP) und Adenosin-Triphosphat (ATP) katalysiert. Dabei wirkt cGAMP als Sekundärsignal (second messenger), das an STING bindet und es aktiviert. Nachgeordnete STING-Signale induzieren proinflammatorische Gene wie insbesondere I-IFNs. Parallel dazu werden Proteine aus dem endosomalen Abbau an MHC Klasse I gebunden und an der Oberfläche kreuzpräsentiert [nach 39].

fassen analysiert. Es stach dabei im Vergleich mit anderen Krebsarten als einer der am dichtesten mit Immunzellen infiltrierten Tumore hervor. Zudem gehört das klarzellige Nierenzellkarzinom zu den wenigen Krebsentitäten, bei denen eine hohe Dichte an CD8<sup>+</sup> T-Zellinfiltraten mit einer ungünstigen Prognose belegt wurde. Hinsichtlich des Ansprechens auf Immuncheckpoint-Antikörper-Therapien lassen sich dem allerdings auch positive Aspekte abgewinnen.

Dendritische Zellen sind eine heterogene tumorinfiltrierende Population antigenpräsentierender Zellen. Sie sind für das Priming der CD8<sup>+</sup> T-Zellen durch Kreuzpräsentation exogener Antigene in den tumordrainierenden Lymphknoten zuständig. Das führt zur Generierung von CD8<sup>+</sup> T-Zell-Antitumorimmunität. In diesem Prozess fungieren dendritische Zellen als Bindeglied zwischen angeborener und adaptiver Immunität. Eine bedeutsame Rolle nimmt ferner der STING-Signalweg ein. Über ihn wird im Zytoplasma von dendritischen Zellen vom Tumor stammende DNA registriert und daraufhin die Produktion der für das Crosspriming erforderlichen Typ-I-Interferone in Gang gesetzt.

jfs ◀

- [1] Grivennikov SI, Greten FR, Karin M, 2010. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 140:883-899.
- [2] Aggarwal BB, Vijayalakshmi RV, Sung B, 2009. Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe. *Clin Cancer Res* 15:425-430.
- [3] de Vivar Chevez AR, Finke J, Bukowski R, 2014. The role of inflammation in kidney cancer. *Adv Exp Med Biol* 816:197-234.
- [4] Wang B, Gu W, Wan F, et al. 2019. Prognostic significance of the dynamic changes of systemic inflammatory response in metastatic renal cell carcinoma. *Int Braz J Urol* 45:89-99.
- [5] Qi Q, Zhuang L, Shen Y, et al. 2016. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. *Cancer* 122:2158-2167.
- [6] Chen Z, Wang K, Lu H, 2019. Systemic inflammation response index predicts prognosis in patients with clear cell renal cell carcinoma: a propensity score-matched analysis. *Cancer Manag Res* 11:909-919.
- [7] Vuong L, Kotecha RR, Voss MH, Hakimi AA, 2019. Tumor microenvironment dynamics in clear-cell renal cell carcinoma. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-0499.
- [8] Heidegger I, Pircher A, Pichler R, 2019. Targeting the tumor microenvironment in renal cell cancer biology and therapy. *Front Immunol* 9:490.
- [9] Mier JW, 2019. The tumor microenvironment in renal cell cancer. *Curr Opin Oncol* 31:194-199.
- [10] de Velasco G, Miao D, Voss MH, et al. 2016. Tumor mutational load and immune parameters across metastatic renal cell carcinoma risk groups. *Cancer Immunol Res* 4:820-822.
- [11] Yoshihara K, Shahmoradgoli M, Martinez E, et al. 2013. Inferring tumour purity and stromal and immune cell admixture from expression data. *Nat Commun* 4:2612.
- [12] Thompson RH, Dong H, Lohse CM, et al. 2007. PD-1 is expressed by tumor-infiltrating immune cells and is associated with poor outcome for patients with renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 13:1757-1761.
- [13] Rooney MS, Shukla SA, Wu CJ, et al. 2015. Molecular and genetic properties of tumors associated with local immune cytolytic activity. *Cell* 160:48-61.
- [14] Şenbabaoğlu Y, Gejman RS, Winer AG, et al. 2016. Tumor immune microenvironment characterization in clear cell renal cell carcinoma identifies prognostic and immunotherapeutically relevant messenger RNA signatures. *Genome Biol* 17:231.
- [15] Fridman WH, Pages F, Sautès-Fridman C, Galon J, 2012. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer* 12:298-306.
- [16] Webster WS, Lohse CM, Thompson RH, et al. 2006. Mononuclear cell Infiltration in clear-cell renal cell carcinoma independently predicts patient survival. *Cancer* 107:46-53.
- [17] Kolbeck PC, Kaveggia FF, Johansson SL, et al. 1992. The relationships among tumor-infiltrating lymphocytes, histopathologic findings, and long-term clinical follow-up in renal cell carcinoma. *Mod Pathol* 5:420-425.
- [18] Igarashi T, Murakami S, Takahashi H, et al. 1992. Changes on distribution of CD4+/CD45RA- and CD8+/CD11- cells in tumor-infiltrating lymphocytes of renal cell carcinoma associated with tumor progression. *Eur Urol* 22:323-328.
- [19] Igarashi T1, Takahashi H, Tobe T, et al. 2002. Effect of tumor-infiltrating lymphocyte subsets on prognosis and susceptibility to interferon therapy in patients with renal cell carcinoma. *Urol Int* 69:51-56.
- [20] Bromwich EJ, McArdle PA, Canna K, et al. 2003. The relationship between T-lymphocyte infiltration, stage, tumour grade and survival in patients undergoing curative surgery for renal cell cancer. *Br J Cancer* 89:1906-1908.
- [21] Nakano O, Sato M, Naito Y, et al. 2001. Proliferative activity of intratumoral CD8+ T-lymphocytes as a prognostic factor in human renal cell carcinoma: clinicopathologic demonstration of antitumor immunity. *Cancer Res* 61:5132-5136.
- [22] Hotta K, Sho M, Fujimoto K, et al. 2011. Prognostic significance of CD45RO+ memory T cells in renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 105:1191-1196.
- [23] Chevrier S, Levine JH, Zanotelli VRT, et al. 2017. An immune atlas of clear cell renal cell carcinoma. *Cell* 169:736-749.
- [24] Bindea G, Mlecnik B, Tosolini M, et al. 2013. Spatiotemporal dynamics of intratumoral immune cells reveal the immune landscape in human cancer. *Immunity* 39:782-795.
- [25] Snyder A, Makarov V, Merghoub T, et al. 2014. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med* 371:2189-2199.
- [26] Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. 2015. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 348:124-128.
- [27] Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, et al. 2013. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer associated genes. *Nature* 499:214-218.
- [28] Wang T, Lu R, Kapur P, et al. 2018. An empirical approach leveraging tumorgrafts to dissect the tumor microenvironment in renal cell carcinoma identifies missing link to prognostic inflammatory factors. *CancerDiscov* 8:1142-1155.
- [29] Huang Y, Wang J, Jia P, et al. 2019. Clonal architectures predict clinical outcome in clear cell renal cell carcinoma. *Nat Commun* 10:1245.
- [30] Davoli T, Uno H, Wooten EC, Elledge SJ, 2017. Tumor aneuploidy correlates with markers of immune evasion and with reduced response to immunotherapy. *Science* pii: eaaf8399.
- [31] Wylie B, Macri C, Mintern JD, Waithman J, 2019. Dendritic cells and cancer: from biology to therapeutic intervention. 11:521.
- [32] Fu C, Jiang A, 2018. Dendritic cells and CD8 T cell immunity in tumor microenvironment. *Front Immunol* 9:3059.
- [33] Broz ML, Binnewies M, Boldajipour B, et al. 2014. Dissecting the tumor myeloid compartment reveals rare activating antigen-presenting cells critical for T cell immunity. *Cancer Cell* 26:638-652.
- [34] Hubert M, Gobbini E, Bendriss-Vermare N, et al. 2019. Human tumor-infiltrating dendritic cells: from in situ visualization to high-dimensional analyses. *Cancers (Basel)* 11. pii: E1082.
- [35] Macri C, Pang ES, Patton T, O'Keefe M, 2018. Dendritic cell subsets. *Semin Cell Dev Biol* 84:11-21.
- [36] Villadangos JA, Young L, 2008. Antigen-presentation properties of plasmacytoid dendritic cells. *Immunity* 29:352-361.
- [37] Paardekooper LM, Vos W, van den Bogaart G, 2019. Oxygen in the tumor microenvironment: effects on dendritic cell function. *Oncotarget* 10:883-896.
- [38] Woo SR, Fuertes MB, Corrales L, et al. 2014. STING-dependent cytosolic DNA sensing mediates innate immune recognition of immunogenic tumors. *Immunity* 41:830-842.
- [39] Vatner RE, Jansen EM, 2019. STING, DCs and the link between innate and adaptive tumor immunity. *Mol Immunol* 110:13-23.

## Cisplatin-ungeeignete Patienten mit metastasiertem Urothelkrebs Erstlinien-Behandlung mit Immun-Checkpoint-Blockade versus Carboplatin-basierter Chemotherapie

- Auf kurze Sicht war die Überlebensperspektive für Cisplatin-ungeeignete Patienten mit einer Carboplatin-basierter Chemotherapie gegenüber einer Immuntherapie als Erstlinien-Behandlung verlängert.
- Hatten die Patienten ein Jahr überlebt, war die Immuntherapie im weiteren Verlauf mit einem deutlichen Überlebensvorteil assoziiert.
- An dem Real World Evidence aus der klinischen Routine können sich Ärzte und Patienten orientieren bis alle Ergebnisse aus den laufenden Studien KEYNOTE-361 und IMvigor-130 vorliegen.

Für Cisplatin-ungeeignete Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom (mUC) wurden unlängst die Immun-Checkpoint-Inhibitoren Pembrolizumab und Atezolizumab als Alternative zur Carboplatin-basierter Chemotherapie für die Erstlinien-Behandlung zugelassen. Ihr Einsatz wurde nachträglich auf PD-L1-positive Patienten beschränkt, für die eine Platin-enthaltende Chemotherapie nicht in Frage kommt. Solange keine abschließenden Ergebnisse aus direkten, randomisierten Vergleichsstudien mit auf den Patienten zugeschnittenen Endpunkten – wie insbesondere Überlebensparametern – vorliegen, besteht für Ärzte und Patienten Bedarf an Orientierungshilfe aus der Real World Evidence. In einer retrospektiven Kohortenstudie sollte die Effektivität der Immuntherapie gegenüber der einer Carboplatin-basierter Chemotherapie als Erstlinienbehandlung von nicht für Cisplatin geeigneten Patienten mit mUC im routinemäßigen klinischen Betrieb verglichen werden.

Anhand der Flatiron Health Database wurde eine retrospektive Kohortenstudie mit mUC-Patienten durchgeführt, die zwischen Januar 2011 und Mai 2018 entweder eine Carboplatin-basierte Chemotherapie oder eine Immuntherapie als Erstlinien-Behandlung erhalten hatten. Das Kollektiv umfasste Patienten mit einem Urothelkarzinom (Stadium-IV) der Harnblase, des Nierenbeckens, des Ureters oder der Urethra. Um die Kaplan-Meier- und Cox-Regressionsmodell-Schätzungen des Behandlungseffekts in dieser beobachteten Kohorte möglichst frei von verzerrenden Einflüssen zu halten, wurde die Propensity-Score-basierte „inverse probability of treatment

weighting“ (IPTW)-Schätzung angewendet.

### Gewichtete und ungewichtete Baseline-Charakteristika

Von 2.017 Patienten mit mUC hatten 1.530 eine Carboplatin-basierte Chemotherapie und 487 eine Immuntherapie als Erstlinien-Behandlung erhalten. In der Immuntherapie-Gruppe war eine PD-L1-Testung nur bei 7% der Patienten durchgeführt worden. Das ist konform mit den originalen Indikationshinweisen, in denen bei nicht Cisplatin geeigneten Patienten keine PD-L1-Testung angeordnet war.

Die ungewichteten Baseline-Charakteristika waren zwischen den Behandlungsgruppen weitgehend übereinstimmend. Allerdings hatten die mit der Immuntherapie startenden Patienten häufiger einen schlechten Performance-Status  $\geq 2$  (33% vs. 24%) und vermehrt Komorbiditäten.

**Gesamtüberleben:** Während des Follow-up waren 1.219 Patienten gestorben (939 mit Erstlinien-Chemotherapie und 280 mit Erstlinien-Immuntherapie).

Die Kaplan-Meier-Kurven mit und ohne IPTW-Adjustierung zeigten ähnliche Verläufe. Erste ergaben ein medianes Gesamtüberleben (OS) von 9 Monaten in der Immuntherapie-Gruppe und von 11 Monaten in der Gruppe mit Carboplatin-basierter Chemotherapie. Die geschätzte OS-Rate

war in der Immuntherapie-Gruppe mit 40% signifikant niedriger als in der Gruppe mit Carboplatin-basierter Chemotherapie mit 46% ( $p=0,05$ ). Nach 36 Monaten hatte sich das Verhältnis deutlich ins Gegenteil verkehrt (28% vs. 13%;  $p < 0,001$ ; Abb.)

### Exploratorische Subgruppenanalysen

In einer exploratorischen Analyse wurde die 6-Monats-Überlebensrate zwischen den PD-L1-getesteten Patienten in beiden Behandlungsgruppen verglichen. Dabei schnitten die PD-L1-negativen Patienten der Immuntherapie-Gruppe ( $n=18$ ) in Relation zu denen in der Chemotherapie-Gruppe ( $n=55$ ) ungünstiger und bei den PD-L1-positiven Patienten ( $n=9$ ) günstiger als die in der Chemotherapie-Gruppe ( $n=16$ ) ab.

Von insgesamt 818 Patienten (41%) mit einer Zweitlinien-Therapie hatten 41 von 106 aus der Immuntherapie-Gruppe ein Platin-basiertes Regime erhalten. In der Chemotherapie-Gruppe waren es 279 von 712 Patienten, die eine Immuntherapie in der Zweitlinie erhalten hatten.

Red ◀

Feld E, Harton J, Meropol NJ, et al 2019. Effectiveness of first-line immune checkpoint blockade versus carboplatin-based chemotherapy for metastatic urothelial cancer. Eur Urol 76:524-532.

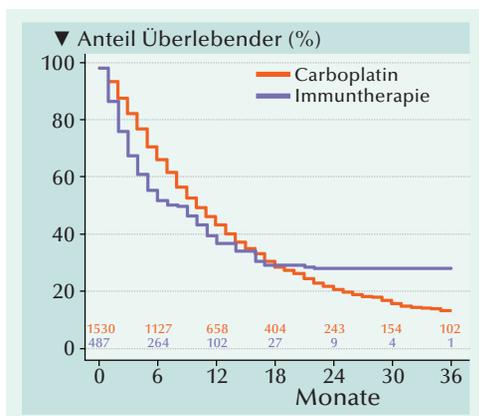


Abb.: IPTW-adjustierte Kaplan-Meier-Schätzungen für Gesamtüberleben. Oberhalb der X-Achse ist die Anzahl Patienten angegeben, die zu jedem Zeitpunkt noch als Risiko-Gruppe übrig geblieben war. IPTW = inverse probability of treatment weighting.

Anzeige

Anzeige

## Welche Rolle spielt die Hormonbehandlung in Verbindung mit einer Salvage-Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie und welche Dauer ist optimal?

Die Behandlung eines PSA-Rezidivs nach radikaler Prostatektomie (RP) ist für Urologen und Radioonkologen ein klinisch bedeutsames Problem. Nach postoperativ langfristigem Follow-up werden etwa 30% der Patienten mit einem PSA-Anstieg konfrontiert. Ob der postoperativen Strahlentherapie (ST) eine begleitende Hormontherapie (HT) hinzugefügt werden soll, ist nach wie vor unentschieden und bleibt umstritten. Auch die optimale Dauer einer Hormontherapie, die mit der post-RP-ST gegeben wird, bleibt ein kontroverser Standpunkt. Die Hypothese, dass der Einfluss der HT-Dauer während der Strahlentherapie in Abhängigkeit von den Tumor-Charakteristika bei der abschließenden Pathologie variiert, sollte geprüft werden.

In der Studie erhielten 1.264 Patienten an acht Referenzzentren nach der RP eine Salvage-Strahlentherapie (SST) mit Bestrahlung des Betts der Prostata und der Samenbläschen. Begründet war die SST entweder durch ansteigendes PSA oder PSA-Persistenz nach RP (PSA ein Monat nach der Operation  $\geq 0,1$  ng/ml). Die Verabreichung einer Begleit-HT lag im Ermessen des behandelnden Arztes.

Insgesamt 1.125 Patienten (89%) erhielten die SST aufgrund eines ansteigenden PSA-Spiegels, und in

139 (11%) Fällen lag eine PSA-Persistenz nach der RP vor. Eine begleitende HT wurde 363 Patienten (29%) verabreicht. Deren mediane Dauer betrug 9 Monate.

Nach einem medianen postoperativen Follow-up von 93 Monaten hatte sich bei 182 Patienten ein klinisches Rezidiv entwickelt. Die klinisch rezidivfreie Überlebensrate nach 8-jährigem Follow-up betrug 92%. In einer multivariablen Cox Regressionsanalyse stand die Dauer einer begleitenden HT im umgekehrten Verhältnis zum CR-Risiko (Hazard Ratio [HR]

pro 2 Monate HT 0,95;  $p = 0,022$ ). Darüber hinaus waren das pathologische Stadium  $\geq pT3b$  (HR 3,79;  $p < 0,0001$ ), der pathologische Gleason Score  $\geq 8$  (HR 1,99;  $p < 0,0005$ ) und der PSA-Spiegel bei der RP (HR 1,18;  $p = 0,015$ ) auch signifikant mit dem CR-Risiko nach der RP assoziiert. Nach der Kaplan-Meier-Schätzung (Abb. 1) betrug die klinisch rezidivfreie 8-Jahres-Überlebensrate für Männer ohne, mit einem und mit zwei oder mehr Risikofaktoren 94%, 89% bzw. 71% ( $p < 0,0001$ ).

Die Assoziation zwischen klinischer Rezidivfreiheit und der Dauer einer begleitenden HT hing signifikant von der Anzahl der Risikofaktoren ab (0 vs. 1,  $p = 0,001$ ; 0 vs.  $\geq 2$ ,  $p < 0,0001$ ).

Für Patienten mit zwei oder mehr Risikofaktoren wirkte sich eine HT-Dauer von bis zu 36 Monaten signifikant positiv aus. Der Effekt schwächerte sich bei Patienten mit nur einem Risikofaktor. Diese Klientel erreichte einen deutlich verringerten Benefit bei einer Dauer der Begleit-HT von  $< 12$  Monaten. Bei Patienten ohne Risikofaktor blieb das klinische Rezidivrisiko unabhängig von der HT-Dauer auf niedrigem Niveau konstant (Abb. 2). Red. ◀

- Bei welcher Dauer Männer von einer Hormontherapie den größten Benefit erzielen können, die sie begleitend zu einer Salvage-Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie bei ansteigendem PSA erhalten, hängt von ihren klinischen und pathologischen Merkmalen ab.

- Bei Patienten mit zwei oder mehr Risikofaktoren hatte die langfristige Hormontherapie einen signifikanten Effekt.

- Für Patienten mit einem einzelnen Risikofaktor reichte eine kurzfristige Hormontherapie aus.

- Patienten ohne jegliche Risikofaktoren profitierten kaum von einer zusätzlichen Hormontherapie.

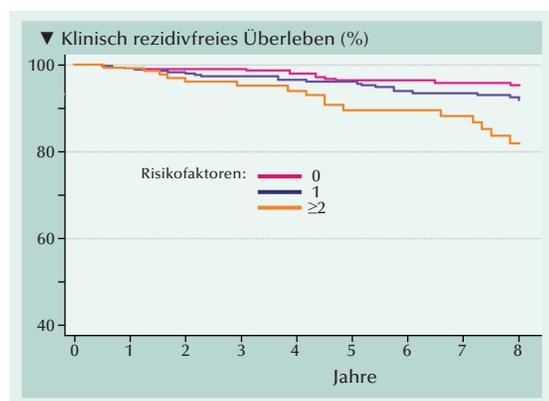


Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurven des klinisch rezidivfreien Überlebens bei 1.264 mit Salvage-Strahlentherapie behandelten Patienten, stratifiziert nach der Anzahl der Risikofaktoren.

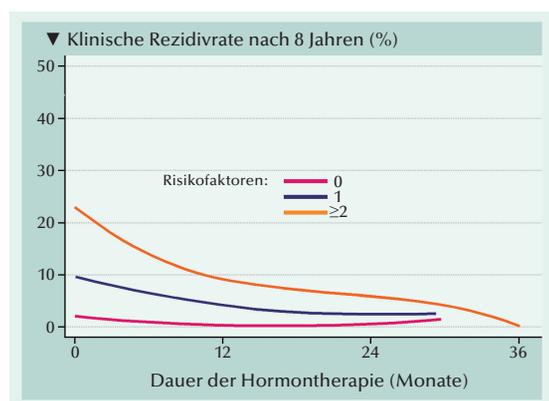


Abb. 2: Klinisches Rezidivrisiko nach 8 Jahren (aus der multivariablen Cox Regressionsanalyse abgeleitet) in Abhängigkeit von der HT-Dauer.

Fossati N, Robesti D, Karnes RJ, et al. 2019. Assessing the role and optimal duration of hormonal treatment in association with salvage radiation therapy after radical prostatectomy: Results from a multi-institutional study. Eur Urol 76:443-449.

## Entzündliche Darmerkrankung und Prostatakrebs-Risiko

Epidemiologische Daten lassen auf eine Verbindung zwischen chronischen Entzündungen wie entzündlichen Darmerkrankungen (EDE) und Prostatakrebs (PCa) schließen. Diesbezüglich wurde eine retrospektive Kohortenstudie zum Vergleich der Inzidenz von klinisch signifikantem PCa bei Männern mit und ohne EDE durchgeführt, die sich einem PSA-Screening unterzogen hatten.

In der retrospektiven Kohortenstudie waren Männer mit entzündlicher Darmerkrankung, die sich einem PSA-basierten PCa-Screening unterzogen hatten, im Vergleich zu alters- und ethnisch angepassten Kontrollen ohne entzündliche Darmerkrankung mit höheren Raten an jedwedem und klinisch signifikantem Prostatakrebs behaftet.

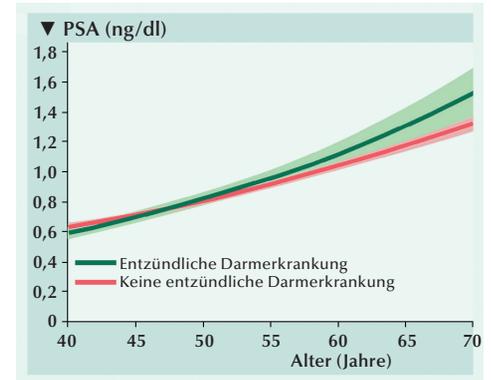
Die gemachte Kohortenstudie an der Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA, umfasst Fälle aus dem Zeitraum von 1996 bis 2017. Männlichen Patienten mit EDE (1.033 Fälle) wurden willkürlich im Verhältnis 1:9 nach Alter und Rasse übereinstimmende Männer ohne EDE (9.306 Kontrollen) zugeordnet. Alle Patienten hatten sich zumindest einem PSA-Screening-Test unterzogen.

Bei Männern mit EDE bestand im Vergleich mit Männern ohne EDE ein moderater Trend zu einer höheren Anzahl PSA-Tests und höheren PSA-Werten. Die 5- und 10-Jahres-Inzidenzen für ein PCa waren bei den EDE-Patienten und den Kon-

trollen 2,8% und 4,4% bzw. 0,25% und 0,65%. Die entsprechenden Raten für klinisch signifikante PCa waren 1,6% und 2,4% bzw. 0,17% und 0,42%.

Die Rohinzidenzen jedweder PCa waren bei Patienten mit EDE und den Kontrollen 715 bzw. 167 Fälle pro 100.000 Personennjahre. Für klinisch signifikante PCa waren es entsprechend 462 bzw. 115 Fälle pro 100.000 Personennjahre.

Bei jüngeren Männern waren die PSA-Spiegel in beiden Gruppen vergleichbar. Mit zunehmendem Alter ab ca. 60 Jahren waren die altersspe-



zifischen PSA-Werte bei den Patienten mit EDE signifikant höher als bei denen ohne EDE (Abb.). Red. ◀

Burns JA, Weiner AB, Catalona WJ, et al. 2019. Inflammatory bowel disease and the risk of prostate cancer. *Eur Urol* 75:846-852.

## Kastrationsresistenter Prostatakrebs (CRPC)

### Aktivierter Wnt-Signalweg mit Resistenz gegenüber Erstlinientherapie mit Abirateron oder Enzalutamid assoziiert

In 10–20% der Fälle von fortgeschrittenem Prostatakrebs finden sich die Wnt-Signalweg aktivierende Mutationen. Bei konstitutiver Aktivierung des Wnt-Signalwegs in Prostatakrebs kann von beschleunigtem androgenunabhängigem Wachstum und einer Vermittlung von Resistenz gegenüber Antiandrogenen ausgegangen werden. Aktuell wurde analysiert, ob Männern mit metastasiertem CRPC, das den Wnt-Signalweg aktivierende Mutationen aufweist, bei der Erstlinientherapie mit Abirateron oder Enzalutamid ungünstige Ergebnisse zu gewärtigen haben.

In Tumor-DNA-Analysen von Patienten mit mCRPC, die als Erstlinientherapie Abirateron oder Enzalutamid erhalten hatten, wurde nach aktivierenden Mutationen im *CTNNB1*- oder inaktivierenden Mutationen im *APC*- oder *RNF43*-Gen gefahndet. Bei allen kann davon ausgegangen werden, dass sie Wnt-Signale stimulieren.

Bei 137 Patienten von denen Tumor-DNA-Analysen vorlagen, fand sich in 15 Fällen (11%) zumindest eine Wnt-aktivierende Mutation (*CTNNB1* (n=8), inaktivierende Mutationen im *APC* (n=6) und *RNF43*

(n=3). Diese Patienten hatten numerisch seltener T3/T4-Tumore als die mit Wildtyp-Wnt (31% vs. 51%). Im Allgemeinen waren beide Gruppen bezüglich herkömmlicher prognostischer Variablen ausgeglichen.

Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression unter der antihormonellen Therapie war bei den Patienten mit Wnt-aktivierender Mutation kürzer als bei den Patienten ohne eine solche Mutation (6,5 vs. 9,6 Monate, Hazard Ratio [HR] 2,34;  $p=0,003$ ). Für das Gesamtüberleben resultierten vergleichbare Er-

gebnisse mit 23,6 vs. 27,7 Monaten (HR 2,28;  $p=0,01$ ).

Das PSA-Ansprechen war bei Patienten mit Wnt-Aktivierung im Prostatakarzinom numerisch geringer (53% vs. 75%). In multivariabler Analyse hatten diese Männer wie auch diejenigen mit vorausgegangener Taxan-Chemotherapie das unabhängig signifikant erhöhte Risiko der PSA-Progression. Red. ◀

Isaacsson Velho P, Wei Fu W, Hao Wang H, et al. 2019. Wnt-pathway activating mutations are associated with resistance to first-line abiraterone and enzalutamide in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* doi: 10.1016/j.eururo.2019.05.032. [Epub ahead of print].

- Patienten mit somatischen, den Wnt-Signalweg aktivierenden Mutationen haben bei einer Erstlinientherapie mit Abirateron oder Enzalutamid ungünstigere Ergebnisse zu gewärtigen als Patienten mit dem Wildtyp.

- Bei Vorliegen einer Wnt-Mutation könnte der Wnt-Signalweg ein lohnendes therapeutisches Ziel sein, um der Resistenz gegenüber der neuen antiandrogenen Therapien entgegenzuwirken.

## Muskelinvasiver Blasenkrebs

## Prognostischer Wert des „Tumor Budding“

Im Stroma an der Tumorzellfront, isoliert oder in bis zu Vierergrüppchen auftretenden Tumorzellen, wurden im Zusammenhang mit der endothelial-mesenchymalen Transition beschrieben. Dieses so genannte Tumor Budding (TB) wurde insbesondere beim kolorektalen Krebs als bedeutsamer prognostischer Faktor etabliert. Inwieweit TB auch bei Patienten mit muskelinvasivem Blasenkrebs (MIBC) die Überlebenswahrscheinlichkeit prognostizieren kann, wurde retrospektiv analysiert.

An der urologischen Abteilung der Universitätsklinik in Valencia, Spanien, wurden 106 Patienten identifiziert, die sich einer radikalen Zystektomie aufgrund eines MIBC (pT2, pT3 oder pT4) unterzogen hatten. Das TB wurde mittels immunhistochemischer Färbung der Zytokeratine AE1/3 und „Hot Spot“-Analyse quantifiziert.

Im Mittel wurden in den archivierten Gewebeproben  $32,3 \pm 25,9$  Knospen ermittelt. In 58 Fällen ließ sich keine venöse, lymphatische oder perineurale Invasion feststellen. Bei den restlichen 48 Fällen erfolgte ein solcher Nachweis (isoliert oder nicht isoliert) bei 29, 32 bzw. 21 Patienten.

Während des mittleren Follow-up von 47 (0–170) Monaten hatten 66 Patienten ein Lokal- oder Fernrezidiv entwickelt und 68 Patienten waren gestorben (66 an onkologischer Ursache). Im Gesamtkollektiv erreichte die mediane Überlebenszeit 22 Monate und die mediane Zeit der Progressionsfreiheit 15 Monate.

Gemäß der Receiver Operating Characteristics (ROC)-Kurve lag der Cutoff

mit der höchsten Sensitivität (74,6%) und der höchsten Spezifität (64,1%) für Mortalität bei 14 Knospen. Im Studienkollektiv hatten 28 Patienten (26,4%)  $\leq 14$  Knospen und 78 (73,6%)  $> 14$  Knospen. Die mittlere Überlebensdauer in der Niedrig-TB-Gruppe betrug 69,5 Monate und 18,5 Monate in der Hoch-TB-Gruppe (Abb.).

In multivariabler Analyse wurde TB als qualitative dichotome Variable definiert ( $>$  bzw.  $\leq 14$  Knospen). Signifikante unabhängige prädiktive Variable für Mortalitätsrisiko waren pT, pN, pM, TB und Alter. Patienten mit einer TB-Zahl  $> 14$  Knospen hatten ein Risiko für Mortalität, das zwischen 1,19 und 4,34 Mal höher war als für diejenigen mit einer TB-Zahl  $\leq 14$  Knospen.

Auch wenn TB in multivariater Analyse als kontinuierliche Variable behandelt wurde, stieg das Mortalitätsrisiko mit zunehmendem TB kontinuierlich an. Mit jeder zusätzlichen Knospe erhöhte sich das Risiko zu sterben um etwa 2% (Hazard Ratio [HR]: 1,02, 95% KI 1,01–1,03). Red. ◀

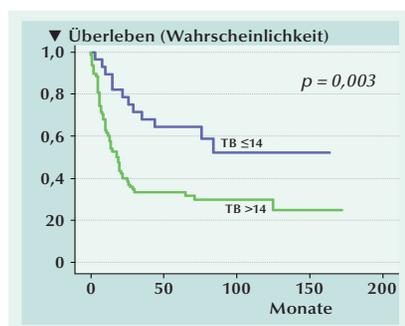


Abb.: Überlebenskurven für die niedriggradige TB-Gruppe (TB  $\leq 14$  Knospen) und die höhergradige TB-Gruppe (TB  $> 14$  Knospen), Log-Rank-Test:  $p = 0,003$ . TB = Tumor Budding.

- Das Tumor Budding erwies sich bei Patienten mit MIBC als wichtiger unabhängiger prognostischer Faktor.

- Patienten mit mehr als 14 Knospen hatten ein erhöhtes Mortalitätsrisiko in Verbindung mit einem höheren Tumorstadium.

- Das Risiko für krebsspezifische Mortalität erhöhte sich bei jeder Knospe mehr um 2%.

Lorenzo Soriano L, Ordaz Jurado G, Pontones Moreno JL, et al, 2019. Tumor budding: Prognostic value in muscle-invasive bladder cancer.. Urology 130:93-98.

## Multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) und MR-geleitete Biopsie (MRGB) versus transrektale Ultraschall-geführte Biopsie (TRUSGB)

- Bei biopsienativen vermutlich PCa-gefährdeten Männern erreichten die MRT- und TRUS-Verfahren vergleichbare Detektionsraten an klinisch signifikantem PCa.
- Wird nach einem negativen MRT zunächst auf die TRUS-Biopsie verzichtet, ist nur in 4% der Fälle ein entgangenes csPCa in Kauf zu nehmen.

Mit der Möglichkeit, mittels mpMRT bereits über die klinische Signifikanz tumorverdächtigen Prostatagewebes befinden und gegebenenfalls suspekte Läsionen MR-geleitet punktgenau biopsieren zu können, eröffnen sich neue diagnostische Perspektiven. Dazu werden eine verminderte Erkennungsrate von insignifikantem Prostatakrebs (insPCa), ein sichereres Erkennen von klinisch signifikantem Prostatakrebs (csPCa) und eine geringere Anzahl hierzu benötigter Stanzungen gerechnet. Von einer niederländischen Studiengruppe wurden die klinische Effektivität der pmMRT plus MRGB (MRT-Pfad) und die der TRUSGB bei biopsienativen Männern mit einem PSA-Spiegel  $\geq 3$  ng/ml einem direkten Vergleich unterzogen.

In die prospektive, multizentrische, Vergleichsstudie wurden von Februar 2015 bis Februar 2018 626 biopsienäve Patienten aufgenommen. Bei allen 626 Männern wurde eine mpMRT durchgeführt. Geschulte Radiologen analysierten die Bilder anhand des Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 (PI-RADS v2) und kategorisierten sie als nicht verdächtig (PI-RADS 1–2) oder verdächtig (PI-RADS 3–5). Nur Männer mit verdächtiger pmMRT unterzogen sich dem MRT-Verfahren mit MRGB. Dem TRUSGB-Verfahren unterzog sich hin-

gegen die gesamte 626-köpfige Studiengruppe.

Die gesamte Krebserkennungsrate betrug beim MRT-Verfahren 247/626 Patienten (39%) gegenüber 301/626 (48%) mit TRUSGB. Darunter waren 159 (25%) bzw. 146 (23%) csPCa. Bei den entdeckten insPCa waren es 155 (25%) bzw. 88 (14%).

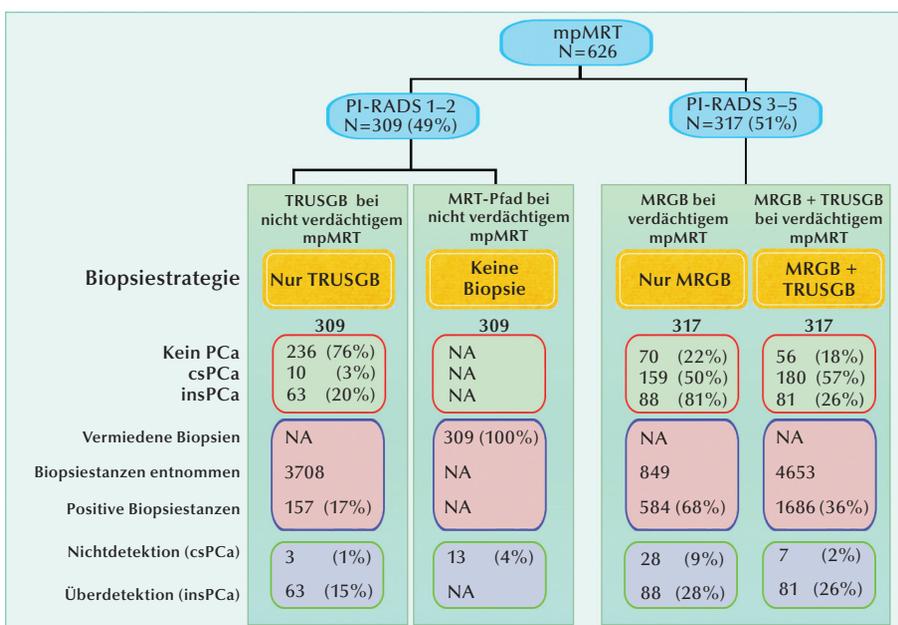
Die Abbildung verdeutlicht die diagnostischen Effekte der beiden Biopsiestrategien: Die Beschränkung der Biopsie im MRT-Verfahren auf Männer mit verdächtiger mpMRT reduzierte erforderlichen Biopsien um etwa die Hälfte auf 309 von 626 (49%) Männern.

Dadurch blieben zehn Männer mit csPCa unentdeckt, die mit dem TRUSGB-Verfahren erkannt wurden. Bei Biopsien im Nachsorgeprogramm des Follow-up kamen noch drei csPCa hinzu. Eines davon stellte sich als falsch-negatives pmMRT-Ergebnis heraus.

Mit dem kombinierten Biopsieverfahren wurden 21 csPCa mit TRUSGB erkannt, die mit MRGB unentdeckt geblieben waren. Von diesen hatten die Analysten 20 auf dem mpMRT-Bild als verdächtige Läsionen eingeordnet. Eine war kollektiv übersehen worden, retrospektiv aber erkennbar.

Von den nur mit TRUSGB entdeckten csPCa entstammten die Stanzungen dem im mpMRT als anormal erkannten Läsionsgebiet oder periläsional dem benachbarten TRUSGB-Gebiet. Insgesamt wurden 72 (peri)läsionale TRUSGB-Stanzungen entnommen. Daraus resultierten 15 Patienten mit Gleason-Grad (GG) 2 (Gleason Score [GS] 3+4) und fünf mit GG = 3 (GS = 4+3).

Bei 39 der 309 (13%) Patienten mit nicht verdächtiger mpMRT zu Baseline wurden wiederholte Biopsien durchgeführt. Hierbei wurden drei csPCa entdeckt. Eines davon, ein GG 5 (GS 5+4)-Tumor erwies sich als falsch-negativer Befund, der auf der pmMRT hätte erkannt werden können. *Red. ◀*



**Abb.:** Entdeckungsraten, Überdetektion und Nichtdetektion von Prostatakrebs (PCa) mit dem MRT-Pfad und der Kombination aus MRGB + TRUSGB.  
 csPCa = klinisch signifikantes Prostatakarzinom; insPCa = insignifikantes Prostatakarzinom;  
 mpMRT = multiparametrische Magnetresonanztomographie, MRGB = Magnetische-Resonanz-geleitete-Biopsie; NA = nicht anwendbar; PI-RADS = Prostate Imaging Reporting and Data System;  
 TRUSGB = Transrektaler-Ultraschall-geleitete-Biopsie;

van der Leest M, Cornel E, Bas Israël B, et al. 2019. Head-to-head comparison of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy versus multiparametric prostate resonance imaging with subsequent magnetic resonance-guided biopsy in biopsy-naïve men with elevated prostate-specific antigen: a large prospective multicenter clinical study. *Eur Urol* 75:570-578.

## Androgen-Phosphodiesterase-5-Paradox: Testosterondefizit und veränderte PDE5-Expression bei älteren Männern

Etwa 20–30% der erwachsenen Männer sind von einer altersbezogenen Abnahme des Serum-Testosterons betroffen. Bei den höher Betagten sind es bis zu 60%. Der Abfall der Androgene führt in beträchtlichem Umfang zum so genannten Late-onset-Hypogonadismus (LOH). Dieser macht sich typischerweise in hypoaktivem sexuellem Verlangen und erektiler Dysfunktion (ED) bemerkbar. Zur Behandlung der ED hat sich die Inhibition der Phosphodiesterase Typ 5 (PDE5) als äußerst effektiv erwiesen. Bei ED-Patienten mit LOH, die auf die Monotherapie mit PDE5-Inhibitoren unzureichend ansprechen, hat sich die Kombination mit der Testosteronsubstitutionstherapie (TRT) und PDE5-Inhibitoren zur Wiederherstellung der erektilen Funktion vielfach evidenzbasiert bewährt. In diesem Zusammenhang wurde von zahlreichen Untersuchern eine Androgen-regulierte Expression von PDE5 als gegeben hingenommen.

Die zum Teil sich widersprechenden Literaturdaten zur vermeintlichen Rolle von Testosteron bei der Regulation der PDE5-Expression im Urogenitaltrakt sollten kritisch bewertet werden.

### PDE5 negativer Regulator der erektilen Dysfunktion:

In den penilen Endothelzellen gebildetes NO aktiviert lösliche Guanylatzyklase, die die Bildung von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) katalysiert. Letzteres ist grundlegend in die Regulierung der zur Erektion führenden vaskulären Prozesse involviert. Die negative Regulation der erektilen Funktion erfolgt dagegen durch die Inaktivierung von cGMP mittels PDE5. Dessen Akkumulation in den glatten Muskelzellen des Corpus cavernosum ist demzufolge mit Erektionsschwäche assoziiert.

Über altersbedingte Veränderungen der PDE5-Expression in den Corpora cavernosa liegen keine Daten vor. Da ein Großteil älterer Männer von LOH betroffen ist, standen vielmehr Untersuchungen einer Androgenabhängigkeit der PDE5-Expression mit teils widersinnigen Ergebnissen im Vordergrund.

### Androgen-regulierte PDE5-Expression?

Bei hypogonadalen ED-Patienten hat eine TRT insbesondere in Kombination mit einem PDE5-Inhibitor stärkende Effekte auf die erektile Funktion. Diese aus einer Reihe diesbezüglicher Studien gewonnene Erkenntnis begünstigte die weitge-

hende Akzeptanz einer direkt Androgen-regulierten Expression von PDE5. Eine positive Regulierung implizierte aber, dass ein positiver Regulator der erektilen Funktion (Testosteron) die Verfügbarkeit eines negativen Regulators (PDE5) in die Höhe treibt. Dieses Paradox war auf das Auffinden eines vermeintlichen Androgen-Response-Elements (ARE) im Promotor des humanen *PDE5A*-Gens zurückzuführen (Lin CS, et al. 2001. *Biochem Biophys Res Commun* 280:684). In einem nachfolgenden Review (Lin et al. 2013) wurde das einzelne nicht-kanonische ARE dann als nicht-funktionell erachtet. Darüber hinaus wird auf zwei voneinander unabhängige Untersuchungen der androgenresponsiven Gene im menschlichen Genom verwiesen. Unter jeweils einer großen Anzahl Gene mit ARE befand sich *PDE5A* nicht.

Genährt wird die Auffassung einer positiven Regulierung der PDE5-Expression durch Androgene auch aus Experimenten mit Labortieren. Deren PDE5-Expression in den Corpora cavernosa, der Prostata und der Harnblase war nach Kastration herunterreguliert. Durch Testosteron-Gabe ließ sich die ursprüngliche PDE5-Expression wiederherstellen. An kultivierten Zellen ließ sich die Heraufregulierung der

PDE5-Expression bei Inkubation mit Androgen hingegen nicht nachvollziehen.

### Synergische Effekte von Testosteron und PDE5-Inhibitoren:

Chronischer Testosteronmangel führt in den Corpora cavernosa zur Verminderung des Gehalts an glatten Muskelzellen. Sie werden insbesondere durch Adipozyten ersetzt, und es kommt zur Fibrosierung. Unter dieser Bedingung fehlt es bei der ED-Behandlung hypogonadaler Männer an Substrat für den Inhibitor. Es ist daher anzuraten, zunächst die Testosteronspiegel zu normalisieren, bevor ein PDE5-Inhibitor gegeben wird. Die Wiederherstellung der anatomischen und histologischen Integrität der Corpora cavernosa kann dabei bis zu 6 Monate in Anspruch nehmen. *Red.* ◀

- Unbehandelter Hypogonadismus kann bei älteren Männern zur Ineffektivität einer ED-Behandlung mit PDE5-Inhibitoren führen.

- Bei ED-Patienten mit LOH kommt es in der Behandlung mit Testosteron plus PDE5-Inhibitor zu synergischen Effekten.

- Eine direkte positive Androgenregulation der PDE5-Expression lässt sich nicht mit den klinischen Befunden bei ED oder Symptomen des unteren Harntrakts vereinbaren.

Aversa A, Duca Y, Condorelli RA, et al. 2019. Androgen deficiency and phosphodiesterase type 5 expression changes in aging male: Therapeutic implications. *Front Endocrinol (Lausanne)* 10:225.

Lin C-S, Xin Z, Namiki M, et al. 2013. Direct androgen regulation of PDE5 gene or the lack thereof. *Int J Impot Res* 25:81-85.

## Prostatakarzinom

# Onkologische Neuigkeiten vom Deutschen Urologenkongress

In diversen retrospektiven Studien wurde Fragen zur radikalen Prostatektomie bei Patienten mit nicht metastasiertem Prostatakarzinom und positivem Lymphknoten-Status nachgegangen. Viele interessante Ergebnisse wurden beim Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) in Hamburg präsentiert.

### Onkologischer Verlauf nach radikaler Prostatektomie

In einer Studie zum Verlauf des Prostatakarzinoms im Stadium pT2 pN1 M0 nach radikaler Prostatektomie wurden die Daten von 276 Patienten, die zwischen 1996 und 2018 an der Martini-Klinik in Hamburg prostatektomiert wurden, retrospektiv ausgewertet [1]. 7,3% der Patienten hatten eine adjuvante und 22,8% eine Salvage-Radiatio erhalten. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 36,3 Monaten betrug das biochemisch rezidivfreie Überleben median 74,7 Monate. Für Patienten mit einer adjuvanten Radiatio war der Median noch nicht erreicht, während er für Patienten ohne adjuvante Radiatio 63,8 Monate betrug ( $p=0,02$ ). Als prognostische Faktoren erwiesen sich in einer multivariaten Analyse neben der adjuvanten Radiatio (HR=0,09;  $p<0,01$ ) auch die Anzahl der positiven Lymphknoten (2 vs. 1 positiver Lymphknoten: HR=1,81;  $p=0,04$ ; 1 vs.  $\geq 3$  Lymphknoten: HR=3,94;  $p<0,01$ ), der präoperativen PSA-Wert (HR=1,30;  $p<0,01$ ) und das ISUP Grading (HR=1,43;  $p<0,01$ ). Ein lokal begrenztes, Lymphknoten-positi-

ves Prostatakarzinom trat selten auf. Der Anteil der operierten Patienten im Stadium pT2, die mit einer Lymphknoten-positiven Erkrankung identifiziert wurden, betrug insgesamt nur 1,44%. Ohne Behandlung blieben 50,41% aller Patienten über die Dauer von 5 Jahren rezidivfrei. Patienten mit Risikofaktoren sollte eine adjuvante Radiatio angeboten werden, folgerten die Autoren.

### Compliance nach Empfehlung für eine adjuvante Bestrahlung nach radikaler Prostatektomie

Ob die Compliance nach Tumorbordempfehlung zur adjuvanten Radiatio bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Prostatektomie einen Einfluss auf den weiteren klinischen Verlauf hat, wurde anhand von 1.106 konsekutiven Patienten mit Tumorstadium pT3 zwischen 2006 und 2015 untersucht [2]. Alle Patienten hatten einen positiven Absetzungsrand (R1) und/oder Lymphknotenmetastasen (pN1). 39,3% der Patienten waren nicht compliant mit der Tumorbordempfehlung. 22,7% dieser Patienten erhielten eine Salvage-Radiatio im Krankheitsverlauf und 77,3% wurden nicht bestrahlt. Das PSA-Rezidiv-freie Überleben betrug median 85,4 versus 61,8 Monate bei complianten versus nicht complianten Patienten und das mediane Metastasen-freie Überleben lag bei 120,9 versus 96,9 Monaten. Nach 10 Jahren betrug die Rate an krebspezifischem Überleben 89,3% versus 85,8% und bezüglich des Gesamtüberlebens 78,4% versus 71,8%.

### Langzeitsterblichkeit bei positiven Lymphknoten

Ziel einer Studie des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus, Dresden, war die Identifikation von Prädiktoren der Langzeitsterblichkeit bei Patienten mit positiven Lymphknoten zum Zeitpunkt der radikalen Prostatektomie [3]. In den Jahren 1992 bis 2014 wurden 527 von

5.997 Patienten (8,79%) identifiziert, die diesen Vorgaben entsprachen und einen kompletten Datensatz aufwiesen. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 7,2 Jahren wurde eine 20-Jahres-nicht-Prostata-Mortalität von 28% ermittelt, sowie eine 20-Jahres-Prostatakarzinom-spezifische Mortalität von 29%. An unabhängigen Prädiktoren für die Prostatakarzinom-spezifische Mortalität wurden nur die höhere Lymphknotendichte als der Median ( $\geq 11,1\%$ ) (HR=1,66;  $p=0,034$ ) und ein Gleason Score 8-10 (HR=5,97;  $p<0,0001$ ) identifiziert. Bei einem Gleason-Score  $<8$  und einer Lymphknotendichte unter dem Median lag die prostatakarzinomspezifische Mortalität nach 20 Jahren bei nur 5%. Weder das Jahr der Operation noch die Zahl der entfernten Lymphknoten waren mit der prostatakarzinomspezifischen Sterblichkeit assoziiert.

### Hochrisiko PCa Anzahl der Lymphknoten und das Gesamtüberleben

Die Ausdehnung der pelvinen Lymphadenektomie bei Prostatakarzinom-Patienten mit hohem Risiko stand auch im Fokus einer Studie der Universitätsklinik Frankfurt in Kooperation mit der Harvard Medical School Boston [4]. Es wurden 13.652 Männer im Alter  $\leq 65$  Jahren innerhalb der National Cancer Database identifiziert, bei denen zwischen 2004 und 2011 aufgrund eines Hochrisiko-Prostatakarzinoms eine radikale Prostatektomie durchgeführt wurde. Die Lymphadenektomie wurde unterteilt in die limitierte (0-9 Lymphknoten), Standard (10-16 Lymphknoten) und die extendierte ( $\geq 17$  Lymphknoten) Lymphadenektomie. Mit einer Nachbeobachtungszeit von 83,3 Monaten konnte kein Überlebensvorteil für eine der quantitativen Lymphknoten-Gruppen festgestellt werden. In der Studie wurden auch krankenhausspezifische Wahrscheinlichkeiten berechnet, verschieden intensive Lymphadenektomien zu erhalten, und große Schwankungen festgestellt. Es ge-



be deutliche Unterschiede in der Anzahl entnommener Lymphknoten zwischen den Kliniken, die sich jedoch nicht in einem Überlebensvorteil widerspiegeln, so das Resümee der Autoren. Die pelvine Lymphadenektomie bleibe aber eine wichtige Stagingmaßnahme.

### Hochrisiko-PCa Onkologische Ergebnisse nach radikaler Prostatektomie

Das die Definition für den Hochrisiko-Patienten einen deutlichen Einfluss auf das onkologische Ergebnis hat, zeigen Untersuchungen am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf [5]. 26.364 Patienten mit klinisch lokalisiertem Prostatakarzinom, die zwischen 1992 und 2017 einer radikalen Prostatektomie unterzogen wurden, wurden auf sieben gängige Hochrisiko-Kriterien evaluiert. Einbezogen wurden ein PSA-Wert  $\geq 20$  ng/ml, ein Gleason-Score 8-10, eine Biopsie mit Gleason-Score 9-10, ein klinisches Stadium  $\geq cT2$  oder  $cT3$ , das Hochrisiko nach D'Amico-Definition und das Hochrisiko nach Definition der NCCN. Abhängig von der gewählten Definition wiesen 0,9% ( $cT3$ ) bis 20,4% (D'Amico) der Patienten ein hohes Risiko für das Fortschreiten der Erkrankung auf. Zudem zeigten sich abhängig von der Hochrisiko-Definition deutlich unterschiedliche onkologische Ergebnisse ab. Die 10-Jahres-Rate für das PSA-Rezidiv-freie Überleben lag beispielsweise zwischen 16,4% (GS 9-10) und 49,4% ( $cT3$ ), die 10-Jahres-OS-Rate zwischen 79,3% ( $\geq cT2$ ) und 87,3% (NCCN). In den multivariaten Analysen zeigten sich allerdings für alle Hochrisiko-Definitionen höhere Wahrscheinlichkeiten für ein PSA-Rezidiv (HR=2,9-3,9), das Auftreten von Metastasen (HR=3,4-5,3) und die krebspezifische Mortalität (HR=3,3-6,8) im Vergleich zu den Patienten mit niedrigerem Risiko.

### Robotisch-assistierte vs. offene radikale Prostatektomie

Die kontrovers diskutierte Frage, ob die robotisch-assistierte oder die offene radikale Prostatektomie ein besseres onkologisches, funktionelles oder chirurgisches

Ergebnis erbringen kann, wurde von der Martini-Klinik Hamburg untersucht [6]. Dazu wurden die Daten von 10.790 konsekutive Patienten in den Jahren 2008 bis 2016, von denen 3.783 eine robotisch-assistierte und 7.007 eine offene radikale Prostatektomie erhalten haben, ausgewertet. Die Eingriffe wurden durch sieben für beide Verfahren hochqualifizierte Operateure durchgeführt. Bezüglich der Rate an biochemischen Rezidiven nach 48 Monaten wurde kein signifikanter Unterschied beobachtet. Funktionell zeigte sich eine höhere 1-Wochen-Kontinenzrate nach offener Prostatektomie (25,8% vs. 21,8%;  $p < 0,001$ ). Nach drei Monaten wurde kein Unterschied mehr gesehen. Die Potenzraten nach einem Jahr waren vergleichbar zwischen robotisch-assistierter und offener radikaler Prostatektomie (80,3% vs. 83,6%;  $p = 0,33$ ). Unterschiede wurden bezüglich einer kürzeren Operationszeit bei offener Prostatektomie sowie von niedrigerem Blutverlust, Transfusionsrate und Katheterverweildauer bei robotisch-assistierter Prostatektomie festgestellt.

### ADT und die Entwicklung depressiver oder dementieller Veränderungen

Eine Studie, die zum nicht-metastasierten Prostatakarzinom vorgestellt wurde, bestätigt das für ältere Prostatakarzinom-Patienten gezeigte erhöhte Risiko unter einer Androgendeprievationstherapie (ADT) depressive oder dementielle Veränderungen zu entwickeln, auch für jüngere Patienten. In einer retrospektiven Analyse der Ruhr-Universität Bochum und der Harvard Medical School Boston wurde anhand der Daten der US-amerikanischen TRICARE-Versicherung der Zusammenhang zwischen ADT und Depression sowie Demenz bei Patienten mit nicht metastasiertem Prostatakarzinom zwischen 40-65 Jahren untersucht [7]. Es wurden die Daten von 9.117 Patienten eingeschlossen, von denen 325 Patienten zwischen 2007 und 2014 mit einer ADT behandelt wurden und bei denen keine vorbestehenden neurokognitiven Störungen bekannt waren sowie 8.792 Patienten ohne



ADT. Im Ergebnis war die ADT mit einem deutlich erhöhten Risiko für eine neue depressive oder dementielle Veränderung vergesellschaftet. Patienten unter ADT zeigten ein nahezu doppelt so hohes Risiko für die Entwicklung einer Depression (HR=1,87;  $p < 0,001$ ) und ein 1,6-fach erhöhtes Risiko für eine neu diagnostizierte Demenz (HR=1,61;  $p = 0,02$ ) im Vergleich zu Patienten ohne ADT. Patienten mit einer ADT  $\geq 12$  Monate wiesen ein mehr als doppelt so hohes Risiko für Depressionen oder Demenz auf als Patienten ohne ADT (Depression: HR=2,25; Demenz: HR=2,85). ◀

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerbürg

Quelle: 71. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU), 18.-21. September 2019

#### Referenzen:

- [1] Stolzenbach LF, et al.: Onkologischer Verlauf und prognostische Faktoren des lokal begrenzten, Lymphknoten-positiven Prostatakarzinoms nach radikaler Prostatektomie. DGU 2019, Abstr. #V01.1
- [2] Knipper S, et al.: Individuelle Tumorboardempfehlung für eine adjuvante Bestrahlung nach radikaler Prostatektomie bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko – welchen Einfluss hat die Einhaltung der Empfehlung auf den weiteren Krankheitsverlauf? DGU 2019, Abstr. #V07.1
- [3] Fröhner M, et al.: Langzeitsterblichkeit bei Patienten mit positivem Lymphknoten zum Zeitpunkt der radikalen Prostatektomie. DGU 2019, Abstr. #V01.6
- [4] Krimphove MJ, et al.: Variationen der Anzahl entnommener Lymphknoten während der radikalen Prostatektomie und deren Auswirkung auf das Gesamtüberleben von Patienten mit Hochrisiko-Prostatakarzinom. DGU 2019, Abstr. #V01.7
- [5] Knipper S, et al.: Onkologische Ergebnisse nach radikaler Prostatektomie bei Hochrisiko-Prostatakarzinomen: Auswirkungen verschiedener Definitionen auf die biochemische Rezidivrate, das Auftreten von Metastasen, die krebspezifische Mortalität und die Gesamtmortalität. DGU 2019, Abstr. #V01.9
- [6] Haese A, et al.: Robotisch-assistierte vs. offene radikale Prostatektomie: Vergleich onkologischer, funktioneller und chirurgischer Ergebnisse von 10.790 Prostatakarzinompatienten aus einem high-volume Zentrum. DGU 2019, Abstr. #V26.2
- [7] Tully K, et al.: Der Einfluss von Hormonenzugstherapie auf die Entwicklung depressiver Persönlichkeitsstörungen und dementieller Veränderungen bei jungen Männern mit nicht-metastasiertem Prostatakarzinom. DGU 2019, Abstr. #V37.1

## Urolithiasis

# Deutsche Studien zum Umgang mit Nieren- und Harnsteinen

Zunehmende Behandlungszahlen bei Urolithiasis machen eine Optimierung der medizinischen Infrastruktur und der Versorgungsplanung notwendig. Die Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) schuf bei ihrer Jahrestagung in einer eigenen Sitzung Raum zur Diskussion von Fragen bezüglich der Therapie von Nieren und Harnsteinen.

### Urolithiasis in Deutschland – Behandlungszahlen

Die Behandlungszahlen für Steinpatienten pro Jahr war in Deutschland während der vergangenen 11 Jahre nahezu konstant um 120.000, so das Ergebnis einer Auswertung nationaler Gesundheitsdaten über das Statistische Bundesamt [1]. Die Verweildauer sank für Nierensteine (N20.0) von 4 Tagen in 2005 auf 3,1 Tage in 2016 und für Harnleitersteine (N20.1) von 3,7 auf 2,5 Tage. Die Anzahl der Prozeduren stieg in den Jahren 2005 bis 2016 von 68.666 auf 154.023 Prozeduren für Nierensteine und von 118.906 auf 194.486 Prozeduren für Harnleitersteine. Die Anzahl an Therapien mittels extrakorporaler Stoßwellenlithotripsie (ESWL) sank für Harnleitersteine von 6.578 auf 1.552 und für Nierensteine von 24.305 auf 10.162. Die Anzahl von Ureteroskopien stieg dagegen bei Harnleitersteinen von 19.818 auf 28.573 und bei Nierensteinen von 2.645 auf 18.416 an. Für die perkutane Nephrolithotomie (PCNL) wurde von 2008 bis 2016 ein Anstieg von 3.711 auf 6.798 Fälle beobachtet. Die Angaben für die Verwendung von Harnleiterschienen waren konstant. Die Inzidenz der Urolithiasis habe in Deutschland ein Plateau erreicht, so das Fazit der Autoren. Es werde jedoch immer häufiger auch die asymptomatische Nephrolithiasis behandelt mit einer Verschiebung von der ESWL zur Endoskopie.

### Flexible Ureteroskopie

Da die flexible Ureteroskopie (fURS) eine potenziell hohe Strahlenbelas-

tung mit sich bringt, wurde in einer prospektiven multizentrischen Studie die Auswirkung einer präoperativen Schulung und Sensibilisierung des Endourologen auf die Durchleuchtungszeit (FT) und den operativen Therapieerfolg untersucht [2]. An 6 Studienzentren wurden insgesamt 145 Patienten retrospektiv und 158 Patienten prospektiv eingeschlossen. Die mittlere FT wurde durch die Operateur-Schulung von 130,8 auf 77,4 Sekunden signifikant reduziert ( $p < 0,05$ ). Es konnte kein Unterschied bezüglich der Komplikationen identifiziert werden. In einer multivariaten Analyse erwies sich die präoperative Schulung als strahlungsprotektiv. Höhere Strahlungsbelastungen wurden beispielsweise bei postoperativer DJ-Einlage und Verwendung einer Uterenschleuse beobachtet.

### Prestenting – Therapieerfolg und Patientensicherheit

Ureterschienen werden in Deutschland im internationalen Vergleich häufiger vor oder nach einer URS eingesetzt. Mithilfe der Daten der multizentrischen, prospektiven Beobachtungsstudie zur Ureterorenoskopischen Steintherapie (BUSTER) wurde der Therapieerfolg und die Patientensicherheit durch das Prestenting, also die Einlage einer Ureterschienen vor URS, geprüft [3]. Eingeschlossen wurden 307 Patienten aus 14 deutschen urologischen Kliniken, die von Januar bis April 2015 eine URS erhielten. Im Ergebnis konnte durch das Prestenting eine signifikant höhere Steinfreiheitsrate bei Nierensteinen (73,2% vs. 11,1%;  $p < 0,0001$ ), nicht aber bei Uretersteinen (75,4% vs. 67,6%;  $p = 0,24$ ) erreicht werden. Bei Nierensteinen wurde durch das Prestenting eine Reduktion oberflächlicher Ureterläsionen (16,7% vs. 45,4%;  $p = 0,03$ ), bei Uretersteinen aber kein diesbezüglicher signifikanter Unterschied beobachtet (44,6% vs. 35,1%;  $p = 0,22$ ). Ein Vergleich der urologischen Kliniken auf Unterschiede bezüglich der Indikationsstellung für das Prestenting zeigte stärker-

re Schwankungen der Prestiting-Rate für Uretersteine (0%-100%) als für Nierensteine (57%-100%), was möglicherweise eher durch logistische als durch medizinische Erwägung beeinflusst würde, so die Autoren.

### Einfluss des Body-Mass-Index auf die Ergebnisse der mini-PNL

Etwa zwei Drittel der Männer und die Hälfte der Frauen in Deutschland sind übergewichtig, wobei zugrundeliegender Bewegungsmangel, fett- und zuckerreiche Ernährung sowie unzureichende Flüssigkeitszufuhr auch die Bildung von Nierensteinen fördern. Da die gängigen Therapieoptionen zur Steinsanierung nicht gleichermaßen geeignet für über- und normalgewichtige Patienten scheinen, wurde in einer retrospektiven Analyse das Ergebnis der Mini-PCNL in Bezug zum Body-Mass-Index (BMI) gesetzt [4]. Es zeigte sich für die einzelnen BMI-Subgruppen kein signifikanter Unterschied in Bezug auf Steinfreiheits- oder Komplikationsraten. Die Steingröße reichte von 0,5 cm bis zu kompletten Ausgusssteinen. Bei 64 Patienten wurde über mehrere Nephrostomiekanäle operiert. Die durchschnittliche OP-Zeit lag bei 68 Minuten. Bei 53 Patienten war ein zweiter oder dritter „look“ erforderlich. ◀

Quelle: 71. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU), 18.-21. September 2019

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerbürg

#### Referenzen:

- [1] Heers H, et al.: Urolithiasis in Deutschland – Trends aus der nationalen DRG-Statistik. DGU 2019, Abstr. #V20.1
- [2] Hein S, et al.: Reduziert ein gesteigertes Bewusstsein des Endourologen gegenüber der Strahlenbelastung bei der flexiblen URS in der Steintherapie die Durchleuchtungszeit? – Eine prospektive multizentrische Studie. DGU 2019, Abstr. #0V20.4
- [3] Stenglein PC, et al.: Prestenting vor Stein-URS verbessert die Ergebnisse für Nierensteine, jedoch nicht für Uretersteine, und wird häufig aus Gewohnheit durchgeführt – Ergebnisse aus der prospektiven Multi-center-Studie BUSTER. DGU 2019, Abstr. #V20.6
- [4] Meßmer C, et al.: Einfluss des Body-Mass-Index auf die Ergebnisse der mini-PNL – Retrospektive Analyse von 860 durchgeführten Eingriffen. DGU 2019, Abstr. #V20.7

## Testosterontherapie: Vorteile langjähriger Adhärenz belegt

Der Ausgleich eines Testosteronmangels vermindert effektiv die typischen Symptome des Hypogonadismus. Die langfristige Therapie verbessert neben der erektilen Funktion auch metabolische Parameter: Übergewichtige Patienten verlieren langsam, aber stetig an Bauchumfang, zudem werden Prostatasymptome sowie bei Typ-2-Diabetes-Patienten die glykämische Kontrolle positiv beeinflusst. Details der entsprechenden Langzeitdaten einer Registerstudie [1] wurden bei dem 71. DGU-Kongress in Hamburg vorgestellt.

### Bessere Blutzuckerkontrolle bei Ausgleich des Testosteronmangels

Eine Remission des begleitenden Typ-2-Diabetes zeigte sich im Verlauf von bis zu zwölf Jahren bei einem Drittel der behandelten hypogonadalen Patienten (51 von 152): Ein Teil konnte auf Metformin verzichten und bei 17 ehemals insulinpflichtigen Patienten ist jetzt keine orale Medikation mehr notwendig [2].

Die erektile Funktion verbesserte sich auch bei hypogonadalen Patienten, die sich zuerst gegen, später aber doch für eine Langzeit-Testosterontherapie entschieden (n=16). Der Score der spezifischen Subdomäne erektile Funktion des International Index of Erectile Function (IIEF-EF) nahm nach Initiierung der Testosterontherapie über mehr als vier Jahre stetig zu [2].

### Urinäre Beschwerden nehmen ab

Langfristig dokumentiert sind in der Testosterongruppe (n=412) trotz des fortschreitenden Alters Verbesserungen verschiedener urinärer Parameter: Sowohl der International Prostate Symptom Score (IPSS) als auch das Restharnvolumen nahmen im Verlauf der zehnjährigen Therapie signifikant ab. Bei den Kontrollen (n=393) dagegen verschlechterten sich diese Parameter zunehmend [3]. Prostata- und Prostata-spezifische Antigen (PSA) stiegen in beiden Gruppen ohne klinisch bedeutsame Differenzen an.

Ein funktioneller – mit Komorbiditäten vergesellschafteter – Hypogonadismus tritt häufig bei Patienten mit Adipositas, metabolischem Syndrom oder Typ-2-Diabetes auf. Bei diesen Erkrankungen ist gemäß der aktuellen Leitlinie der European Association of Urology (EAU) [4] ein Testosteronmangel abzuklären. Wird eine Testosteronbehandlung eingeleitet, sind initial kurzwirkende gegenüber langwirkenden Präparaten vorzuziehen, da sie im Fall unerwünschter Nebenwirkungen kurzfristig abgesetzt werden können. In der Praxis werden hierfür häufig Testosteron-Gele (z.B. Testogel® Dosiergel) eingesetzt. *Red* ◀

Quelle: 71. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Hamburg, 18.-21.9.2019

#### Literatur:

- [1] Haider A, et al. 2019. J Urol 201, 4Se467
- [2] Haider KS, et al. 2019. Urologe 58 (S1), DOI 10.1007/s00120-019-1018-y
- [3] Haider A, et al. 2019. Urologe 58 (S1), DOI: 10.1007/s00120-1018-y
- [4] Dohle GR, et al., <https://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism>

## Urologische Versorgungsforschung Rahmenvereinbarung auf dem DGU-Kongress

Eine Rahmenvereinbarung zur urologischen Versorgungsforschung haben die Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU) und der Verein der Deutschen Uro-Onkologen (d-uo e.V.) auf dem 71. DGU-Kongress in Hamburg unterzeichnet. Damit ermöglichen die beiden Verbände die strukturierte Erhebung und Verwertung urologischer Versorgungsdaten für Forschungszwecke, die zu einer weiteren Verbesserung der urologischen Patientenversorgung in Deutschland beitragen werden. Im Fokus stehen dabei häufige urologische Krebserkrankungen wie das Prostatakarzinom, Harnblasenkarzinom und Nierenzellkarzinom. Untersucht werden beispielsweise die Auswirkungen der Behandlung auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten.

Mit ihrer Kooperation haben DGU und d-uo nun praktische Strukturen für den Umgang mit den notwendigerweise großen Datenmengen in der Versorgungsforschung geschaffen. Bei der elektronischen Erhebung der Daten verbindet die Datenbank von d-uo e.V. (Tumordokumentations-System) die verpflichtende Meldung eines jeden onkologischen Falls an das zuständige Landeskrebsregister mit der Erfassung zusätzlicher forschungsrelevanter Parameter.

Die Datenhoheit liegt laut Deutscher Uro-Onkologen ausschließlich bei den einzelnen Uro-Onkologen sowie bei d-uo. Jeder Patient, jede Patientin erteilt die Autorisierung zur Nutzung seiner persönlichen Daten per Unterschrift.

Interessierte Urologinnen und Urologen können bereits jetzt dazu beitragen, die urologische Versorgungsforschung zu intensivieren: Erste Studien sind angelaufen, beziehungsweise stehen kurz vor dem Start. ◀

Quelle: DGU

## „Klimaschutz ist Gesundheitsschutz“

Prof. Dr. Rainer Sauerborn (Heidelberg), Klimaforscher und Mitglied des Weltklimarates IPCC warnte vor den Folgen der Erderwärmung, deren negativer Einfluss auf die Gesundheit der Menschen zunehmend in den Fokus gerät. In der Urologie seien als erstes die Nieren betroffen, auch häufigere Steinbildung und Nierentransplantationen seien zu befürchten. „Klimaschutz ist Gesundheitsschutz“ - damit sei die Gesundheit ein großer Motivator, auch für das Klima etwas zu tun, betonte er in seinem Vortrag.

Der Gesundheitssektor in Deutschland verursahe fünf bis acht Prozent des CO<sub>2</sub>-Ausstoßes. Die Zeit für Veränderungen sei knapp. „Wir sind die erste Generation, die die Folgen des Klimawandels spürt und die letzte, die etwas dagegen tun kann“ beendete der Referent seinen Vortrag mit einem Zitat von Barack Obama. ◀

Quelle: DGU

## www.entscheidungshilfe-prostatakrebs.info Evaluationsstudie noch bis Ende 2019 für neue urologische Praxen und Kliniken offen

In den letzten drei Jahren haben über 8.000 betroffene Männer die Online-Entscheidungshilfe Prostatakrebs der DGU genutzt, pro Woche kommen 60 neue hinzu. Durch das interaktive Online-Tool lässt sich das Beratungsgespräch beim nicht metastasierten Prostatakarzinom für den Patienten und seinen Urologen standardisiert vorbereiten und erleichtern ([www.entscheidungshilfe-prostatakrebs.info](http://www.entscheidungshilfe-prostatakrebs.info)). „Mit diesem kostenlosen Angebot sind die deutschen Urologinnen und Urologen Vorreiter bei der patientenorientierten Behandlungsentscheidung. Entsprechend wurde dieses Projekt der PatientenAkademie vor wenigen Wochen auf dem DGU-Jahreskongress mit dem 1. klinischen Vortragspreis ausgezeichnet. Die laufende randomisierte Evaluationsstudie ist der konsequente nächste Schritt, den unsere Fachgesellschaft nach Kräften unterstützt“, sagt DGU-Pressesprecher Prof. Dr. Christian Wülfing.

Die Entscheidungshilfe Prostatakrebs wird in der randomisierten EvEnt-PCA-Studie mit der gedruckten Broschüre aus dem Leitlinienpro-

gramm Onkologie als aktuellem Standard verglichen. Bislang konnten 86 Studienzentren deutschlandweit 445 Patienten rekrutieren. Das entspricht 37% der geplanten 1.200 Patienten. Nach dem Einschluss werden die Patienten zufällig zur Nutzung der Entscheidungshilfe Prostatakrebs zugewiesen oder sie erhalten die gedruckte Broschüre.

Ziel der Studie ist, den möglichen Nutzen der multimedialen Patienteninformation mit Level I-Evidenz zu belegen. Darauf könnte eine Leitlinienempfehlung aufbauen und so diesen modernen Standard in der künftigen Versorgung fest verankern.

Erste Zwischenergebnisse zeigen vielversprechende Effekte der Online-Entscheidungshilfe Prostatakrebs: Nach Nutzung der Entscheidungshilfe Prostatakrebs wurden der eigene Gesundheitszustand und die Lebensqualität besser bewertet. Außerdem sucht ein höherer Anteil der Nutzer der Entscheidungshilfe Prostatakrebs eine zweite Meinung. Bei den Behandlungsentscheidungen zeichnet sich eine leichte Tendenz zum stärkeren Einsatz der aktiven Überwa-

chung ab. Ausführlicher präsentiert Projekt- und Studienleiter Prof. Dr. Dr. Johannes Huber diese Ergebnisse in einem Webinar am 27. November 2019 von 18:00-19:15 Uhr auf [www.uro-tube.de](http://www.uro-tube.de) mit dem Titel „Entscheidungshilfe Prostatakrebs und weitere praxisrelevante Themen aus der Versorgungsforschung“.

Um das Ziel von 1.200 Patienten zu erreichen, werden noch weitere Urologinnen und Urologen in Praxis oder Klinik gebraucht. Der Mehraufwand wird dem Studienarzt mit 120 Euro pro Patient erstattet. Bis Ende des Jahres könnten so noch weitere neue Studienzentren eröffnen. Die aktuellen Studienzentren sowie weitere Informationen finden sich auf der Studienhomepage ([www.uniklinikum-dresden.de/event-pca](http://www.uniklinikum-dresden.de/event-pca)).

An der Studienteilnahme interessierte Ärzte können sich beim Studienbüro melden (Elke.Hempel@smgf.de; Tel.: +49 30 284 450 00). Für fachliche Rückfragen steht Prof. Dr. Dr. Johannes Huber zur Verfügung (Johannes.Huber@uniklinikum-dresden.de). ◀

Quelle: DGU

## Erste S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Peniskarzinoms“

Das Peniskarzinom ist mit ca. 800 Neuerkrankungen/Jahr in Deutschland relativ selten. Für den betroffenen Mann ist die Therapie bedrohlich, bei nicht sachgerechter Behandlung kann das früh metastasierende Peniskarzinom tödlich sein. Die Therapie hat sich in den letzten 15 Jahren radikal verändert – während früher die Teilamputation des Penis mit einem Sicherheitsabstand zum Tumor von 2 cm als Standardtherapie galt, gilt heute: Soviel Radikalität

wie nötig, soviel Organerhalt wie möglich. Es wird dementsprechend mit sehr kleinen „Sicherheitsabständen“ reseziert, um dem betroffenen Mann möglichst die Verstümmelung zu ersparen. Besonderes Augenmerk muss auf die richtige Therapie der inguinalen Lymphknoten gelegt werden, da sich hier oft Mikrometastasen finden, und nur die frühzeitige Entfernung dieser Lymphknoten mit adjuvanter Chemotherapie Heilung bringen kann. Dieser Paradigmenwechsel

bedeutet auch, dass die Notwendigkeit einer standardisierten, stadiengerechten Behandlung enorm gewachsen ist. Aus diesem Grund hat die Deutsche Gesellschaft für Urologie als federführende Fachgesellschaft eine AWMF „S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Peniskarzinoms“ initiiert, die 2019 fertiggestellt und auf dem DGU-Kongress in Hamburg erstmals vorgestellt wurde. ◀

Quelle: DGU

## Prostatabiopsie

### Fusion von MRT und Ultraschall verbessert Detektionsrate

Mit der Fusionsbiopsie, die in Echtzeit die Ergebnisse einer Magnetresonanztomographie (MRT) in das Ultraschallbild einspielt, können Prostatatumore gezielt und präzise biopsiert werden. Auf einem Symposium anlässlich des 71. DGU-Kongresses in Hamburg berichteten Experten für Radiologie und Urologie über die Real-Time-Ultraschall-Prostata-Fusionsbiopsie.

Die meisten Patienten bringen bereits ihre MRT-Daten auf einer eigenen DVD mit zur Untersuchung. Nach der gemeinsamen Begutachtung durch Radiologen und Urologen werden zunächst die verdächtigen Bereiche in den MRT-Datensätzen markiert und anschließend in das Ultraschallgerät eingespielt. Mithilfe einer speziellen Software werden die MRT-Bilder mit dem Ultraschallbild fusioniert. Sobald die Aufnahmen synchronisiert und registriert sind, kann man mit dem Ultraschallkopf durch die MRT-Bilder scrollen, beschrieb der Radiologe, Prof. Dirk Clevert (München) die Untersuchungsvorgehensweise. Durch diese Bildfusion können dann zusätzlich zu einer systematischen Biopsie suspekt Bereiche in der MRT-Bildgebung abgeklärt werden.

Die MRT hat durch die technischen Weiterentwicklungen der letzten Jahre eine sehr hohe Detektionsrate zur Früherkennung beim Prostatakrebs erreicht. Es werden immer mehr MRT-Untersuchungen vor der ersten Biopsie gemacht. Mit einer weiteren Zunahme wird in nächster Zeit gerechnet. Warum hilft das MRT bei einer Biopsie? Prof. Lars Budäus (Hamburg) berichtete über die Precision-Studie, deren Ergebnisse zeigen, dass die Kombination aus einer MRT-Untersuchung mit anschließender alleiniger gezielter Fusionsbiopsie präzisere Ergebnisse liefert als die ultraschallgesteuerte Biopsie mit zehn bis zwölf Stanzten. In der Studie wurden mehr signifikante und weniger insignifikante Prostatatumore entdeckt als mit der Standard-Biopsie. Patienten mit einer unauffälligen mpMRT der Prostata konnte eine unnötige Biopsie erspart bleiben.

Die Standardisierung der Messung und die Interpretation des Prostata-MRT-Befundes kann eine höhere diagnostische Wertigkeit der MRTs erreichen, fasste Budäus zusammen. Wünschenswert wäre eine enge Zusammenarbeit zwischen Urologen und Radiologen, wichtig eine Qualitätssicherung der diagnostischen Kette von



Lars Budäus:  
„Je präziser der Ultraschall und MRT-Kenntnisse umso besser die Qualitätskontrolle der MRT-Fusionsbiopsie“.

der MRT, über die Biopsie, die Anzahl der Stanzten bis zur Interpretation des histologischen Befunds. Es ist zu erwarten, dass die Qualitätssicherung durch den Urologen erfolgt. Er ist sozusagen der Lotse, der den Patienten und die Befunde aus unterschiedlichen Quellen am besten versteht, sagte Budäus weiter. Diese Aufgabe setzt aber fundierte Kenntnisse in der Durchführung der Fusionsbiopsie, die Einordnung der histologischen Biopsiepräparate und mpMRT-Befunde sowie Erfahrung in der Prostatasonografie voraus. *mk* ◀

Quelle: Satellitensymposium anlässlich des 71. DGU-Kongresses: „Real-Time-Ultraschall-Prostata-Fusionsbiopsie“ am 18. September 2019 in Hamburg. Veranstalter: Samsung Health Medical Equipment.

## Metastasiertes Prostatakarzinom

### Therapieplanung mit Blick auf die individuelle Situation des Patienten

Damit Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) möglichst lange überleben, sollten sie alle zugelassenen lebensverlängernden Therapieoptionen erhalten. Die Taxan-Chemotherapie ist hier integraler Therapiebestandteil inklusive Cabazitaxel (Jevtana®), das nach Docetaxel-Versagen eine wichtige lebensverlängernde Therapieoption ist. Die Therapiesequenz sollte individuell festgelegt und die Chemotherapie nicht zu spät im Behandlungsverlauf

eingesetzt werden, sondern solange der Patient noch Chemotherapie-fit ist, berichtete Prof. Gunhild von Amsberg (Hamburg) beim 71. DGU-Kongress in Hamburg.

Bei Patienten mit mCRPC besteht – unabhängig von der Vortherapie im hormonnaiven Stadium – eine Chemotherapie-Indikation, wenn Lebermetastasen und/oder tumorbedingte Beschwerden vorliegen, betonte von Amsberg. Bei asymptomatischen Patienten oder nur geringer Symptomatik sollte eine Chemotherapie bei ungüns-

tigen Prognosefaktoren erwogen werden, zum Beispiel bei einer kurzen PSA-Verdopplungszeit, einem hohen Gleason-Score, einem hohen LDH und/oder ALP-Serumwert oder wenn der Patient anämisch ist. Ein nur kurzes Ansprechen auf die ADT-Vortherapie weist auf eine primäre endokrine Resistenz hin und begründet ebenfalls eine Chemotherapie-Indikation. *mk* ◀

Quelle: Satellitensymposium anlässlich des 71. DGU-Kongresses: „Metastasiertes PCa - Wo stehen wir 2019?“ am 19.09.2019 in Hamburg. Veranstalter: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

## Apalutamid und Abirateron So effektiv sind sie im Einsatz zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

**A**uf einer Pressekonferenz anlässlich des DGU-Kongresses in Hamburg wurden aktuelle Daten zur Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms (PCa) mit Apalutamid und Abirateron vorgestellt.

Zwischen dem Übergang von M0CRPC und mCRPC gilt ein PSA-Anstieg als Hinweis für Metastasen. So zeigt eine retrospektive Kohortenstudie, dass M0CRPC-Patienten mit einer PSA-Verdopplungszeit (PSADT) <10 Monate das 12-fache Risiko für das Auftreten von Knochenmetastasen ( $p < 0,0001$ ) und ein 4-faches Risiko zu versterben haben.

Die Zulassung von Apalutamid (Erleada®) basiert auf Ergebnissen der SPARTAN-Studie mit 1.207 Patienten. Als Einschlusskriterium war ein Beckenlymphknoten <2 cm erlaubt (neben negativem CT von Becken, Abdomen, Brust und Hirn), betonte Prof. Kurt Miller (Berlin), auch wenn das mit hoher Wahrscheinlichkeit auf Lymphknotenmetastasen hinweist. Hier war Apalutamid plus Androgendepressionstherapie (ADT) bei M0CRPC-Patienten mit einer PSADT von  $\leq 10$  Monaten im Vergleich zu Placebo plus ADT wirksam und verträglich. Das me-

tastatenfreie Überleben lag unter Apalutamid bei fast 3,5 Jahren, sodass Patienten aus der Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo (beide plus ADT) mehr als zwei zusätzliche Jahre metastasenfrei lebten (41 Monate vs. 16 Monate). Die mediane Zeit bis zum symptomatischen Progress unter Apalutamid war signifikant verlängert.

Das progressionsfreie Überleben in der 2. Therapielinie (PFS2) ist ein neuer Endpunkt in klinischen Studien zum fortgeschrittenen Prostatakarzinom, der Hinweise auf die Wirksamkeit einer Systemtherapie über zwei Therapielinien gibt. PFS2 ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression oder Tod in der ersten Folgetherapie. Miller erklärte vereinfachend, dass der positive Effekt der initialen Therapie mit Apalutamid unter einer potenten Folgetherapie deutlich länger erhalten blieb (PFS2 median noch nicht erreicht vs. 39,3 Monate mit Placebo;  $p < 0,0001$ ). Die Rate der Androgenrezeptor-Anomalien wurde durch die Therapie mit Apalutamid im Vergleich zu Placebo nicht erhöht (9% vs. 13% für AR-V7). Das bietet eine gute Ausgangslage für die Wirksamkeit von Sekundärtherapien.

Bei Patienten mit metastasiertem CRPC, die asymptomatisch sind, traut man sich als Behandler nicht, eine Chemo (z.B. mit Docetaxel) anzubieten, weil diese viel mehr Nebenwirkungen im Vergleich zu dem in den Leitlinien empfohlenen Abirateron (Zytiga®) oder Enzalutamid hat. So betrug für 546 mit Abirateron/P behandelten Patienten das Gesamtüberleben 34,7 Monate (vs. Placebo,  $n=542$ , 30,3 Monate). Wird Docetaxel in der Zweitlinie gegeben, ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Wirksamkeit verloren geht, eher gering, sagte Miller.

Die Sequenz Abirateron/P → Enzalutamid erzielt ein kombiniertes PFS von 19,5 Monaten, während die umgekehrte Reihenfolge nur 13 Monate bringt. Das bestätigt auch die Studie von Khalaf et al. (2018): Hier lag die PSA-Ansprechrage unter der 2. Therapielinie für die Reihenfolge Abi → Enza bei 31% und für die umgekehrte Reihenfolge nur bei 4% ( $p < 0,001$ ). ◀

*Dr. med. Nana Mosler, Leipzig*

*Quelle: Fachpressekonferenz anlässlich des 71. DGU-Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Urologie: „Erleada® und Zytiga®: In der Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms – State-of-the-art 2019“ am 20.09.2019 in Hamburg. Veranstalter: Janssen-Cilag GmbH*

## Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms Zulassung für die Kombinationstherapie Pembrolizumab + Axitinib

**D**ie Europäische Kommission erteilte die Zulassung für den PD-1-Inhibitor Pembrolizumab (Keytruda®) in Kombination mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Axitinib (Inlyta®) zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms. Die EU-Zulassung basiert auf den Daten der randomisierten, multizentrischen, offenen, aktiv-kontrollierten Phase-III-Studie KEYNOTE-426, in der Pembrolizumab plus Axitinib bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom gegenüber Sunitinib untersucht wurde, unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus und eingeteilt nach den IMDC-Risikogruppenkategorien. „Axitinib

+ Pembrolizumab verbessert das progressionsfreie Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) über alle Risikogruppen hinweg“, berichtete Prof. V. Grünwald (Essen) auf der Pressekonferenz. Die Kombination Pembrolizumab/Axitinib bewirkte eine Senkung des Sterberisikos um 47% im Vergleich zu Sunitinib. Das PFS lag bei 15,1 Monaten in der Kombinationsgruppe vs. 11 Monate im Sunitinib-Arm. Das vollständige Ansprechen lag bei 6% bzw. 2% und das partielle Ansprechen bei 53% bzw. 34%.

Nebenwirkungen des Schweregrades 3-5 traten bei 76 % der Patienten unter der Kombinationstherapie und bei 71% unter

Sunitinib auf. Häufiger als erwartet wurden unter der Kombinationstherapie erhöhte ALT- und AST-Werte (20% bzw. 13%) der Grade 3 und 4 beobachtet.

Zusammenfassend sagte Grünwald: „Checkpointinhibitor-Kombinationen gehören zum Standardrepertoire beim mRCC und die Kombination Axitinib plus Pembrolizumab ist ein neuer Standard in der Erstlinientherapie für mRCC-Patienten aller Risikoklassen“. mk ◀

*Quelle: Launch Pressekonferenz „Pembrolizumab + Axitinib beim RCC – Neue Kombinationstherapie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom“ am 20. September 2019 in Hamburg.*

## Kongresskalender / Fortbildung

**Misteltherapie in der integrativen Onkologie – eine Einführung**

**Ziel/Inhalt:** Praktischer Einstieg für Ärzte und Heilpraktiker, die ihr Behandlungsangebot um die Misteltherapie erweitern wollen

**Termine:** 13.11. Zürich, 20.11. Bremen, 11.12. Leipzig

**Uhrzeit:** 18.00 bis 21.00 Uhr

**Kontakt/Anmeldung:** org@imv-integrative-medizin.de,

**Veranstalter:** Integrative Medizin Veranstaltungen-GmbH, Rosenfeld, www.imv-integrative-medizin.de

**Fortbildungsveranstaltung: Urologie trifft Nephrologie**

**Termin:** 16.11.2019

**Wissenschaftliche Leitung:**

• Prof. Dr. med. Detlef Rohde,

Urologische Klinik Malteser Krankenhaus St. Hildegardis, Köln

• Prof. Dr. Achim Jörres,

Medizinische Klinik I, Klinikum Köln-Merheim

**Tagungsort:** KOMED, Im Media Park 6, 50670 Köln

**Zertifizierung:** 7 CME-Punkte

**Kontakt/Anmeldung:** Jutta Starke, Chefarzt-Sekretariat, Tel.: 0221 4003-221

**TV-Wartezimmer: Patientenfilm erklärt Brachytherapie**

**R**und 60.000 neue Fälle von Prostatakrebs gibt es jährlich allein in Deutschland.

Ein neuer TV-Wartezimmer-Patientenfilm informiert jetzt über Brachytherapie.

Sie erlaubt gezieltes Einsetzen kleiner „Seeds“ mit radioaktivem Material in die Prostata, das dort direkt im Gewebe den Tumor bestrahlt. Dafür werden unter Narkose reiskorngroße „Seeds“ mit einer Hohlnadel im Tumorgewebe verteilt. Die korrekte Lage wird dabei mit einem bildgebenden Verfahren ständig überprüft. Nebenwirkungen wie Erektionsstörungen oder Inkontinenz sind seltener als bei einer Prostatektomie.

TV-Wartezimmer ist Europas größtes Gesundheits-TV-Netzwerk und bietet über 800 Patientenfilme zu Präventions- und Therapiemöglichkeiten an, für den Bereich Urologie stehen 55 Filme für den zur Verfügung. Red. ◀



Quelle: TV-Wartezimmer® GmbH & Co. KG, Freising www.tv-wartezimmer.de

**urologen.info**

17. Jahrgang 2019

www.andrologen.info

www.urologen-infoportal.de

**Herausgeber:**

Prof. Dr. Dr. J.F. Schindler

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. (PhD) 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

PD Dr. med. Markus Schenck

Prof. Dr. med. Frank Sommer

Prof. Dr. med. Herbert Sperling

Prof. Dr. med. Ulrich Wetterauer

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 Mediadata vom 01.01.2019

**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@pro-anima.de

**Hinweis**

Angaben zu Dosierungen, Anwendungs-hinweisen, 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

# Anzeige