

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

Prostatakarzinom

Frakturen bei Patienten unter Radium-223, Abirateron oder Enzalutamid

PSA-Dichte bei Patienten mit PI-RADS-3-Läsionen

Blasenkarzinom

Adipositas und Komplikationsrisiko bei radikaler Zystektomie

Neoadjuvante Chemotherapie bei kleinzelligem Blasenkarzinom

Nierenzellkarzinom

Frühe adjuvante Therapie nach Nephrektomie

Urologie

Vergleich von zwei Lasern bei Nieren- und Harnleitersteinen



Anzeige

URO-ONKOLOGIE

- 4-6 **Nierenzellkarzinom**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mit zwei verschiedenen Startdosen Lenvatinib in Kombination mit Everolimus
Frühe adjuvante Therapie bei Patienten nach Nephrektomie
- 7-11 **Blasenkarzinom**
5 α -Reduktase-Inhibitoren (5ARI) und das Blasenkrebs-Risiko
Adipositas und Komplikationsrisiko bei radikaler Zystektomie
Neoadjuvantes intravesikales Mitomycin-C vor der transurethralen Resektion des Tumors
Prognoseeinfluss auf die Eignung für adjuvante Immuntherapie
Wiederholte transurethrale Resektion eines MIBC vor radikaler Zystektomie
Effektivität von Pembrolizumab nach Versagen einer Platin-basierten Chemotherapie
Langfristige Ergebnisse und genomische Analyse von Patienten mit kleinzelligem Blasenkarzinom nach neoadjuvanter Chemotherapie
- 12-17 **Prostatakarzinom**
Radium-223 für Patienten mit asymptomatischen Knochenmetastasen und Progress nach Abirateronacetat oder Enzalutamid
Stereotaktische Bestrahlung nach radikaler Prostatektomie
Präoperativ zirkulierende 11-oxigenierte Androgene und metastasenfrees Überleben
Sicherheit und Effektivität von Avelumab plus Carboplatin bei mCRPC
Pathologische Effekte von Apalutamid bei Niedrigrisiko-PCa
PSA-Dichte bei Patienten mit PI-RADS-3-Läsionen
Frakturen bei Patienten unter Radium-223, Abirateron oder Enzalutamid
Nichtinvasive Detektierung von neuroendokrinem Prostatakrebs

ANDROLOGIE

- 18-19 Hodenfunktion unter Sunitinib-Behandlung
Erniedrigte Testosteronspiegel als Vorreiter eines Myokardinfarkts

UROLOGIE

- 20-23 Nieren- und Harnleitersteine: Gepulster Holmium:YAG Laser vs. Thulium-Faserlaser
Infektion nach Ureteroskopie: Analyse von 71.305 Fällen
Lebensmittelempfindlichkeit bei Patienten mit IC/BPS
Chronische spontane Urtikaria bei Patienten mit IC/BPS
Vitamin-D-Supplementierung bei älteren Männern mit OAB und Inkontinenz

PHARMAFORUM / Meldungen / Berichte

- 24-27 Fortgeschrittenes RCC: Langzeit-Follow-up der CheckMate-9ER-Studie
Bamberger Klinik für Urologie ein Spitzenzentrum der roboterassistierten Operationstechnik
mCRPC: Medikamentenkombination verlängert progressionsfreies Überleben
mHSPC: Enzalutamid - Mehr Therapie, mehr Benefit?
Überlebensvorteil von Avelumab als Erstlinien-Erhaltungstherapie beim Urothelkarzinom
Impressum

Vorbehandeltes Nierenzellkarzinom (NZK)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität mit zwei verschiedenen Startdosen Lenvatinib in Kombination mit Everolimus

Die Analyse diente der Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) und der Krankheitssymptome als sekundäre Endpunkte der Studie 218: „Sicherheit und Effektivität von Lenvatinib (18 mg vs. 14 mg) in Kombination mit Everolimus“. Die Bewertung erfolgte anhand der Fragebögen: Functional Assessment of Cancer Therapy–Kidney Symptom Index– Disease-Related Symptoms (FKSI-DRS), dem European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life für Patienten mit Cancer–Core 30 (EORTC QLQ-C30) und dem EQ-5D 3L, die alle für die Verwendung beim NZK validiert sind.

• Die HRQoL und die Krankheitssymptome waren mit 14 mg q.d. Lenvatinib ähnlich oder geringfügig schlechter als mit 18 mg q.d. Lenvatinib.

• Die Daten zu Effektivität und Sicherheit lassen erkennen, dass die Krankheit mit der zugelassenen 18 mg Startdosis ohne wesentliche klinische Verschlechterung besser kontrolliert wird, und dass die Patienten mit dieser Dosisstufe einen QoL-Benefit erlangen können.

Die HRQoL-Daten wurden bei einer Phase-II-Studie zum Vergleich von Sicherheit und Effektivität von 2 Startdosen von Lenvatinib (18 mg vs. 14 mg/d) in Kombination mit Everolimus (5 mg/d), nach einer vorherigen Behandlung gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor erfasst. Die demographischen und klinischen Charakteristika der Teilnehmer waren zwischen dem (LEN18+EVE)- und (LEN14+EVE)-Studienarm (n=171 bzw. 172) ausgeglichen.

Longitudinale Veränderung von Baseline

Unterschiede bei den Mittelwerten der kleinsten Quadrate, die nominell statistisch signifikant waren, ergaben sich für den FKSI-DRS-Gesamt-

score und den EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QOL (Skalen für Körperfunktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, Sozialfunktion, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit und finanzielle Schwierigkeiten). Es gab keine statistisch relevanten Unterschiede auf der kognitiven Funktionsskala, dreien der Skalen für gastrointestinale Symptome (Appetitverlust, Konstipation, Diarrhoe) oder bei Dyspnoe.

Zeit bis zur ersten Verschlechterung

Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung von HRQoL und der Krankheitssymptome war auf nahezu allen Skalen bei der (LEN14+EVE)-Behandlungsgruppe kürzer als bei der (LEN18+EVE)-Behandlungs-

gruppe. Ausnahmen waren Konstipation und die Rollenfunktion auf der EORTC QLQ-C30-Skala. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung auf der FKSI-DRS-Skala und den EORTC QLQ-C30-Skalen für emotionale Funktion, soziale Funktion, Atemnot, Schlaflosigkeit und finanzielle Probleme war für die (LEN14+EVE)-Behandlungsgruppe nominell signifikant kürzer als für die (LEN18+EVE)-Behandlungsgruppe. Die Hazard Ratios (HR) des FKSI-DRS-Gesamtscores und der EORTC QLQ-C30-Skalen für emotionale Funktion, soziale Funktion, Atemnot, Schlaflosigkeit und finanzielle Probleme waren alle zugunsten der (LEN14+EVE)-Gruppe.

Zeit bis zur definitiven Verschlechterung

Mit der (LEN14+EVE)-Behandlung war die mediane Zeit bis zur definitiven Verschlechterung über alle Domänen hinweg kürzer als mit der (LEN18+EVE)-Behandlung. Statistisch signifikante HR dieses Vergleichs ergaben sich auf der Skala des FKSI-DRS-Gesamtscores und auf den EORTC QLQ-C30-Skalen für den allgemeinen Gesundheitszustand/QoL, die körperliche Funktion, die Rollenfunktion, die emotionalen Funktion, die kognitive Funktion, die soziale Funktion sowie für Fatigue, Übelkeit/Erbrechen und finanzielle Probleme.

Red. ◀

Bergerot C, Rha SY, Pal S, et al. 2023. Health-related quality of life outcomes with two different Starting doses of lenvatinib in combination with everolimus for previously treated renal cell carcinoma. *Oncologist* 28: 59-71.

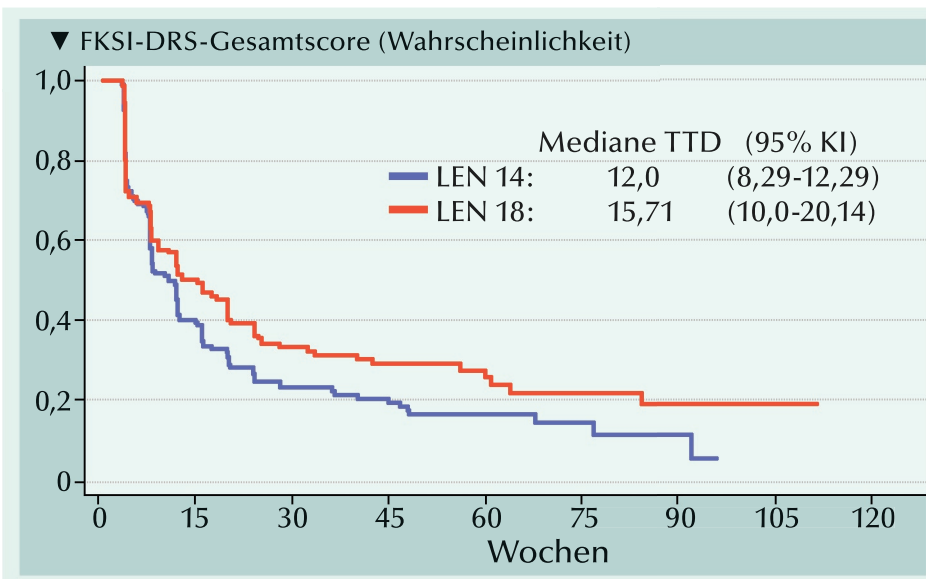


Abb.: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FKSI-DRS-Gesamtscores.

Anzeige

Nierenzellkarzinom (NZK)

Prämisse einer frühen adjuvanten Therapie für Patienten mit Intermediär-Hochrisiko- und Hochrisiko-NZK nach Nephrektomie

Aus vorausgegangenen Untersuchungen geht hervor, dass ein Rezidiv bei Patienten mit Intermediär-Hochrisiko (I-HR)- oder Hochrisiko (HR)-NZK nach Nephrektomie mit signifikant erhöhter Mortalität im Zusammenhang steht. Allerdings war der Zuwachs des Gesamtüberlebens (OS) mit zunehmender Dauer bis zum Rezidiv bislang nicht quantifiziert worden. Diesbezüglich wurden die Variation der Rezidivrate und des Gesamtüberlebens (OS) nach Tumorstadium und die Auswirkung der Zeit bis zum Rezidiv auf das OS bei einer Real-World-Patientenpopulation mit I-HR- und HR-NZK untersucht.

• Das Rezidivrisiko war nicht nur bei Patienten mit einem Hochrisiko-Tumor erhöht, sondern auch bei Patienten mit Intermediär-Hochrisiko-Nierenzellkarzinom.

• Die Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit einer effektiven frühen adjuvanten Therapie bei Patienten mit mittlerem Hochrisiko- und Hochrisiko-Nierenzellkarzinom nach Nephrektomie.

Patienten mit neu diagnostiziertem nicht metastasierendem i-hR- oder hR-NZK, die nephrektomiert worden waren, wurden anhand der Datenbank „Surveillance, Epidemiology, and End Results–Medicare“ aus den Jahren 2007-2016 identifiziert. Bei allen Patienten mit Rezidiv wurde mittels multivariabler Regressionsanalyse der zusätzliche OS-Benefit im Zusammenhang mit einer verlängerten Zeit bis zum Post-Nephrektomie-Rezidiv quantifiziert.

Die Patienten mit I-HR-NZK hatten nach der Nephrektomie eine 5-Jahres-Rezidivrate von 55%. Die mediane Zeit bis zum Rezidiv betrug 6,57 Jahre.

Studienkollektiv

Die Einschlusskriterien wurden von 643 Patienten erfüllt (629 I-HR-Tumore und 14 HR-Tumore), von denen 269 (darunter 95 Frauen) während eines medianen Follow-up von 23 Monaten ein Rezidiv erlitten hatten. Bei den Patienten mit Rezidiv be-

trug das Alter zum Zeitpunkt des Rezidivs 75,2 Jahre

Rezidivfreiheit und Postnephrektomie-OS nach Tumorstadium

Die Patienten mit I-HR-NZK hatten nach der Nephrektomie eine 5-Jahres-Rezidivrate von 55%. Die mediane Zeit bis zum Rezidiv betrug 6,57 Jahre.

Für Patienten mit T3G1-2-, T3G3- und T3G4-Tumor wurde eine 63%-ige, eine 50%-ige bzw. eine 28%-ige 5-Jahresrate der Rezidivfreiheit registriert. Die mediane Zeit bis zum Rezidiv war nicht erreicht, 4,59 Jahre bzw. 1,42 Jahre.

Die Patienten mit I-HR-NZK hatten nach der Nephrektomie eine 5-Jahres-OS-Rate von 69%. Für Patienten mit T3G1-2-, T3G3- und T3G4-Tumor wurde eine 5-Jahres OS-Rate von 77%, 65% bzw. 37%

registriert. Beim Vergleich der Patienten mit und ohne Rezidiv betrug das mediane OS für Patienten mit T3G1-2-, T3G3- und T3G4-Tumor 6,47 Jahre versus nicht erreicht, 4,64 Jahre versus nicht er-

reicht bzw. 1,95 Jahre versus nicht erreicht (Abb.). Von den Patienten mit T3G1-2-, T3G3- und T3G4-Tumor hatten diejenigen mit einem Rezidiv ein signifikant erhöhtes Todesrisiko (jeweils $p < 0,001$).

Für die geringe Anzahl Patienten mit HR-NZK betrug die Rate an 5-Jahres Rezidivfreiheit 15% und die 5-Jahre OS-Rate kam auf 36%. Die mediane Dauer bis zum Rezidiv war 0,74 Jahre kurz.

Zeit bis zum Rezidiv mit Postnephrektomie-OS assoziiert

Die Zeit bis zum Rezidiv war als das Intervall von der initialen Nephrektomie bis zur Identifizierung des Rezidivs definiert.

Jedes zusätzliche Jahr bis zum Rezidiv führte zu einer Verlängerung des OS um 8,8 Monate. Bei Adjustierung für das Alter des Patienten beim Rezidiv verlängerte sich das gewonnene OS für jedes Jahr eines hinausgezögerten Rezidivs von 8,8 auf 10,2 Monate. *Red. ◀*

Haas NB, Bhattacharya R, Song Y, et al. 2022. Variation in recurrence rate and overall survival (OS) outcomes by disease stage and incremental impact of time to recurrence on OS in localized renal cell carcinoma (RCC). J Clin Oncol 40(16_suppl):4543.

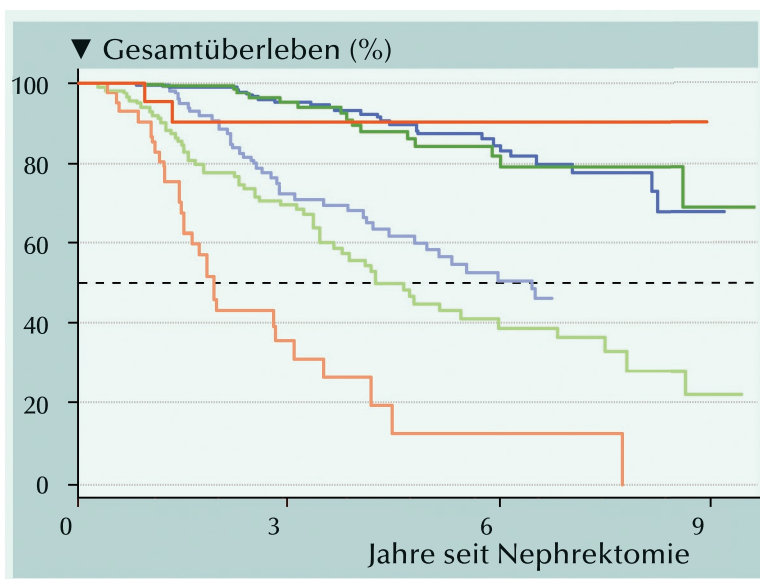


Abb.: Gesamtüberleben nach Nephrektomie nach Rezidiv-Status - stratifiziert nach Tumorstadium bei Patienten mit Intermediär-Hochrisiko-NZK.

Blasenkrebs

5 α -Reduktase-Inhibitoren (5ARI) und das Blasenkrebs-Risiko in einer großen bevölkerungsbasierten Kohorte

Studien zur Fähigkeit von 5ARI, das Risiko für neu auftretenden Blasenkrebs (BC) zu senken, erbrachten wechselhafte Ergebnisse. Anhand einer retrospektiven bevölkerungsbasierten Analyse sollte die Assoziation der 5ARI-Anwendung mit BC-Diagnosen und BC-Mortalität bewertet werden.

In der Studie wurden von im Gesundheitssystem zugänglichen Daten Männer im Alter von ≥ 66 Jahren mit der Verschreibung eines 5ARI identifiziert und ihnen 1:1 entsprechende Nichtanwender von 5ARI zugeordnet. Das Matching wurde anhand des Propensity-Scores ausgewählter Kovariate durchgeführt, um Ausgewogenheit unter insgesamt 99 vorbestimmten Kovariaten sicherzustellen. Fünf zusätzliche Baseline-Variablen, die das Risiko einer zukünftigen BC-Diagnose hätten beeinflussen können: Frühere Zystoskopie, Urinzytologie, Urinanalyse, Makrohämaturie-Episoden und transurethrale Resektion ei-

ner Blasenläsion. Die vorbestimmte Risikoperiode für eine BC-Diagnose begann ein Jahr nach Beginn der Therapie und endete mit dem Zeitpunkt der letzten 5ARI-Exposition plus ein Jahr.

Es wurden 93.197 Männer identifiziert, die zwischen 2003 und 2013 mit der Einnahme eines 5ARI begonnen hatten. In 48.505 (52,0%) Fällen war es Dutasterid und in 44.692 (48,0%) Fällen Finasterid. Während des Anwendungszeitraums von median 1,68 Jahren waren sowohl BC-Diagnosen als auch die BC-bezogene Mortalität der 5ARI-Kohorte signifikant reduziert, Hazard Ratio [HR] 0,76 bzw. HR 0,66).

Nach Adjustierung für Variable mit Bezug zu früheren BC-Untersuchungen errechnete sich in der Periode bis 2 Jahre mit und ohne 5ARI kein Unterschied bei den BC-Diagnosen (HR, 1,05). Doch nach ≥ 2 Jahren 5ARI-Anwendung war das Risiko einer BC-Diagnose signifikant niedriger als bei Nichtanwendung (HR 0,82). Bei der Bewertung beider 5ARI für sich ergaben sich vergleichbare adjustierte HR, bei denen aber nur das für Finasterid signifikant war. *Red. ◀*

Dekaloo S, McArthur E, Campbell J, et al. 2023. 5 α -reductase inhibitors and the risk of bladder cancer in a large, population-based cohort. *Urol Oncol* 41:50.e11–50.e17.

• In einer großen Kohorte Männer war die Anwendung eines 5ARI nach mehr als 2 Jahren kontinuierlicher Therapie mit einer signifikanten Abnahme des Risikos einer BC-Diagnose assoziiert.

• Die 18%-ige Risikoreduktion bestätigte sich in der Subgruppe mit Finasterid-Anwendern aber nicht für Dutasterid Anwender.

Adipositas und Komplikationsrisiko bei radikaler Zystektomie: Identifikation eines Schwellenwerts für den Body-Mass-Index

In der Studie sollte ein BMI-Schwellenwert gefunden werden, unterhalb dem das Komplikationsrisiko bei radikaler Zystektomie (RZ) bedeutend verringert ist. Weiterhin sollte der Zusammenhang zwischen BMI-Subkategorien und perioperativen Komplikationen bei RZ untersucht werden.

Der Kohorte gehörten 589 Patienten mit Blasenkrebs an, die nach der RZ (90 Tage) analysiert wurden. Der mediane BMI in der Kohorte betrug 27,5 kg/m² (12,8–49,3). Als normal, übergewichtig und adipös wurden 168 (29%), 225 (38%) bzw. 196 (33%) klassifiziert.

Komplikationen wurden bei 51 (30%), 97 (43%) und 85 (43%) der normalgewichtigen, übergewichtigen bzw. adipösen Patienten registriert ($p=0,02$). Wesentliche Unterschiede zwischen den BMI-Gruppen gab es bei der Rate an größeren Komplikationen ($p=0,04$) aber nicht bei den minderschweren Komplikationen ($p=0,9$). Auch der Blutverlust war

zwischen den BMI-Gruppen deutlich verschieden; aber die Bluttransfusionsraten waren vergleichbar. Bei der Länge des Krankenhausaufenthalts, nicht geplanten Wiedereinweisungen, 90-Tage-Rezidiven und Mortalität sowie bei positiven Schnitträndern und dem Lymphkotonenergebnis wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Wundinfektion war die am häufigsten berichtete Komplikationsart, die bei 48 (8,2%) der Patienten auftrat. Ihre Häufigkeit war zwischen den BMI-Gruppen signifikant unterschiedlich ($p=0,006$).

Die Odds Ratios (OR) für die Entwicklung einer Komplikation in der übergewichtigen und adipösen Gruppe waren 2,0 bzw. 1,9 im Vergleich zu normalem BMI. Bei Wundinfek-

tion war es 3,93 und bei Urinverlust 5,00 für adipöse vs. normalgewichtige Patienten. Außer bei dem Risiko für tiefe Venenthrombose bei übergewichtigen Patienten, wurden sowohl in der Kategorie für Übergewichtige als auch in der für adipöse Patienten für alle analysierten Komplikationen allerdings statistisch nicht signifikante OR >1 ermittelt.

Ferner ergab eine kubische Spline-Analyse der Beziehung von BMI und Komplikationsrisiko, dass das vorhergesagte Komplikationsrisiko durchweg oberhalb eines BMI von 34 kg/m² anzuzeigen begann. *Red. ◀*

McLoughlin LC, Kassouf W, Breau RH, et al. 2023. Obesity and complication risk from radical cystectomy: Identifying a body mass index threshold. *J Urol* 209:111–120.

• Das Komplikationsrisiko bei radikaler Zystektomie ist unabhängig mit dem BMI assoziiert.

• Sowohl übergewichtige als auch adipöse Patienten haben im Vergleich zu Patienten mit normalem BMI ein erhöhtes Komplikationsrisiko.

• Es wurde ein BMI-Schwellenwert von 34 kg/m² identifiziert, der für Strategien der Prähabilitationstherapie hilfreich sein kann.

Nicht-muskelinvasiver Blasenkrebs (NMIBC)

Effektivität von neoadjuvanten intravesikalem Mitomycin-C unmittelbar vor der transurethralen Resektion des Blasentumors

Für NMIBC-Patienten ist intravesikales Mitomycin-C unmittelbar nach transurethraler Resektion des Blasentumors empfohlen. Allerdings führen damit verbundene Komplikationen zu einem Mangel an Compliance. In der aktuellen Studie sollten Effektivität und Sicherheit von intravesikalem Mitomycin-C vor der transurethralen Resektion des Blasentumors bei Patienten mit NMIBC ermittelt werden.

• **Zwei Dosen von neoadjuvanten intravesikalem Mitomycin-C sind sicher und reduzieren wirksam die Rezidivierung des NMIBC nach einer transurethralen Resektion des Blasentumors.**

In die randomisierte klinische Open-label-Studie der Phase 2 waren Patienten mit Verdacht auf NMIBC vor der transurethralen Resektion des Blasentumors aufgenommen worden. Die Teilnehmer waren (1:1) randomisiert zum Erhalt von zwei Dosen mit intravesikalem Mitomycin-C (40 mg/20 ml) einen Tag und vier Stunden vor der transurethralen Tumorresektion oder der Kontrollgruppe zugewiesen. Primärer Endpunkt war das rezidivfreie Überleben (RFS). Sekundäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben und unerwünschte Ereignisse (uE).

In die Interventions- und die Kontrollgruppe waren 33 bzw. 38 Patienten für die Per-Protokoll-Analyse geeignet. Bei 61 Patienten erstreckte sich die Nachverfolgung ohne dass es zum Rezidiv kam über zumindest 10,4 Monate. Drei Patienten in der Interventionsgruppe und acht in der Kontrollgruppe erlitten ein Rezidiv. Nach Kaplan-Meier-Schätzung betrug die 1-Jahr RFS-Rate im Interventionsarm 97% und im Kontrollarm 89% (Log-Rank-Test, $p=0,11$). Krankheitsprogression trat nur bei drei Kontroll-Patienten auf.

In der Interventionsgruppe erfuhr 5/33 Patienten Medikament-be-

zogene uE. Am häufigsten waren das Miktionshäufigkeit und Hämaturie. Die uE traten bei allen Patienten lokal auf und wurden entweder als Grad 1 oder 2 klassifiziert. Im Zusammenhang mit der neoadjuvanten intravesikalen Mitomycin-C-Instillation wurden keine allergischen Reaktionen oder hämatologischen/biochemischen toxischen Effekte beobachtet.

Red. ◀

Lee H-W, Lee H-H, Park E-Y, et al. 2023. Clinical efficacy of neoadjuvant intravesical mitomycin-C therapy immediately before transurethral resection of bladder tumor in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: Preliminary results of a prospective, randomized phase II study. J Urol 209:131–139.

Lokal fortgeschrittener Urothelkrebs

Prognoseeinfluss auf die Eignung für adjuvante Immuntherapie

Sind postoperative pathologische Befunde bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC) oder Urothelkarzinom des oberen Harntrakts (UTUC) geeignet, um auf die Eignung für eine adjuvante Immuntherapie (adIT) schließen zu können? Diese Frage sollte anhand der onkologischen Ergebnisse einer großen Patientenkohorte bewertet werden.

• **Insgesamt 52% der Patienten waren für die adjuvante Immuntherapie geeignet.**

• **Die Studieneignung war maßgeblich mit einer ungünstigen Prognose assoziiert.**

• **LVI⁺ und pN⁺ könnten eine Schlüsselrolle bei der Auswahl von Kandidaten für die adjuvante Immuntherapie spielen.**

Anhand ihrer onkologischen Daten wurden 1.082 Patienten mit radikaler Zystektomie (n=597) oder Nephroureterektomie (n=485) retrospektiv unter Verwendung der Kriterien von Galsky D, et al. (J Clin Oncol 2011 29:2432) in zwei Gruppen eingestuft: pT3-4 oder pN⁺ ohne neoadjuvante Chemotherapie (NAC) und ypT2-4 oder pN⁺ mit NAC als nicht adIT-geeignet. Primärer Studienendpunkt war die Auswirkung der Studieneignung für adjuvante Immuntherapie auf das krankheitsfreie Überleben (DFS) und das Gesamtüberleben (OS). Sekundär interessierte die zusätzliche Auswirkung des Status der lymphovaskulären

Invasion (LVI) auf die klinischen Studienkriterien auf die Prognose und die Entwicklung eines Risikomodells.

Primärer Endpunkt

Zwischen der für adIT-geeigneten und nicht geeigneten Gruppe bestand unter den Patienten mit MIBC und UTUC ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des DFS und OS. Andererseits gab es keinen Unterschied des DFS ($p=0,142$) oder des OS ($p=0,228$) bei den Patienten mit MIBC in der adIT-geeigneten Gruppe. Viszerale Krankheitsfreiheit ($p=0,401$) und viszerales OS ($p=0,969$) waren in der Gruppe nicht für idAT geeigneter Patienten mit UTUC nicht signifikant unterschiedlich.

Sekundäre Ergebnisse

Sowohl bei den MIBC- als auch den UTUC-Patienten bestand ein deutlicher Effekt von LVI und pN⁺ auf das DFS und das OS. Bei den für eine adjuvante Immuntherapie geeigneten MIBC-Patienten waren 41% und 18% LVI⁺ oder pN⁺ bzw. LVI⁺ und pN⁺. Das DFS war bei Patienten mit LVI⁺ oder pN⁺ deutlich kürzer. Bei den als adIT-geeignet eingestuften Patienten mit HUTUC waren 44% und 7,8% LVI⁺ oder pN⁺ bzw. LVI⁺ und pN⁺. Bei Patienten mit LVI⁺ oder pN⁺ war das DFS deutlich verkürzt.

Red. ◀

Miura Y, Hatakeyama S, Tanaka T, et al. 2022. Prognostic impact of eligibility for adjuvant immunotherapy in locally advanced urothelial cancer. BJU Int Compass 3:146–153.

Muskelinvasiver Blasenkrebs (MIBC)

Wiederholte transurethrale Resektion eines MIBC vor radikaler Zystektomie hat prognostische aber keine therapeutische Bedeutung

Zur Diagnose von Blasenkrebs wird standardmäßig die transurethrale Resektion des Blasen Tumors (TURBT) durchgeführt, bei der Aussagen bezüglich Tumorart, -grad und -stadium erhalten werden. Während die TURBT bei nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs therapeutischen Zwecken dienen kann, ist die Rolle des Debulking mit wiederholter TURBT (ReTURBT) bei Patienten mit MIBC, die sich der radikalen Zystektomie (RC) unterziehen, weiterhin nicht geklärt. Der Einfluss einer wiederholten transurethralen Resektion des Blasen Tumors vor der RC auf onkologische Ergebnisse sollte in einer Kohorte an einem Krankenhaus der Schwerpunktversorgung bewertet werden.

In dem Review wurden Patienten mit der Diagnose eines MIBC berücksichtigt, die sich zwischen 2005 und 2017 aufgrund eines Urothelkarzinoms vom klinischen Stadium T2 der RC unterzogen hatten. Patienten mit und ohne wiederholte transurethrale Resektion des Blasen Tumors wurden anhand des Propensity-Scores 1:1 gematcht. Das Matching wurde nach Alter, Geschlecht, Erhalt einer neoadjuvanten Chemotherapie (NAC), präoperativer Hydronephrose, varianter Histologie, lymphovaskulärer Invasion oder einem Carcinoma in situ bei der Index-Resektion des Blasen Tumors durchgeführt.

Während des Studienzeitraums unterzogen sich insgesamt 657 Patienten mit cT2N0-MIBC der RC. Nach der ursprünglichen Diagnose des BCa betrug das mediane Follow-up 64,9 Monate. Einer Re-TURBT hatten sich 379 Patienten unterzogen. Dreihundertzweiundneunzig Patienten waren median 51 Monate nachverfolgt worden. Fünfundvierzig Prozent der Patienten erhielten eine NAC – mehrheitlich Cisplatinbasiert. Dreihundertsechzig Patienten (55%) hatten bei der RC einen MIBC. Bei den Patienten mit ReTURBT war das pathologische Stadium bei der ReTURBT in 39%-59% der Fälle niedriger als bei der RC oder entsprach dieser. Mehr als 60% der Patienten, die bei der ReTURBT

pT0 waren, hatten zum Zeitpunkt der RC einen Residualtumor. In 18% der Fälle lag eine extravasikale Ausbreitung vor. Die Propensity-Score gematchte Kohorte umfasste 548 Patienten; Je 50% in der ReTURBT-Gruppe und der Gruppe Patienten ohne ReTURBT.

Das Gesamtüberleben (OS) dauerte bei den Patienten mit und ohne ReTURBT ähnlich lange. Das galt für die gesamte Studienpopulation wie auch für die mit Propensity-Score gematchte Kohorte ($p=0,8$ bzw. $p=0,3$). Das mediane OS betrug 82,9 Monate in der ReTURBT-Gruppe vs. 74,9 Monate in der Gruppe ohne ReTURBT. Das rezidivfreie Überleben (RFS) war bei beiden Gruppen ebenfalls vergleichbar.

Von anhand der reTURBT-Pathologie stratifiziert hatten jene mit pT0-Tumor im Vergleich zu denen mit muskelinvasivem Re-

sidualtumor bessere RFS und OS wurden (Abb.). Das 5-Jahre-OS war bei denen ohne Residualtumor bei der reTURBT besser (pT0 69%) als bei denen residuellem MIBC (pT2 43%, $p=0,001$). Auch das 5-Jahre-RFS war für Patienten mit pT0 mit 79% vs. 53% für Patienten mit Residual-MIBC besser (pT2; $p < 0,001$).

Insgesamt 198 Patienten erhielten eine reTURBT ohne NAC. Blieben sie ohne Residualtumor, hatten sie verbesserte RFS und OS. In 181 Fällen wurde die ReTURBT mit NAC durchgeführt. Jene mit einem Tumor <pT2 (pT0 oder NMIBC) hatten durchweg günstigere RFS- und OS-Ergebnisse als diejenigen mit bei der ReTURBT fortbestehendem muskelinvasivem Tumor. Red. ◀

Bree KK, Kokorovic A, Westerman ME, et al. 2023. Repeat transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer prior to radical cystectomy is prognostic but not therapeutic. J Urol 209:140–149.

• Die wiederholte transurethrale Resektion des Blasen Tumors vor der radikalen Zystektomie war unabhängig vom Erhalt einer neoadjuvanten Chemotherapie nicht mit verbessertem Überleben assoziiert.

Kein Residualtumor bei der pathologischen Begutachtung von Blasen Tumor Proben der wiederholten transurethralen Resektion war von prognostischer Bedeutung und mit verlängertem Überleben assoziiert.

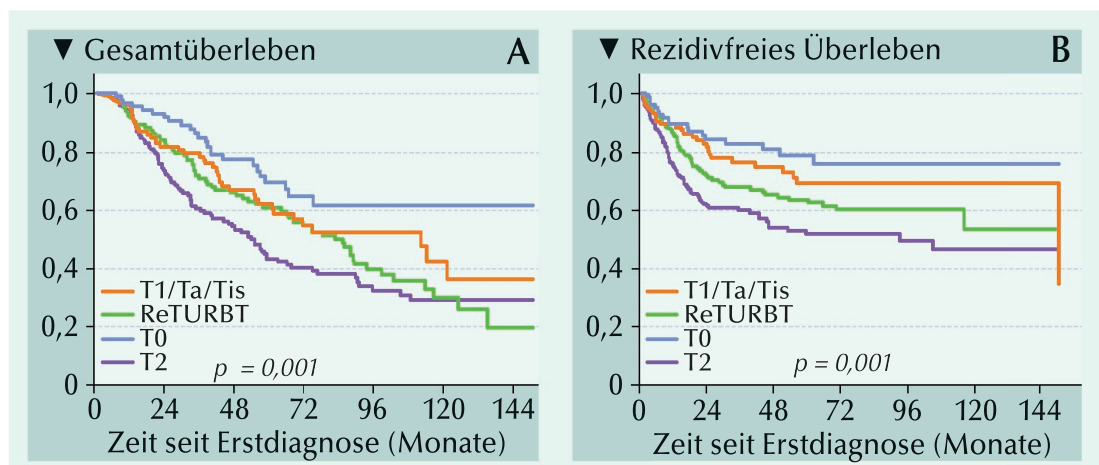


Abb. A, B: Kaplan-Meier Überlebenskurven für Gesamtüberleben (A) und rezidivfreies Überleben (B) stratifiziert nach wiederholter transurethraler Resektion des Blasen Tumors (ReTURBT) und Pathologie.

Fortgeschrittenes Urothelkarzinom Effektivität von Pembrolizumab bei histologischen Varianten nach Versagen einer Platin-basierten Chemotherapie

Bei Urothelkarzinomen mit histologischen Varianten (VUC; hier definiert als UC mit beliebiger varianter Histologie) handelt es sich um klinisch aggressive Tumore, bei denen die Effektivität von Pembrolizumab nicht hinreichend gut charakterisiert ist. Bei Patienten mit Blasenkrebs im fortgeschrittenen Stadium oder einem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts, die nach Versagen einer Platin-basierten Chemotherapie Pembrolizumab erhalten hatten, wurden die klinischen Ergebnisse bei Vorliegen eines VUC mit denen eines reinen Urothelkarzinoms (RUC) retrospektiv verglichen.

- Patienten mit fortgeschrittenem Blasenkrebs oder einem UC des oberen Harntrakts hatten bei Behandlung mit Pembrolizumab unabhängig vom Vorliegen eines VUC oder RUC ein vergleichbares Ansprechen und eine ähnliche Überlebensdauer.
- In der VUC-Gruppe war die Effektivität von Pembrolizumab bei UC-Patienten mit plattenepithelartiger Differenzierung höher als das Ansprechen bei Patienten mit RUC.

Daten von Patienten aus 6 Institutionen wurden retrospektiv ausgewertet. Diese Patienten hatten aufgrund von fortgeschrittenem Blasenkrebs oder einem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts nach dem Versagen einer platinbasierten Chemotherapie Pembrolizumab erhalten. Bei Patienten mit RUC und denen mit VUC wurden die objektive Ansprechrate (ORR), die Krankheitskontrollrate (DCR), das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) verglichen.

Patientencharakteristika

Von den 103 rekrutierten Patienten hatten 81 (78,6%) ein RUC und 22 (21,4%) ein VUC. Die häufigste histologisch variante Komponente war eine plattenepitheliale Differenzierung (13,6%), gefolgt von glandulärer Differenzierung (2,9%) und mikropapillärer Variante (2,9%). Zwischen den Gruppen bestand kein wesentlicher Unterschied bezüglich Alter,

Geschlecht, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS), primärer Lokalisation des Tumors, operativer Entfernung des Primärtumors, dem Metastasenort, oder der Anzahl von Bellmunt-Risikofaktoren. Vor der Behandlung mit Pembrolizumab hatten 63 (77,8%) Patienten eine Chemotherapie erhalten. In 18 (22,2%) Fällen von RUC und in 4 (18,2%) Fällen von VUC waren es zwei oder mehr Regime Chemotherapie.

Objektives Ansprechen

Die ORR war bei Patienten mit VUC signifikant höher als bei Patienten mit RUC (59,1% vs. 29,6%; $p=0,014$). Dagegen hatten beide Gruppen vergleichbare DCR (68,2% vs. 49,4%; $p=0,150$). Bei den Patienten mit VUC gab es 2 Komplettansprechen (CR), 11 partielle Ansprechen (PR), 2-mal stabile Krankheit (SD) und in 7 Fällen progressive Krankheit (PD).

Bei Patienten mit plattenepithelialer Differenzierung betrug die ORR und die DCR 57,1% bzw. 64,3%.

Für sie wurden 2 CR, 6 PR, eine SD und 5 PD registriert.

Die Anzahl Patienten mit PUC und VUC, die Pembrolizumab aufgrund von immunbezogenen unerwünschten Ereignissen abgebrochen hatten betrug 8 (9,9%) bzw. 3 (13,6%) ($p=0,698$). Weibliches Geschlecht, ein ECOG PS ≥ 1 , Lebermetastasen und eine Anzahl Bellmunt-Risikofaktoren ≥ 2 waren signifikant mit einer niedrigen ORR assoziiert.

Überlebensdaten

Die mediane Nachbeobachtungszeit in der Kohorte betrug 11,1 Monate (Interquartilbereich, 5,3–17,2). Innerhalb dieses Zeitraums hatten 79 (76,7%) Patienten das Stadium der Krankheitsprogression erreicht und 69 (58,3%) waren gestorben. Nach dem Versagen der Behandlung mit Pembrolizumab waren 23 (28,4%) Patienten mit RUC und 7 (31,8%) mit VUC mit einer anderen Chemotherapie behandelt worden.

Das mediane PFS betrug 5,0 Monate in der RUC- und 10,4 Monate der VUC-Gruppe ($p=0,222$; **Abb. A**). Die 1-Jahres-Überlebensrate hatte 56,0% bzw. 59,3% erreicht. Dagegen war die 2-Jahres-Überlebensrate mit 28,7% bzw. 19,4% deutlich niedriger (medianes OS, 13,5 vs. 23,8 Monate, $p=0,497$; **Abb. B**). Das PFS und das OS waren bei den Patienten mit plattenepithelialer Differenzierung in der VUC- und der RUC-Gruppe vergleichbar. *Red. ◀*

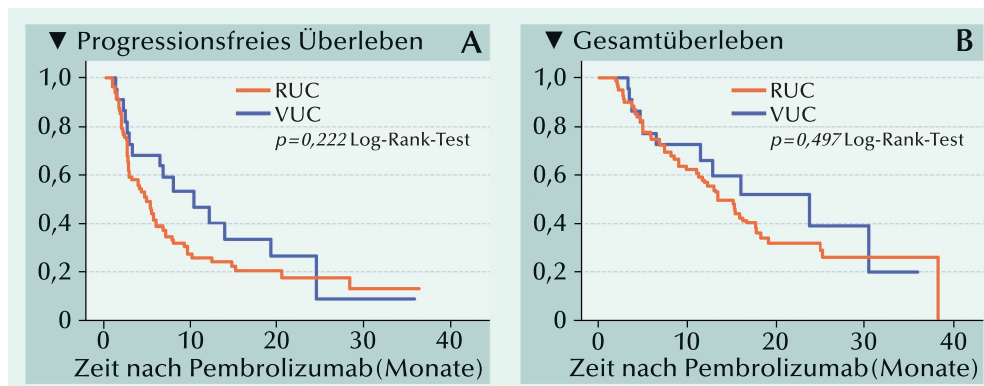


Abb.: Kaplan-Meier-Kurven für (A) krankheitsfreies Überleben und (B) Gesamtüberleben nach Beginn der Behandlung mit Pembrolizumab bei Patienten mit RUC oder VUC. RUC = reines Urothelkarzinom; VUC = Urothelkarzinom mit histologischen Varianten.

Minato A, Furubayashi N, Harada M, et al. 2022. Efficacy of pembrolizumab in patients with variant urothelial carcinoma: A multicenter retrospective study. Clin Genitourin Cancer 20: 499.e1–499.e8.

Kleinzelliges Blasenkarzinom

Langfristige Ergebnisse und genomische Analyse von Patienten nach neoadjuvanter Chemotherapie

Das kleinzellige Blasenkarzinom (SCCB) ist eine seltene Variante des Blasenkrebses mit schlechter Prognose. Die langfristigen Ergebnisse von Patienten mit nicht metastasiertem (M0) und metastasiertem (M1) SCCB, die mit neoadjuvanter Chemotherapie (NAC) behandelt worden waren, wurden ausgewertet und das pathologische Ansprechen mit genomischen Alterationen in Verbindung gesetzt.

Von allen Patienten, die am Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, zwischen 1990 und 2015 mit SCCB diagnostiziert worden waren, wurden die Krankengeschichte und Pathologie-Proben bewertet.

Pathologische Charakteristika

Von 199 identifizierten SCCB-Patienten hatte in 52 Fällen ein M1- und in 147 Fällen ein M0-Stadium vorgelegen. Die meisten Patienten (81%) hatten eine Kleinzelltumor-spezifische systemische Therapie erhalten (Platin-Etoposid oder Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin). Die M0-Patienten erhielten eher eine Cisplatin-basierte Chemotherapie als die M1-Patienten (70% vs. 51%, $p=0,028$).

Unter den M0-Patienten hatten sich 108 der radikalen Zystektomie (RC) unterzogen (71 Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie [NAC], 23 ohne NAC, 14 Fälle hatten eine adjuvante Chemotherapie). Bei 14 Patienten war mit Radiochemotherapie behandelt worden.

Einfluss der NAC bei nicht-metastasiertem SCCB

Bei Patienten, die eine NAC erhalten hatten, wurde eine pathologische Ansprechrate ($<ypT2pN0$) und pathologische Rate des Komplettansprechens ($pT0pN0$) von 48% bzw. 38% ermittelt.

Mit NAC behandelte Patienten hatten bessere Ergebnisse als ohne NAC zystektomierte Patienten (HR für krankheitsfreies Überleben (DFS): 0,50; $p=0,015$; HR für Gesamtüberleben (OS) 0,37; $p<0,001$). Das mediane Follow-up für NAC-behandelte Patienten hatte 7,2 Jahre mit einem medianen DFS und OS von 14,5 bzw.

14,5 Jahren betragen. Für nicht mit NAC behandelte Patienten waren es median 9,1 Jahre Follow-up mit einem medianen DFS und OS von 1,1 bzw. 1,2 Jahren.

Patienten mit NAC hatten eine pathologische Ansprech- ($<pT2pN0$) und eine pathologische Komplettansprech- ($pT0pN0$)-Rate von 48% bzw. 38%. Ihr medianes Follow-up betrug 7,2 Jahre und ihr medianes DFS und OS 5,6 bzw. 14,5 Jahre.

DFS und OS: NAC-Responder versus Non-Responder

Im Vergleich zu NAC-Non-Respondern hatten NAC-Responder ($<ypT2N0$) ein höheres medianes DFS (14,5 vs. 0,6 Jahre, HR: 0,24, $p<0,001$) und OS (14,5 vs. 2,5 Jahre, HR: 0,31, $p=0,002$) (Abb. A bzw. B). Die DFS-Raten für Responder und Non-Responder betrugen nach 5 Jahren 76% bzw. 27% und nach 10 Jahren 71% bzw. 23%.

Klinische Ergebnisse des metastasierten SCCB

Anders als beim kleinzelligen Lungenkarzinom kam eine Involvierung

des Zentralnervensystems in der aktuell analysierten großen SCCB-Kohorte selten vor. Für das M1-SCCB betrugen das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) und das mediane OS 6,9 bzw. 10,3 Monate.

Genomische Prädiktoren

Bei 47 NAC-Patienten wurde ein genomisches Profiling vorgenommen. Der Verlust der ERCC2-Funktion war bei Patienten mit pathologischem Komplettansprechen signifikant angereichert (bei 50% der pathologisch kompletten Responder vs. 15% der Non-Responder, $p=0,045$).

Von 12 Patienten mit ERCC2 Hotspot-Alterationen hatten sechs ein pathologisches Komplettansprechen, bei zweien wurde ein Downstaging auf $<ypT2N0$ vorgenommen und vier hatten einen muskelinvasiven Residualtumor.

Red. ◀

Teo MY, Guercio BJ, Arora A, et al. 2022. Long-term outcomes of local and metastatic small cell carcinoma of the urinary bladder and genomic analysis of patients treated with neoadjuvant chemotherapy. Clin Genitourin Cancer 20:431–441.

- Bei zwischen 1990 und 2015 behandelten Patienten mit SCCB hatten jene mit nicht metastasierter Krankheit nach einer neoadjuvanter Chemotherapie langfristige Überlebensergebnisse mit einer 5-Jahresrate für krankheitsfreies Überleben von 50%.

- Patienten mit Metastasen hatten schlechte Überlebensergebnisse: Das mediane Gesamtüberleben betrug 10,3 Monate.

- Pathologisches Downstaging nach einer NAC war mit verbessertem Überleben assoziiert.

- ERCC2-Mutationen verliehen die erhöhte Wahrscheinlichkeit für pathologisches Ansprechen.

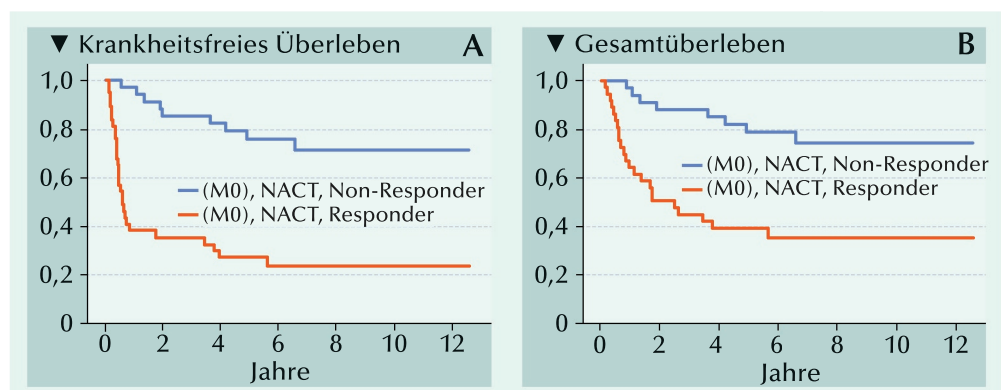


Abb.: (A) Krankheitsfreies Überleben bei nicht metastasiertem kleinzelligen Blasenkarzinom (SCCB) bezogen auf das pathologische Ansprechen ($<ypT2pN0$) auf eine neoadjuvante Chemotherapie. (B) Gesamtüberleben bei nicht metastasiertem SCCB bezogen auf das pathologische Ansprechen ($<ypT2pN0$) auf eine neoadjuvante Chemotherapie.

Anzeige

Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC) ²²³Ra für Patienten mit asymptomatischen Knochenmetastasen und Progress nach Abirateronacetat oder Enzalutamid

In der Phase-2a-Studie EXCAAPE wurden Effektivität und Sicherheit von Radium-223 bei mCRPC-Patienten bewertet, die nach Abirateronacetat oder Enzalutamid in der Erstlinie in den Progress gekommen waren.

In der Studie wurden mCRPC-Patienten (n=52) mit asymptomatischen Knochenmetastasen, die unter neuer Hormontherapie einen Progress erlitten hatten, mit bis zu sechs Dosen von ²²³Ra (55 kBq/kg Körpergewicht/Monat) bestrahlt. Primärer Endpunkt war das radiographische progressionsfreie Überleben (rPFS). Sekundäre Endpunkte waren das rPFS auf Basis der AR-V7-Expression in zirkulierenden Tumorzellen (CTC), das Gesamtüberleben (OS) und die Sicherheit.

rPFS und OS

Nach einem medianen Follow-up von 6,6 Monaten betrug das mediane rPFS 5,5 Monate ($p=0,025$).

Bei 31 Patienten (59,6%) waren die Krankheitsprogression oder Tod eingetreten. Das mediane rPFS der Patienten mit AR-V7-negativen CTC war länger als das der Patienten mit AR-V7-positiven CTC (5,5 vs. 2,2 Monate; $p=0,398$).

Zum Daten-Cutoff waren 14 Patienten (26,9%) gestorben. Das mediane OS betrug 14,8 Monate. Subgruppenanalysen ergaben für Patienten ohne AR-V7-Expression ein signifikant längeres OS als für Patienten mit AR-V7-Expression (14,8 Monate versus 3,5 Monate; $p<0,01$).

Ein bestätigtes PSA-Ansprechen von 30% oder 50% Reduktion des Serum-PSA-Spiegels wurde bei fünf bzw. vier Patienten festgestellt.

Sicherheit

Zwei Patienten brachen die Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse (uE) ab. Insgesamt 46 Patienten (88,5%) berichteten uE. Am häufigsten kamen Asthenie (26,9%) und Arthralgie (25,0%) vor. Anämie und Thrombozytopenie waren die häufigsten uE der Grade 3/4 (5,8% bzw. 11,5%), möglicherweise behandlungsbezogene uE. Schwerwiegende uE wurden bei 11 Patienten (21,2%) registriert – zumeist Anämie (5,8%).

Red. ◀

Carles J, Alonso-Gordoa T, Mellado B, et al. 2022. Radium-223 for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with asymptomatic bone metastases progressing on first-line abiraterone acetate or enzalutamide: A single-arm phase II trial. Eur J Cancer 173:317–326.

• ²²³Ra erwies sich für mCRPC-Patienten mit asymptomatischen Knochenmetastasen nach Progress auf neue Hormontherapien als angemessene Behandlungsoption mit annehmbarem Sicherheitsprofil.

Lokalisierte Prostatakrebs

Stereotaktische Bestrahlung nach radikaler Prostatektomie

Die stereotaktische Strahlentherapie (SBRT) ist eine gut untersuchte und geeignete definitive Behandlungsoption. Dennoch sind Daten über deren Anwendung im Post-Prostatektomie-Rahmen sehr begrenzt. Aktuell sollten vom Arzt eingestufte urogenitale (GU) und gastrointestinale (GI) Toxizitäten und vom Patienten berichtete Ergebnisse einer kurzfristigen Post-Prostatektomie-SBRT bewertet werden.

In die einarmige Open-label-Studie SCIMITAR der Phase 2 wurden 100 Patienten mit einem postoperativen PSA >0,03 ng/ml oder ungünstigen pathologischen Merkmalen aufgenommen. Koprimäre Endpunkte waren das 4-Jahre biochemische rezidivfreie Überleben, vom Arzt eingestufte akute und späte GU- und GI-Toxizitäten sowie die vom Patienten berichtete Lebensqualität (QoL). Die Patienten erhielten eine über Computertomographie (CTgRT; n=69) oder mittels Magnetresonanztomographie-geleitete (MRgRT; n=31) SBRT (30–34 Gy/5 Fraktionen) zum Prostata-Bett ± Bett-Boost ± Beckenlymphknoten.

Vom Arzt eingestufte toxische Effekte

Die akute und späte Grad 2 GU-Toxizität waren jeweils 9%, während die akute und späte Grad 2 GI-Toxizität 5% bzw. 0% waren. Drei Patienten hatten Grad-3-Toxizität (n=1 GU, n=2 GI). Kein Patient mit MRgRT hatte eine Grad-3-GU- oder GI-Toxizität Grad ≥2. Im Vergleich mit CTgRT war MRgRT mit einer um 30,5% verminderten akuten GI-Toxizität jeden Grades assoziiert ($p=0,006$).

Vom Patienten berichtete Ergebnisse und QoL

Ein statistisch signifikanter Rückgang des Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC-26) Darmdomäne-

Scores wurde einen Monat (im Mittel, -8,6; $p<0,0001$), 3 Monate (im Mittel, -2,6; $p=0,02$) und 6 Monate (im Mittel, -4,6; $p=0,04$) beobachtet. Doch der Anteil Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung verbesserte sich von Monat 1 bis zum Monat 6, mit einer klinisch relevanten Verschlechterung, die sich bei Männern mit MRgRT früher behob. Die EPIC-26 Sexualdomäne-Scores waren mit der Zeit bei Patienten ohne ADT unverändert.

Red. ◀

Ma TM, Ballas LK, Wilhalme H, et al. 2023. Quality-of-life outcomes and toxicity profile among patients with localized prostate cancer after radical prostatectomy treated with stereotactic body radiation: The SCIMITAR multicenter phase 2 trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 115:142-152.

• Sowohl nach der Einstufung des Arztes als auch nach Patienten-Berichten wurde die Post-Prostatektomie-SBRT innerhalb der ersten 6 Monate gut vertragen.

• Im Vergleich zur CT-geleiteten Bestrahlung war die MRT-geleitete Bestrahlung mit signifikant geringerer GI-Toxizität und besserer darmbezogener QoL assoziiert.

Lokalisierter Prostatakrebs

Präoperativ zirkulierende 11-oxigenierte Androgene mit metastasenfremem Überleben assoziiert

• Bei Männern mit lokalisiertem PCa, die sich der radikalen Prostatektomie unterziehen, sind die Spiegel präoperativ zirkulierender 11-oxigenierter Androgene mit dem metastasenfremem Überleben assoziiert.

• Der Zusammenhang wird bei Behandlung mit 5 α -Reduktase-Inhibitoren negativ beeinflusst.

Adrenale 11-oxigenierte Androgene (11oxyA) könnten aufgrund ihrer Häufigkeit und ihrem androgenen Potenzial bei Männern mit Prostatakrebs die Krankheitsprogression fördern. Es wurde hypothesiert, dass präoperativ gewisse 11-oxoA-Spiegel in der Zirkulation die klinischen Ergebnisse bei Männern mit neu diagnostiziertem lokalisiertem Prostatakrebs beeinflussen könnten.

In der prospektiven Kohorte wurde bei 1.793 behandlungsnaiven und 155 vor der radikalen Prostatektomie mit 5 α -Reduktase-Inhibitoren (5-ARI) behandelten PCa-Patienten 11-oxoA im Blut analysiert und deren Spiegel im Verhältnis zu Prognosefaktoren, krankheitsfreiem Überleben (DFS) und metastasenfrees Überleben (MFS) bewertet. Hauptziel war es, die Assoziation zwischen präoperativen 11-oxoA-Spiegeln und der PCa-Progression anhand von

DFS und MFS mittels multivariabler Cox-Analysen zu bestimmen.

Zirkulierende 11-oxigenierte Androgene bei lokalisiertem PCa

Im präoperativen Plasma der 1.948 Männer wurden sieben freie 11-oxoA analysiert. Das vorherrschende 11-oxoA in der Zirkulation (65% aller entdeckten 11-oxigenierten C19-Steroide) war das adrenale Vorläufermolekül 11OHA4. Die Metabolite 11OHA4 und 11KAST waren weniger häufig als die potenten Androgene

11OHT und 11KT. Die anteilmäßige Verteilung der 11-oxoA bei den 5-ARI-Patienten war vergleichbar. Bei Patienten unter 5-ARI-Behandlung wurde aber eine erhebliche Anhäufung von 11-oxoA-Präkursoren und bioaktiven Androgenen bei verminderten Metabolit-Spiegeln beobachtet ($p < 0,001$).

Beziehung zwischen 11-oxoA und Prognosefaktoren

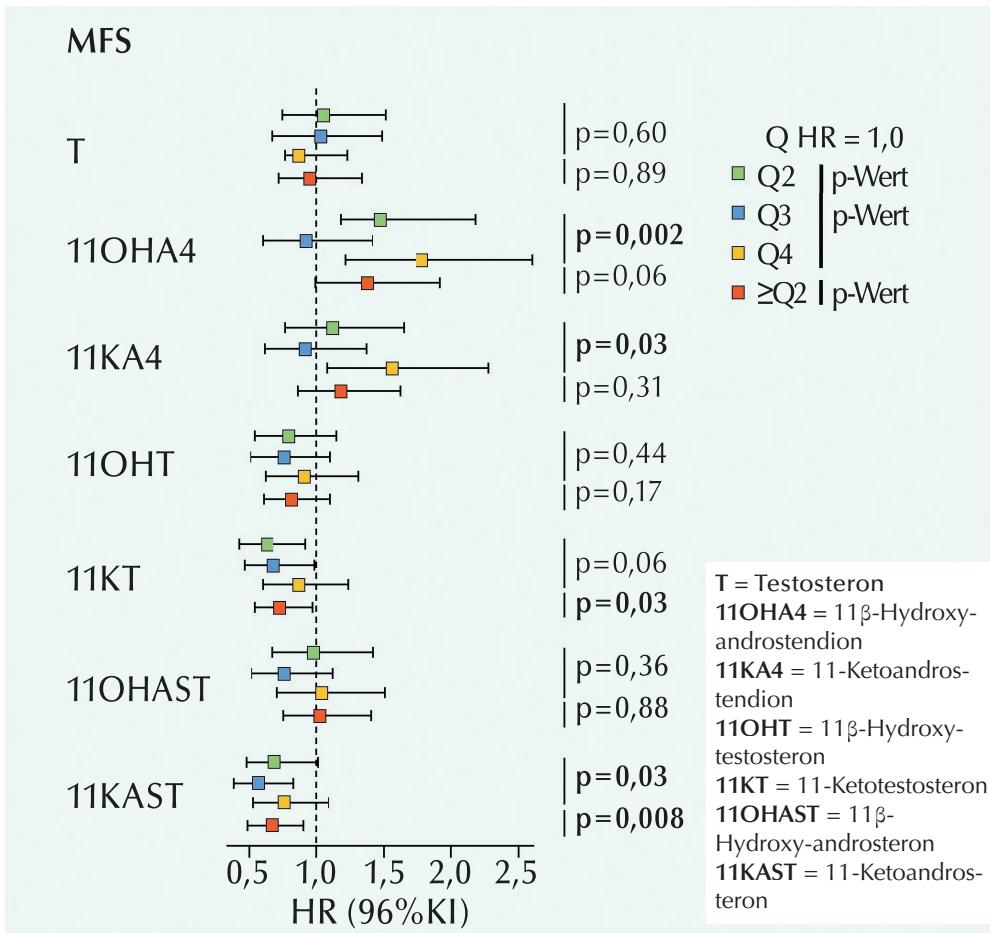
Bei Patienten mit pN1-Tumor waren die Spiegel von 11KT im Vergleich zu pN0/pNx-Patienten um 14% erhöht ($p = 0,03$). Im Bezug zum pT-Staging war keine signifikante Assoziation ersichtlich.

Der 11OHT-Spiegel war bei Patienten mit einem PSA >20 ng/ml um nahezu 20% höher als bei Patienten mit einem niedrigeren PSA ($p = 0,03$). Bei den mit 5-ARI behandelten Patienten war das nicht ersichtlich.

Beziehung zwischen Steroiden und klinischen Ergebnissen

In multivariablen Analysen mit den Steroiden als Quartil (Q) waren 11OHA4 und 11KA4 mit MFS ($p = 0,002$ bzw. $p = 0,03$; Abb.) und 11KA4 mit DFS ($p = 0,03$) assoziiert. Der Metabolit 11KAST stand mit besserem MFS in Beziehung ($p = 0,028$). Im Vergleich zu Männern in der untersten Q (Q1), hatten die in den obersten Q ($\geq Q2$) für 11OHA4 ein erhöhtes Risiko für ein kürzeres MFS (HR=1,37, Q2/Q1, $p = 0,06$). Spiegel von 11KT und seinem Metaboliten 11KAST waren dagegen mit signifikant besserem MFS assoziiert. Red. ◀

Dahmani C, Caron P, Simonyan D, et al. 2023. Preoperative circulating 11-oxygenated androgens are associated with metastasis-free survival in localized prostate cancer. J Urol 209:337–346.



Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs (mCRPC)

Sicherheit und Effektivität von Avelumab plus Carboplatin

Bei nicht ausgewählten mCRPC-Patienten war mit einzelnen PD-1/PD-L1-Inhibitoren nur begrenzte Wirksamkeit erzielt worden. Der Nachweis eines Überlebensbenefits mit Sipuleucel-T und Ipilimumab, ist eine Rationale für weitere Kombinationen, um zu versuchen, die Immunogenität im mCRPC zu erhöhen.

In der offenen Phase-Ib-Studie mit mCRPC-Patienten war Sicherheit primärer Endpunkt. Die Teilnehmer erhielten 2 Zyklen Carboplatin alle 3 Wochen, gefolgt von 2 Zyklen mit Avelumab 10 mg/kg kombiniert mit Carboplatin alle 3 Wochen, und dann für 2 Jahre als Erhaltung 2-wöchentlich Avelumab. Bei drei Patienten lag eine somatische DNA-Schadensreparatur (DDR)-Alteration vor (je eine *BRCA2*, *ATM* und *FANC*).

Die mediane Behandlungsdauer betrug 8,8 Monate (1,4–20,9). Hauptsächlicher Grund für einen Behandlungsabbruch war die Krankheitsprogression.

In der fortgeschrittenen Patientenpopulation (Progression auf zumindest einem Taxan und einem

Androgenrezeptor-Inhibitor) mit signifikantem Volumen der Knochenmetastasen und wahrscheinlicher Knochenmarkinfiltration kann das Sicherheitsprofil mit 73% behandlungsbezogenen unerwünschten Ereignissen (uE) der Grade 3–4 als vertretbar gelten. Die Toxizität war nicht größer als sie mit den Einzelmedikamenten bekannt ist. Nur ein Patient mit G4-Thrombozytopenie und G2-Urosepsis beendete die Studientherapie dauerhaft und es gab keine toxisch bedingten Tode. Die meisten therapiebedingten uE der Grade 3–4 waren hämatologische Toxizität (Anämie 61,5%, Thrombozytopenie 53,8%, Neutropenie 26,9%) und standen in Zusammenhang mit Carboplatin.

Von den 26 Patienten erreichten zwei eine PSA-Ansprechrage $\geq 50\%$. Unter den Patienten mit messbarer Krankheit betrug die objektive Ansprechrage 17,6% mit zwei partiellen (eine *BRCA2*- und eine *ATM*-Alteration) und einer Komplettremission. Als mediane Ansprechdauer wurden sechs Monate bestimmt. Die median radiographische Progressionsfreiheit betrug 6,6 Monate.

Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug 10,6 Monate (21 und 9,3 Monate für PD-L1-positive bzw. negative Patienten). Red. ◀

Rodriguez-Vida A, Maroto P, Font A, et al. 2023. Safety and efficacy of avelumab plus carboplatin in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in an open-label phase Ib study. *Br J Cancer* 128:21–29.

- Die Kombination aus Avelumab plus Carboplatin hatte ein vertretbares Sicherheitsprofil und war angesichts der intensiv vorbehandelten Population mit einer Verlängerung des OS assoziiert.

Niedrigrisiko-Prostatakarzinom

Pathologische Effekte von Apalutamid

Aktive Überwachung (AS; Active Surveillance) hat sich für Männer mit Niedrigrisiko-Prostatakrebs, die eine lokale Therapie vermeiden wollen, als sichere und effektive Strategie erwiesen. Allerdings, gehen zahlreiche Patienten unter AS zu aktiver Behandlung über (z.B. Prostatektomie oder Bestrahlung). Es wurde davon ausgegangen, dass Apalutamid die AS-Schwundquote reduzieren könne.

In der offenen, einarmigen Phase-II-Studie wurden 90 Tage einer Behandlung mit oralem Apalutamid 240 mg täglich bei Männern mit Niedrigrisiko- bis Intermediärrisiko Prostatakrebs unter AS getestet. Primäres Ziel war es, den Anteil Patienten mit einer negativen Biopsie unmittelbar nach der Behandlung zu ermitteln.

Bei der Aufnahme in die Studie waren die teilnehmenden Männer mediane bereits 10,4 Monate unter AS. Bei 13/23 Männern lagen zuvor zwei positive Biopsien unter AS vor. Bei einem Patienten war es nur eine (5/6 frühere Biopsien waren positiv). Alle Teilnehmer absolvierten den 90-tägigen Behand-

lungsverlauf, und 22 unterzogen sich danach der Biopsie. Dabei hatten 13 von 22 bewertbaren Patienten (59%; $p < 0,001$) keinen Nachweis eines Residualtumors bei (d.h. am Tag 91). Einundzwanzig Teilnehmer unterzogen sich der Biopsie am Tag 365 und 19 am Tag 730. Sieben von 21 (33%) Patienten hatten bei der Biopsie am Tag 365 keinen Nachweis eines Residualtumors. In vier von 19 (21%) Fällen war die Biopsie am Tag 730 negativ. Die mediane Zeit bis zur ersten positiven Biopsie betrug 364 Tage.

Am Tag 91 hatten alle Patienten unter Apalutamid einen $>50\%$ PSA-Abfall und 15 (65%) hatten einen 90%-igen PSA-Abfall. Nach medi-

an 753 Tagen Follow-up unterzogen sich fünf Patienten einer definitiven lokalen Therapie.

Apalutamid wurde gut vertragen und unerwünschte Ereignisse stimmten allgemein mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Apalutamid überein. Ein Patient hatte Hypertonie Grad 3 und ein anderer einen Hautausschlag Grad 3.

Der Decipher Risiko-Klassifizierer ermittelte eine größere Anzahl negativer Posttherapie-Biopsien bei denen mit höheren genetischen Risikoscore zu Baseline ($p = 0,01$). Red. ◀

Schweizer MT, True L, Gulati R, et al. 2023. Pathological effects of apalutamide in lower-risk prostate cancer: Results from a phase II clinical trial. *J Urol* 209:354–363.

- Die Rate an negativen Rebiopsien nach 90 Tagen Apalutamid-Behandlung war bei Männern mit Prostatakrebs unter Active Surveillance hoch.

- Apalutamid war sicher, wurde gut vertragen und beeinflusste die Lebensqualität nur minimal.

- Der Effekt von Apalutamid bei Männern unter Active Surveillance sollte in randomisierten Studien bewertet werden.

Prostatakrebs

Nutzen der PSA-Dichte bei Patienten mit PI-RADS-3-Läsionen

Mit Kernresonanztomografie (MRT) der Prostata entdeckte PI-RADS-3-Läsionen sind für die Prostatakrebs (PCa)-Diagnose nur wenig geeignet. Inwieweit die PSA-Dichte (PSAd) zur Risikostratifizierung von PI-RADS-3-Läsionen befähigt ist, wurde bei Patienten bewertet, die sich in dem multiinstitutionellen Pennsylvania Urologie-Regionalkollektiv (PURC) einer Prostatabiopsie unterzogen hatten.

• Bei nicht biopsierten Männern ist alleine das Vorliegen von PI-RADS-3-Läsionen weiterhin unklar, um festzulegen, bei wem eine Prostatabiopsie gerechtfertigt ist.

• Doch mit der PSA-Dichte kombiniert, kann der negativ prädiktive Wert von solitären PI-RADS-3-Läsionen 86% erreichen.

In die retrospektive Analyse wurden alle Patienten in der PURC-Datenbank einbezogen, die bei der MRI der Prostata nur PI-RADS-3-Läsionen hatten. Klinisch signifikanter PCa (csPCa) war als Grad-Gruppe ≥ 2 (GG2) definiert. Primär interessierte die Entdeckung von csPCa anhand einer Prostatabiopsie mit Stratifizierung durch die PSAd. Sekundär sollten mit csPCa und PSAd assoziierte Faktoren identifiziert werden.

Insgesamt 349 Männer in der PURC-Datenbank erfüllten das Kriterium einer alleinigen PI-RADS-3-Läsion auf dem MRT vor der Biopsie. Die Prostatabiopsie ergab 217 (62,2%) Fälle ohne detektierbaren

Krebs, 70 (20,1%) csPCa-Fälle und 62 (17,8%) Mal nur GG1. Bei Patienten mit einer PSAd $>0,3$ ng/ml/cc hatten 12/30 (40,0%) ein csPCa und bei 46,7% wurde kein Krebs entdeckt, während bei Männern mit niedriger PSAd $<0,15$ ng/ml/cc nur 31/228 (13%) ein csPCa hatten und bei 153/228 (67,1%) wurde kein Krebs entdeckt.

Sowohl in univariabler als auch in multivariabler Analyse bestätigte sich Zunahme der Detektion sowohl von csPCa als auch GG1-PCa mit ansteigender PSAd. Auch positive digitale rektale Untersuchung und das Prostatavolumen zeigten eine signifikante Korrelation mit erhöhter csPCa-Detektion.

Mit ansteigender PSAd, nahm der Anteil csPCa bei Patienten mit PI-RADS-3-Läsion zu. Bei den Patienten mit hoher PSAd war es ein Prozentsatz von 40%, während diejenigen mit einer intermediären PSAd in 30% der Fälle ein csPCa hatten. Bei Patienten mit anhand der Prostatabiopsie detektiertem PCa, nahm die Rate der csPCa mit steigender PSAd signifikant zu. In der hohen PSAd-Gruppe hatten 75% der Männer csPCa, vs. 41% Männer mit csPCa in der niedrigen PSAd-Gruppe.

Red. ◀

Drevik J, Dalimov Z, Uzzo R, et al. 2022. Clinical-Prostate cancer Utility of PSA density in patients with PI-RADS 3 lesions across a large multi-institutional collaborative. Urol Oncol 40 490.e1–490.e6.

Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC)

Niedrige Frakturaten unter Radium-223, Abirateron oder Enzalutamid bei gleichzeitiger Einnahme von Wirkstoffen für die Knochengesundheit

Eine erhöhte Frakturrate und kein Überlebensvorteil bei mCRPC-Patienten unter Radium-223 plus Abirateron führte zu regulatorischen Beschränkungen der Kombinationstherapie in der Phase-3-Studie ERA223. Allerdings hatten weniger als die Hälfte der Studienpatienten BHA (bone health agents) erhalten. Zur Bewertung der Frakturaten bei Behandlung von mCRPC-Patienten mit Ra-223, Abirateron/Enzalutamid zusammen mit BHA dienten Daten aus elektronischen Gesundheitsakten.

• Die Real-World-Analyse zeigt eine niedrige Frakturrate bei mCRPC-Patienten, die mit Ra-223, Abirateron/Enzalutamid behandelt werden, wenn sie gleichzeitig Substanzen für die Knochengesundheit erhalten.

Es wurden 177 Patienten (medianes Alter 73 Jahre) identifiziert, die sowohl Ra-223 als auch Abirateron (ABI) oder Enzalutamid (ENZA) erhalten hatten.

Bei 164 Patienten waren BHA (Denosumab und/oder Zoledronsäure) vor, während oder nach der simultanen Therapie verabreicht worden. In 159 Fällen erhielten sie BHA vor und/oder zusammen mit Ra-223. Elf Patienten zogen sich nach Erhalt von Ra-223 eine radiographisch bestätigte Fraktur zu – eine Rate post-Ra-223 neu aufgetretener Frakturen von insgesamt 6,2%. Von den Patienten

mit BHA-Anwendung vor und/oder zusammen mit Ra-223 hatten neun Patienten eine belegte Fraktur – eine Frakturrate von 5,7% (9/159).

Einhunderteins Patienten erhielten BHA vor oder zusammen mit Ra-223 plus ABI/ENZA. In dieser Subgruppe waren sieben Frakturen aufgetreten. Von allen mit BHA behandelten Patienten kam es in 16 Fällen zu dokumentierter Kieferosteonekrose (ONJ). Die Gesamt-ONJ-Rate betrug damit 9,7% (16/164).

Eine Subgruppe Patienten erhielt den selektiven Androgenrezeptor-Antagonisten ENZA zusammen mit Ra-223. Die Frakturrate für Patienten

unter Ra-223 plus ENZA mit vorausgegangenem und/oder gleichzeitigen BHA war mit 6,1% (2/33) gering.

Patienten mit BHA vor und/oder während der Behandlung mit Ra-223 plus entweder ABI und/oder ENZA hatten eine Frakturrate von 6,9% (7/101). Keine Frakturen gab es bei 14 Patienten, die unter der Ra-223-Therapie nicht gleichzeitig ABI und ENZA erhielten – aber zuvor und/oder zugleich BHA.

Red. ◀

Trieu T, Chang M, Rojas V, et al. 2022. Lower fracture rates in patients treated with radium-223, abiraterone or enzalutamide, when given concurrently with bone health agents: A real-world analysis. Clin Genitourin Cancer 20:399–403.

Nichtinvasive Detektion von neuroendokrinem Prostatakrebs durch die „tissue-informed“ Analyse der cfDNA-Methylierung

Neuroendokriner Prostatakrebs (NEPC) ist ein gegenüber Androgenrezeptor-Signalweginhibitoren resistenter Phänotyp, der aus einem metastasierten kastrationsresistenten Adenokarzinom der Prostata (CR-PRAD) hervorgehen kann. Sein Nachweis ist klinisch zwar höchst bedeutsam, indes in der Praxis ist die Detektion von NEPC ein herausforderndes Unterfangen. Aktuell wird eine neue „tissue-informed“ epigenetische Methode zur nicht-invasiven Detektion eines NEPC vorgestellt.

Zunächst führten die Untersucher an einem Testsatz NEPC- und PRAD-Tumore eine Immunpräzipitation methylierter DNA mit anschließender Hochdurchsatz-Sequenzierung (MeDIP-seq) durch. Damit identifizierten sie bei NEPC und CR-PRAD differenziell methylierte Regionen (DMR) und schufen ein Prädiktionsmodell für das Vorliegen von NEPC (NEPC-Risiko-Score). Anschließend wurde die MeDIP-seq auf zellfreie DNA (cfDNA) von zwei unabhängigen Kohorten Männer mit NEPC oder CR-PRAD angewendet. Dabei wurde die Genauigkeit bestimmt, mit der das Modell das Vorliegen eines NEPC voraussagt.

Durchführung der „tissue-informed“ Analyse

Bei Männern mit einem therapieinduzierten neuroendokrinen Prostatakarzinom liegt daneben zumeist noch ein PRAD vor. Das erschwert es, die NEPC-spezifischen DMR direkt in der cfDNA zu identifizieren. Zur Bewältigung dieser Herausforderung wurde die neue „tissue-informed“ Strategie zur Analyse von cfMeDIP-seq-Daten entwickelt. Diese Methode ist patientenspezifisch und bedingt das Vorliegen einer zusammengehörenden Tumorprobe zur Bildung eines individuellen Gen-Panels zur Identifikation der ctDNA im Patienten. Auf dieser Grundlage identifizierten die Forscher anhand eines Training-Sets von NEPC und PRAD-Tumoren methylierte Regionen, die sich zwischen NEPC und PRAD unterschieden und entwickelten daraus einen Klassifikator zur Vorhersage des Vorhandenseins von NEPC

(NEPC-Risiko-Score).

cfDNA-Schulungskohorte

In 48 (86%) aus 57 cfDNA-Proben ließ sich Tumor-DNA von 9 (82%) NEPC-Patienten und von 39 (87%) CR-PRAD-Patienten gewinnen. Diese Männer bildeten die Schulungskohorte. Die NEPC-Risikowerte waren bei Männern mit NEPC signifikant höher als bei denen mit CRPC ($p=4,3 \times 10^{-7}$) und unterschieden zwischen NEPC und CRPC mit hoher Genauigkeit der AUROC [area under receiver operating characteristic] 0,96. Der optimale NEPC-Risiko-Score-Grenzwert zeigte 100% Sensitivität und 90% Spezifität für den Nachweis von NEPC.

Validierung anhand einer unabhängigen cfDNA-Kohorte

Die unabhängige Validierungskohorte aus mehreren Instituten beinhalten cfDNA von 53 Männern mit 12 NEPC und 41 CR-PRAD. Vergleichbar der Schulungskohorte, zeigten

die NEPC-Proben in the cfDNA-Validierungskohorte signifikant höhere NEPC-Methylierungswertes und niedrigere PRAD-Methylierungswerte als die Proben von Männern mit CR-PRAD (Abb. A, B). Bei Männern mit NEPC war der NEPC-Risiko-Score signifikant höher als bei Männern mit CRPC ($p=7,5 \times 10^{-12}$) und unterschied perfekt zwischen NEPC und CR-PRAD (Abb. C).

In der cfDNA-Validierungskohorte stand ein hoher NEPC-Risiko-Score mit einem signifikant kürzeren OS ab der dem Vorliegen eines metastasierten Prostatakrebses im Zusammenhang als ein niedriger NEPC-Risiko-Score (Hazard Ratio [HR]=4,3, $p=3,2 \times 10^{-4}$) (Abb. D). Für letztere resultierte ein um 32 Monate längeres medianes Gesamtüberleben (46 Monate vs. 14 Monate). Red. ◀

Berchuck JE, Baca SC, McClure HM, et al. 2022. Detecting neuroendocrine prostate cancer through tissue-informed cell-free DNA methylation analysis. Clin Cancer Res 01;28:928–938.

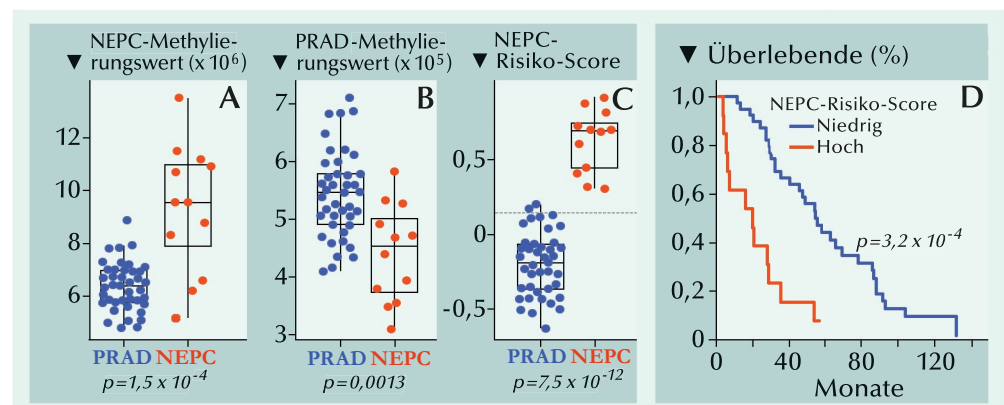


Abb. A–D: Einstufung von NEPC- und PRAD-Proben in der cfDNA-Validierungskohorte. (A) NEPC-Methylierungswerte, (B) PRAD-Methylierungswerte und (C) NEPC-Risiko-Scores in cfDNA-Proben von Männern in der Validierungskohorte mit NEPC oder PRAD. Der in der unabhängigen cfDNA-Schulungskohorte festgelegte optimale Cutoff des NEPC-Risiko-Scores ist durch die gestrichelte graue Linie gekennzeichnet. (D) Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens seit dem Beginn der metastasierten Krankheit bei Männern mit hohem (>0,15) versus niedrigem (≤0,15) NEPC-Risiko-Score im Verhältnis zum Cutoff aus der Schulungskohorte.

Hodenfunktion männlicher Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (mNZK) unter Sunitinib-Behandlung

Monotherapien mit Tyrosinkinase-Inhibitoren werden bei Patienten mit mNZK vielfach noch als Erstlinienbehandlung angewendet. Von diesen Substanzen ist bekannt, dass sie Funktionsstörung von endokrinen Drüsen verursachen können. In der Studie mit zwei Patientenkohorten wurde die Hodenfunktion bei mit Sunitinib behandelten männlichen mNZK-Patienten bewertet.

• Bei langfristig mit Sunitinib behandelten männlichen Patienten mit mNZK wurde eine erhöhte Hypogonadismus-Prävalenz festgestellt.

• Eine TRT stand mit erheblichen Verbesserungen der Lebensqualität im Zusammenhang.

• Diese Ergebnisse bestätigen ähnliche Beobachtungen und ermutigen zur Beurteilung der Hodenfunktion bei männlichen Patienten mit mNZK unter Sunitinib-Behandlung.

In der Studie wurden eine Querschnittskohorte vorbehandelter (>6 months) Patienten und eine Kohorte behandlungsnaiver Patienten prospektiv nachverfolgt. Alle Patienten wurden auf Hypogonadismus gescreent und erhielten beim Studieneintritt und nach sechsmoatiger Therapie einen Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G)-Fragebogen. Kandidaten für eine Testosteronausgleichstherapie (TRT) erhielten einen FACT-G-Fragebogen zu Baseline und nach drei Monaten der Supplementierung.

Hypogonadismus-Prävalenz

An der Querschnittsphase und der prospektiven Phase waren 17 bzw. 13 Patienten beteiligt. Die Hypogonadismus-Prävalenz in der Gesamtpopulation betrug zu Baseline 27,3% und erreichte nach neun Monaten 68,4%.

Hypogonadismus-Prävalenz unter Sunitinib-Behandlung

Von den 13 Männern aus der prospektiven Kohorte, unterzogen sich 12 zwischen 6 Wochen und 6 Monaten nach dem Beginn mit Sunitinib der Beurteilung ihrer Hodenfunktion: Bei fünf Patienten lag Hypogonadismus vor. Vier von ihnen waren normogonadotrop und einer subklinisch hypogonadotrop. Sieben Männer derselben Kohorte wurden zwischen 6 und 9 Monate nach Beginn der Behandlung hormonell evaluiert: Drei Männern waren offensichtlich hypogonadal; zwei von ihnen normogonadotrop und einer subklinisch hypogonadotrop. Letztlich wurde bei 19 Männern aus beiden Kohorten ≥ 9 Monate nach dem Beginn der Sunitinib-Behandlung eine Bewertung der Hodenfunktion durchgeführt; 13 waren hypogonadal: zwei hatten primären Hypogonadismus, einer einen sekundären Hypogonadismus, sieben waren normogona-

dotrop und drei subklinisch hypogonadotrop.

TRT und Lebensqualität

Der mittels FACT-G-Fragebogen ermittelte QoL-Score verschlechterte sich während der Behandlungsdauer im Vergleich zu Baseline signifikant (medianer globaler Score: 64 versus 79 Punkte). Das überschritt die Schwelle von 5 Punkten für klinische Signifikanz mit dem FACT-G-Punktesystems. Bei der Betrachtung bestimmter Punkte war nach Beginn der Therapie keine der vier Subskalen physisch, sozial, emotional und funktional wesentlich verschlechtert. Der Vergleich von Hormonspiegeln mit den QoL-Scores, ergab nur für das freie Testosteron eine schwache Korrelation mit dem körperlichen Wohlbefinden (Abb. A).

Nach der Diagnose von klinisch bedeutsamem Hypogonadismus erhielten sechs Patienten eine TRT. Diese begann bei zwei Männern etwa 6 Monate nach dem Beginn mit Sunitinib, während die anderen vier Patienten erst nach mehr als 9 Monaten damit begannen. Bei den der Hormonsubstitution zugeteilten Patienten wurde nach drei Monaten TRT ein signifikanter Benefit bei der QoL mit einer medianen Verbesserung von 11,5 Punkten des FACT-G-Globalcores registriert (Abb. B) – weit oberhalb des oberen Grenzwerts für klinische Relevanz. Die Punkte mit dem höchsten Benefit waren nicht auf das physische und funktionelle Wohlbefinden beschränkt, sondern erstreckten sich auch auf den sozialen Bereich. *Red. ◀*

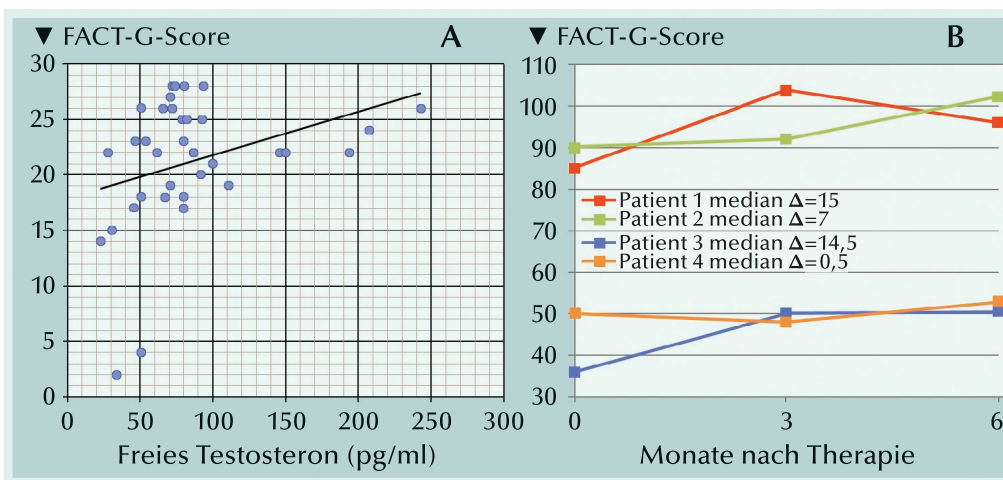


Abb. A, B: Von Patienten berichtete Ergebnismessungen anhand des Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G)-Scores: A Korrelation zwischen berechnetem freiem Testosteron und körperlichem Wohlbefinden. (B) Insgesamt Benefit bei der Lebensqualität bei Patienten nach Erhalt einer Testosteronausgleichstherapie. Δ : Veränderung der Punktebewertung.

Volta AD, Delbarba A, Valcamonica F, et al. 2023. Gonadal function in male patients with metastatic renal cell cancer treated with sunitinib. In vivo 37:410–416.

Erniedrigte Testosteronspiegel als Vorreiter eines Myokardinfarkts

In einer Studie mit Männern und Frauen mittleren Alters wurde die potenzielle Assoziation der Testosteronkonzentration in Haaren mit dem Risiko eines Myokardinfarkts im Vergleich zu einer großen aus der Allgemeinbevölkerung wahllos zusammengestellten Kontrollkohorte untersucht. Die Verwendung von Haaren für die Testosteron-Analytik ermöglicht es, bei Eintritt eines kardialen Ereignisses auf einen Bereich vergangener Zustände vergangene zurückgreifen zu können.

An der Studie beteiligten sich 168 Patienten mittleren Alters (116 Männer und 52 Frauen) die infolge Hebung der ST-Strecke oder eines akuten Nicht-ST-Hebungsinfarkts ins Krankenhaus eingewiesen worden waren. Zur Messung der Testosteronkonzentration im Haar (TKH) diente ein Radioimmunassay. Die Bestimmung wurde bei jedem Patienten an zwei Segmenten abgeschnittener Haare vorgenommen, die einen Zeitraum von etwa drei Monaten und einen Monat vor dem kardialen Ereignis repräsentierten. Als Kontrollen (n=3.150) dienten Personen aus der Allgemeinbevölkerung von vergleichbarem Alter, die nach dem Zufallsprinzip ausgewählt wurden. Bei ihnen erfolgte die Messung der Testosteronspiegel im Haar zu einem beliebigen Zeitpunkt.

Einen Monat vor dem kardialen Ereignis wurde in den proximalen Haarsegmenten eine erniedrigte TKH nachgewiesen (Abb. 1). Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt (AMI-Fällen) sank die Testo-

steron-Konzentration zwischen drei und einem Monat vor dem kardialen Ereignis im Mittel um 0,62 ($p < 0,0001$). Bei Betrachtung der AMI-Fälle gesondert nach Männern und Frauen, sank die mediane Testosteron-Konzentration ($p < 0,0001$) bei Männern zwischen drei Monaten und einen Monat vor dem kardialen Ereignis signifikant ab. Eine solche Absenkung der Testosteron-Konzentration trat auch bei Frauen ein ($p < 0,0001$).

Ein Vergleich der mittleren TKH bei der Kontrollgruppe ergab bei Männern und Frauen der AMI-Fälle drei Monate vor dem kardialen Ereignis vergleichbare Konzentrationen (Abb. 2). Dagegen war die TKH bei weiblichen und männlichen Patienten mit AMI einen Monat vor dem Ereignis signifikant niedriger als bei den Kontrollen ($p < 0,001$).

Bei den AMI-Fällen wurden in den zwei Monaten, die ihrem Infarkt vorausgingen, eine wesentliche negative Veränderung registriert, die bei Männern stärker ausgeprägt war als bei Frauen ($p = 0,004$). Allerdings ergab sich durch die höhere TKH der Männer zu Baseline eine ver-

gleichbare prozentuale Veränderung (26% bei Männern und 23% bei Frauen).

Bei Berücksichtigung möglicher störender Einflüsse durch herkömmliche kardiovaskuläre Risikofaktoren, erfüllten bei Männern nur Hypertonie und bei Frauen nur Hyperlipidämie die Kriterien einer störenden Einflussnahme. Alle anderen herkömmlichen Risikofaktoren waren nicht mit Veränderungen des Testosterons korreliert. Der Unterschied zwischen AMI-Fällen und Kontrollen bei einer Diagnose von Hypertonie bewirkte bei Männern eine geringgradige Verminderung des Unterschieds des Testosteron-Wertes für drei Jahre und einem Jahr vor dem kardialen Ereignis. Er blieb jedoch statistisch signifikant (adjustierter Unterschied: 0,29, $p = 0,001$). Bei Frauen resultierte bei deiner Hyperlipidämie-Diagnose ein adjustierter Unterschied zwischen den Veränderungen von 0,25, $p = 0,04$.

Red. ◀

Faresjö Å, Preinbergs J, Jones M, et al. 2023. Decreased testosterone levels precede a myocardial infarction in both men and women. Am J Cardiol 186:223–227.

• Die Testosteron-Konzentration im Haar ist ca. einen Monat vor einem Myokardinfarkt signifikant erniedrigt – sowohl bei Männern als auch bei Frauen.

• Der Befund steht im Einklang mit einem aus Tierstudien bekannten Mechanismus der Stress-Reaktion.

• Die Testosteron-Absenkung könnte Teil eines Stress-bezogenen pathophysiologischen Prozesses sein, der einem Myokardinfarkt vorausgeht.

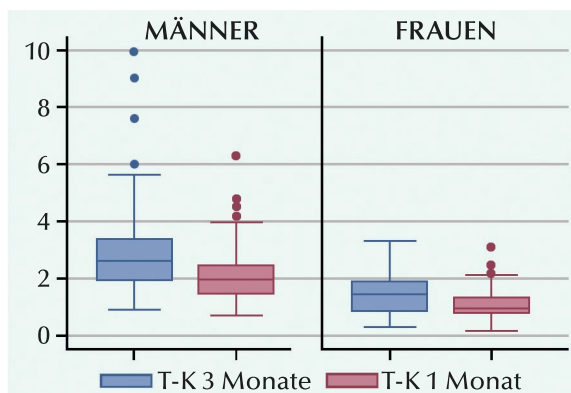


Abb. 1: Box-Plot der Testosteron-Konzentration (T-K) bei den akuten Myokardinfarkt-Fällen drei Monate und einen Monat vor dem Infarkt.

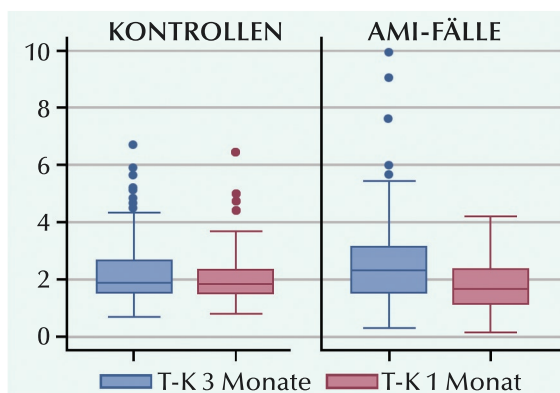


Abb. 2: Testosteron-Konzentration (T-K) der Kontrollen an 2 durch 2 Monate getrennten Zufallszeitpunkten im Vergleich mit AMI-Fällen 3 und 1 Monat vor einem Myokardinfarkt.

Anzeige

Nieren- und Harnleitersteine

Gepulster Holmium:YAG Laser vs. Thulium-Faserlaser

Die klinische Effektivität des gepulsten Ho:YAG (Holmium:Yttrium-Aluminum-Granat) Lasers (Moses 2.0) zur ureterskopischen Steinbehandlung wurde in einer randomisierten klinischen Studie mit der des Thulium-Faserlasers (TFL) verglichen. Primärer Vergleichsmaßstab war die benötigte Dauer der Ureterskopie, um ≤ 1 mm große Steine zu fragmentieren.

In der klinischen Studie wurden Patienten zur ambulanten Behandlung mit Moses 2.0 oder dem TFL im Verhältnis 1:1 und Stratifizierung in Gruppen nach dem maximalen Durchmesser des zu behandelnden Steins (3-9,9 mm oder 10-20 mm) randomisiert.

Daten von 108 Patienten standen für den primären Endpunkt-Vergleich zur Verfügung: 52 Patienten von ihnen waren zu Ho:YAG und 56 zu TFL randomisiert worden. Ähnliche Verhältnisse wies die Randomisierung der Gruppen nach Steingröße zwischen den Ho:YAG- und TFL-Gruppen auf: 64% der Fälle mit Steingröße 3-9,9 mm und 36% der Fälle mit Steingröße 10-20 mm.

Zwischen beiden Lasern bestand bezüglich der mittleren Dauer der Ureterskopie kein signifikanter Unterschied: gepulster Ho:YAG-Laser 21,4 Minuten vs. 19,9 Minuten für den TFL. Auch Subgruppen-Analysen des Vergleichs der Ureterskopie-Dauer unterteilt nach Gruppe der Steingröße, nach ober- oder unterhalb der medianen Hounsfield-Einheit von 1,023 und nach Steinlokalisierung ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Lasern.

Daten der Steinfreiheitsrate (SFR) waren für 93% der Teilnehmer verfügbar. Zwischen beiden Lasern wurde bei den Patienten ohne verbleibendes Steinfragment ≥ 3 mm (77-85%) oder absolut keinem sichtbaren Steinfrag-

ment (67%-68%) eine vergleichbare SFR ermittelt. Auch bei Einteilung der Kohorte nach Steinlokalisierung oder Bildgebungsmodalität ergaben sich keine Unterschiede der SFR.

In beiden Gruppen wurde eine niedrige Komplikationsrate registriert. Es gab keine unmittelbaren postoperativen Komplikationen und alle Patienten wurden am gleichen Tag nach Hause entlassen.

Zwischen beiden Lasern ließen sich keine wesentlichen Unterschiede in der Lebensqualität zu Baseline oder postoperativ erkennen. *Red. ◀*

Haas CR, Knoedler MA, Li S, et al. 2023. Pulse-modulated holmium:YAG laser vs the thulium fiber laser for renal and ureteral stones: A single-center prospective randomized clinical trial. *J Urol* 209:374-383.

- Die Ergebnisse lassen keinen wesentlichen klinischen Vorteil der einen Laser-Technologie über die andere erkennen.

- Präferenzen des Chirurgen und der Institution sind die besten Anhaltspunkte, um sich für das eine oder das andere Verfahren zu entscheiden.

Infektion nach Ureterskopie: Analyse von 71.305 Fällen aus der Hospital Episode Statistics Datenbank

Die Belastung durch Infektionskomplikationen nach einer Ureterskopie (URS) aufgrund von Harnleitersteinen in England sollten unter Verwendung von Daten des Hospital Episodes Statistics (HES) Data Warehouse untersucht werden.

In der retrospektiven Kohorte wurden alle Verfahrenskodizes mit Bezug zur ureterskopischen Steinentfernung nachverfolgt. Von jedem Patienten wurden die Behandlungsverläufe von der ersten URS ('Index-URS') analysiert. Auch alle folgenden Einweisungen innerhalb von 30 Tagen wurden erfasst. Hauptziel waren die Diagnose von Harntraktinfektionen (UTI; innerhalb der ersten 30 Tage nach der Index-URS).

In der Analyse wurden insgesamt 71.305 steinbedingte Index-URS in 128 NHS Trusts in England berücksichtigt. Die Eingriffe waren mehrheitlich elektiv (81%, n=57.982); 33,0% davon eintägig. Bei der Krankenhaus-einweisung hatten 40% der Patien-

ten (n=28.521) eine Nephrostomie/Harnleiterschleife in situ.

Ergebnisse auf der Station

Insgesamt 2.776 Patienten (3,9%) hatten eine kodierte Infektionsdiagnose. Von ihnen kamen 833 Patienten (1,2%) auf die Intensivstation; 339 davon nicht geplant. Sechzig Patienten waren noch im Krankenhaus gestorben (0,084%). In 28 Fällen (0,04%) war das Infektionsgeschehen an der Todesursache beteiligt.

30-Tage-Ergebnisse

Insgesamt 8.833 Patienten (12%) wurden innerhalb von 30 Tagen nach ihrer URS-Entlassung in einer A&E (accident and emergency)-Abteilung behandelt. Die häufigsten

Indikationen für die Einweisung waren UTI (21%), Probleme eines Stents (11%) und Bauchschmerzen (17%). Fünfundsechzig Todesfälle waren innerhalb von 30 Tagen nach der Entlassung aus dem ursprünglichen Krankenhausaufenthalt registriert worden; 12 beinhalteten eine Infektionsdiagnose. Insgesamt 4.822 Patienten (6,8%), die sich aufgrund von Harnleitersteinen der URS unterzogen hatten, waren während ihres Krankenhausaufenthalts oder innerhalb von 30 Tagen danach mit einer Infektion diagnostiziert worden. *Red. ◀*

Veeratterapillay R, Gravestock P, Harding C, et al. 2023. Infection after ureteroscopy for ureteric stones: analysis of 71 305 cases in the Hospital Episode Statistics database. *BJU Int* 131:109-115.

- Anhand eines gewaltigen HES-Datensatzes wurden infektiöse Komplikationen nach ureterskopischer Steinentfernung analysiert.

- Das Verfahren ist mit niedrigen Raten an stationären infektiösen Komplikationen und Intensiv-einweisungen behaftet.

Lebensmittelempfindlichkeit bei Patienten mit Interstitieller Zystitis/Blasenschmerzsyndrom

Bestimmte Lebensmittel können die IC/BPS (interstitielle Zystitis/Blasenschmerzsyndrom) verschlimmern. Aktuell wurde das Auftreten von Lebensmittelunverträglichkeiten bei IC/BPS-Patienten beiderlei Geschlechts, mit anderen Beckenschmerzen und gesunden Kontrollen verglichen.

• In einer diversen Population von Veteranen, hatten Patienten mit Interstitieller Zystitis/Blasenschmerzsyndrom (IC/BPS) signifikant häufiger Lebensmittelunverträglichkeiten als jene ohne IC/BPS.

Veterans-Affairs-Patienten (ICD-9/10) wurden nach dem Review der Krankenakten in eine Kohorte mit IC/BPS, eine Kohorte mit anderen Beckenschmerzen (aBS) oder eine Kohorte gesunder Kontrollen ohne ICD-9-Diagnose von IC/BPS eingeteilt. Allen Patienten (56% Männer) wurde der Shorter-Moldwin Food Sensitivity (SMFS) Fragebogen zugesandt, um die selbst eingeschätzten Effekte bestimmter Lebensmittel/Getränke auf die urinären Symptome und/oder Blasenschmerzen zu bewerten.

Von 425 beantworteten SMFS kamen 266 (63%) von den IC/BPS Patienten, 68 (16%) von den aBS-Patienten und 91 (21%) von den

Kontrollen. Aus der IC/BPS-Kohorte gaben 60% an, dass bestimmte Lebensmittel und Getränke die Miktionshäufigkeit, den Harndrang und die Blasenschmerzen verschlechtern. In der aBS-Kohorte waren es entsprechend 24% und 21% bei den Kontrollen.

Patienten mit IC/BPS hatten eine signifikant höhere Gesamtzahl an Lebensmittelunverträglichkeiten (7,2) als die Patienten mit aBS (1,9) und die gesunden Kontrollen (2,1; $p < 0,007$). Im Vergleich zu Patienten mit aBS und den Kontrollen hatten IC/BPS-Patienten eine vermehrte Sensitivität gegenüber Lebensmitteln als säuerlich klassifizierten Lebensmitteln, gewürzten Speisen, Alkoholika, anderen Getränken (Kaffee/

Tee) und Additiva (Saccharin, Natriumglutamat, Essig, Meerrettich und Tomatenprodukte). Zwischen den Kohorten traten keine wesentlichen Sensitivitätsunterschiede ($p > 0,05$) gegenüber Fleisch, künstlichen Süßstoffen oder Supplementen für die Verdauung auf.

Schwarze IC/BPS-Patienten berichteten häufiger eine lebensmittelbezogene Verschlechterung von Harndrang als weiße Patienten. Zwischen Patientinnen und Patienten in der IC/BPS-Kohorte ließen sich keine signifikanten Unterschiede erkennen.

Red. ◀

Jarman A, Janes JL, Shorter B, et al. 2023. Food sensitivities in a diverse nationwide cohort of veterans with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. J Urol 216:243–224.



20 Jahre

urologen.info

Zeitschrift und Internetportal für Urologie, Uro-Onkologie und Andrologie

Andrologie



Uro-Onkologie



Urologie









Newsletter
Anmeldung unter: newsletter@urologen-infoportal.de

Chronische spontane Urtikaria (CSU) bei Patienten mit interstitieller Zystitis/Blasenschmerzsyndrom (IC/BPS)

In der bevölkerungsbasierten Studie sollte der Zusammenhang zwischen CSU and IC/BPS anhand einer „Real World“-Analyse unter Verwendung computergestützter Datenbanken der größten Health Maintenance Organization (HMO) in Israel bewertet werden.

In der bevölkerungsbasierten retrospektiven Querschnittsstudie wurde auf die Datenbank der größten Gesundheitsorganisationen Israels zurückgegriffen. Es wurden Patienten mit IC/BPS-Diagnose und nach Alter und Geschlecht abgestimmten Kontrollen identifiziert und die Prävalenz der CSU zwischen beiden Gruppen verglichen.

Die Studienpopulation umfasste 681 mit IC/BPS diagnostizierte Patienten und 3.376 Kontrollen. Diese waren zu 89,7% jüdischer und zu 10,3% arabischer Abstammung. Das mittlere Alter in beiden Gruppen betrug 60,5 Jahre. Mehrheitlich waren Frauen vertreten (78,4% der IC/BPS Patienten). Der BMI und der

Raucherstatus waren zwischen IC/BPS-Patienten und Kontrollen im Großen und Ganzen vergleichbar; es bestand nur der Trend zu vermehrtem Tabakkonsum bei den Patienten mit IC/BPS (30,7% vs. 27,2%; $p=0,065$).

Unter den IC/BPS-Patienten war CSU signifikant häufiger als bei den Kontrollen (20% vs. 13,7%; $p<0,001$). Hiermit resultierte für die IC/BPS-Patienten verglichen mit gesunden Kontrollen ein Odds Ratio (OR) von 1,57 für CSU. Das für Alter, Geschlecht, Ethnizität und sozio-ökonomischen Status adjustierte OR war mit 1,58 kaum verändert.

Der Unterschied zwischen IC/BPS-Patienten und Kontrollen war deutlich ausgeprägter, wenn jüngeres Al-

ter berücksichtigt wurde (OR 1,79, $p<0,001$ für Patienten jünger als 63 Jahre gegenüber OR 1,39, $p=0,028$ für Patienten ≥ 63 Jahre alt). In univariater Analyse hatten Frauen mit IC/BPS eine höhere CSU-Rate (OR 1,7, $p<0,001$), während bei den Männern mit IC/BPS und Kontrollen kein Unterschied bestand ($p=0,742$).

Auch die Ethnizität stand im Zusammenhang mit einem höheren gemeinsamen Auftreten von CSU und IC/BPS (OR 1,6, $p<0,001$ in der jüdischen vs. OR 1,37, $p=0,348$ in der arabischen Population).

Red. ◀

Anis O, Kridin K, Cohen AD, et al. 2023. Chronic spontaneous urticaria in patients with interstitial cystitis/ bladder pain syndrome: Insights from big data analyses. Urology 171:83–87.

• Bei Patienten mit IC/BPS ist das Auftreten der chronisch spontanen Urtikaria deutlich vermehrt.

• Das bekräftigt die Auffassung einer Autoimmun-Pathogenese der Krankheit und spricht für eine anti-allergische Vorgehensweise; wie mit dem monoklonalen Anti-IgE-Antikörper Omalizumab.

Effekt einer Vitamin-D-Supplementierung auf überaktive Blase und Inkontinenzsymptome bei älteren Männern

Mit der Zusatzuntersuchung der randomisierten Studie VITAL (VITamin D and OmegA-3 Trial) sollte die Vitamin-D-Supplementierung (VDS) zur Prävention und Behandlung von überaktiver Blase (OAB) und Harninkontinenz (UI) bei Männern bewertet werden.

Die Männer erhielten Vitamin D3 (Cholecalciferol), marine Omega-3-Fettsäuren oder ein entsprechendes Placebo. Mit strukturierten Fragen zur UI wurden die Häufigkeit von OAB im Jahr 5 und UI in den Jahren 2 und 5. Die Männer zweier Gruppen mit entweder Daten vom Jahr 2 ($n=11.486$) oder vom Jahr 5 ($n=10.474$) waren im Mittel 68 Jahre alt.

Im Jahr 5 wurde von 35% aller Männer das Vorliegen von OAB angegeben. Dabei war OABwet häufiger als OABdry (30% vs. 6%). Männer hatten bei Einnahme von Vitamin D vs. Placebo etwa gleich häufig wöchentliche OABwet- oder OABdry-Episoden. Doch Männer mit niedrigem 25[OH]D

im Serum hatten unter VDS vs. Placebo im Jahr 5 verminderte Odds Ratio (OR) für OABwet und OABdry (OR, 0,66 bzw. OR, 0,29).

Von Männern mit UI hatten 11% im Jahr 2 und 16% im Jahr 5 wöchentlich oder häufiger UI angegeben. Dabei war Dranginkontinenz die häufigste UI-Art. Sie wurde von 23% der Männer im Jahr 2 und von 30% im Jahr 5 berichtet. Belastungs-, Schlaf- und andere UI waren weniger häufig. Keine Unterschiede der Wahrscheinlichkeit wöchentlicher UI wurden mit VDS vs. Placebo im Jahr 2 registriert (OR, 0,94); genauso wenig von Drang-, Belastungs- oder anderen UI. Im Jahr 5 waren wöchentliche UI mit VDS vs. Placebo ähnlich häufig (OR, 0,98); auch

bei Männern mit niedrigem Baseline-25[OH]D (OR, 1,25) und für Drang-UI und andere UI-Arten. Im Jahr 5 waren auch Belastungs-UI mit VDS vs. Placebo vergleichbar. Paradoxerweise hatten Männer mit Baseline-25[OH]D <20 ng/ml mit VDS eine höhere Wahrscheinlichkeit für jedwede UI als mit Placebo (OR, 1,27).

Bei Männern mit VDS vs. Placebo unterschied sich das Auftreten und das Fortschreiten von UI von Jahr 2 auf 5 nicht signifikant. Das galt auch bei einem niedrigen 25[OH]D-Spiegel.

Red. ◀

Markland AD, Vaughan CP, Huang AJ, et al. 2023. Effect of vitamin D supplementation on overactive bladder and urinary incontinence symptoms in older men: Ancillary findings from a randomized trial. J Urol 209:243–252.

• Im Allgemeinen führte Vitamin-D-Supplementierung verglichen mit Placebo zu keiner Verbesserung von OAB- oder UI-Symptomen.

• Andererseits gab die Anwendung von Vitamin D bei Männern mit einem niedrigen Hydroxyvitamin-D-Spiegel widersprüchliche Ergebnisse.

ASCO GU

Fortgeschrittenes RCC: Langzeit-Follow-up der CheckMate-9ER-Studie

Die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) mit Cabozantinib (Cabometyx®, Ipsen) und Nivolumab (Opdivo®, Bristol Meyers Squibbs) ist einer Behandlung mit Sunitinib auch nach mindestens drei Jahren und im Median 44 Monaten Nachbeobachtungszeit hinsichtlich der erzielten Überlebens- und Ansprechrate überlegen – und dies unabhängig von der IMDC-Risikogruppe der Patienten [1]. Dies zeigen aktuell im Rahmen der ASCO GU vorgestellte Daten der CheckMate-9ER-Studie. Die Phase-III-Studie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit des Multi-Target-Tyrosinkinase-Inhibitors (mTKI) Cabozantinib in Kombination mit dem monoklonalen Antikörper Nivolumab im Vergleich zu einer Sunitinib-Monotherapie bei Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenen oder metastasierten RCC und führte bereits 2021 zur EMA-Zulassung der Kombinationstherapie in dieser Indikation [2]. Der aktuell präsentierte Datenschnitt stellt die längste dokumentierte Nachbeobachtungsphase zu einer Phase-III-Studie dar, die ein mTKI-Immuntherapie-Schema bei dieser Patientenpopulation untersucht.

Signifikante Vorteile für die Kombinationstherapie

Der Vorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS) unter Cabozantinib plus Nivolumab blieb über die Nachbeobachtungszeit von über drei Jah-

ren erhalten [1]. Das mediane OS war in diesem Behandlungsarm im Vergleich zu Sunitinib mit 49,5 vs. 35,5 Monaten signifikant verlängert; das Sterberisiko war unter der Kombinationstherapie um 30% verringert [HR 0,70, $p=0,0014$]. Zudem hat sich das mediane OS im Kombinationsarm im Vergleich zum vorherigen Datenschnitt nach 32,9-monatigem Follow-up um 11,8 Monate verbessert.

Auch hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) und der objektiven Ansprechrate (ORR, definiert als Tumorverkleinerung unter der Therapie) profitierten die Patienten im mTKI-Immuntherapie-Arm [1]: Das mediane PFS war mit 16,6 Monaten gegenüber 8,4 Monaten unter Sunitinib beinahe verdoppelt (HR 0,58, $p<0,0001$). Auch die ORR fiel doppelt so hoch aus (56% vs. 28%). Außerdem sprachen die Patienten im Kombinationstherapie-Arm länger auf die Therapie an im Sunitinib-Arm (23,1 vs. 15,2 Monate). Ein vollständiges Ansprechen (CR) wurde bei 12% der Patienten unter Cabozantinib und Nivolumab erreicht, während 5% der Patienten im Kontrollarm ein CR aufwiesen. Das Sicherheitsprofil war nach median 44 Monaten Nachbeobachtungszeit konsistent mit den bereits zuvor publizierten Daten.

Konsistente Ergebnisse über alle IMDC-Risikogruppen hinweg

Die Ergebnisse wurden zusätzlich auf Basis der Risikokategorien des Interna-

tional Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) (günstig, intermediär, intermediär/ungünstig und ungünstig) bewertet. Die Patienten profitierten von der Cabozantinib-Nivolumab-Kombination unabhängig von ihrer Risikogruppe [1].

Hoher Medical Need

Das RCC stellt mit ca. 90% der Fälle die häufigste Form von Nierenkrebs dar [3]. Während die Rate für das 5-Jahres-Überleben bei frühzeitiger Diagnose hoch ist, liegt sie für Patienten mit fortgeschrittenem RCC bzw. im späten metastasierten Stadium nur noch bei etwa 12% [4].

Es besteht nach wie vor ein Bedarf an Behandlungsoptionen, die das Überleben von Patienten mit metastasiertem RCC dauerhaft verlängern können, insbesondere für die mit hohem Risiko.

Die aktualisierten Daten aus der CheckMate-9ER-Studie zeigen, dass Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab das Überleben nachhaltig verlängern und die Vorteile im Therapieansprechen im Vergleich zu Sunitinib über mehr als drei Jahre aufrechterhalten kann, unabhängig von der Risikoklassifizierung der Patienten.

Die vollständige Information und Referenzen sind abrufbar online unter https://www.urologen-infoportal.de/meldungen/aa_2023_feb_ipsen.php

Quelle: Nach Informationen der Ipsen Pharma GmbH

Machen Sie mehr aus Ihrem Testament.

Zum Beispiel einen Schulabschluss.

kinder
not
hilfe



Ein Engagement fürs Leben und darüber hinaus

kindernothilfe.de/testament
marco.hofmann@kindernothilfe.de

Foto: Jakob Studnar

Bamberger Klinik für Urologie ein Spitzenzentrum der roboterassistierten Operationstechnik

Operationsroboter erobern die deutschen Kliniken. Bei Prostatakrebs, der häufigsten Malignität bei Männern, ist die roboterassistierte radikale Prostatektomie eine Möglichkeit zur schonenden und dennoch hochpräzisen Entfernung einer Tumorveränderung der Prostata. Auch im Klinikum Bamberg kommt diese Operationstechnik zum Einsatz. Mittlerweile wurden dort mehr als 1.000 roboterassistierte Eingriffe durchgeführt. Die hohe Anzahl an roboterassistierten Operationen im Bereich der Urologie im Klinikum Bamberg bestätigt die hohe Expertise und Erfahrung von Prof. Dr. med. Vahudin Zugor, der sich auf roboterassistiertes Operieren spezialisiert hat. Er ist ein ausgewiesener Experte der roboterassistierten Operationen und einer der beiden Chefärzte der Klinik für Urologie, Kinderurologie und roboterassistierte minimalinvasive Urologie am Klinikum Bamberg. „Roboterassistiertes Operieren ist heute keine Pionierarbeit mehr, es ist mittlerweile eine fest etablierte Operationsmethode“, sagte Zugor anlässlich einer Pressekonferenz. In der Klinik für Urologie in Bamberg werden im Jahr etwa 300 roboterassistierte Eingriffe durchgeführt. Der Schwerpunkt liegt bei Prostata- und Nierenoperationen.

Vorteile der roboterassistierten Operationstechnik

Die Vorteile der da Vinci-Operationstechnik sind vielfältig. Doch bringen sie dem Patienten tatsächlich mehr Vorteile als die traditionellen chirurgischen Verfahren? Ja, die Vorteile im Vergleich zur Laparoskopie oder offenen Chirurgie sind sowohl beim Operationsverlauf als auch bei der anschließenden Genesung evident.

Die roboterassistierten minimalinvasiven Eingriffe erfolgen mit hoher Präzision. Die kleinstmöglichen Zu-

gänge machen den Eingriff für die Patienten schonender und reduzieren das Risiko für Komplikationen wie Infektionen. Das bedeutet weniger Narben, weniger Blutverlust und kürzeren KHS-Aufenthalt. Bei weniger Morbidität und Trauma gelingt die schnellere Rekonvaleszenz und die Eingliederung in den Alltag. Das spart Kosten und Ressourcen.

Für den Operateur sind die hochauflösende 3D Sicht, die vollständige Bewegungsfreiheit im Situs, die Filterung des natürlichen Tremors und eine bessere Ergonomie einige der Vorteile.

Kostenintensive OP-Methode

Doch es ist eine kostenintensive Operationsmethode, betonte Zugor. Anschaffungskosten, Wartung und der Materialverbrauch sind enorm. Die Amortisation der Kosten eines chirurgischen Robotersystems erfordert möglichst hohe Fallzahlen. Auch die verhältnismäßig lange Dauer bis zum Beherrschen der Operationstechnik für den Chirurgen zählt zu den Nachteilen. Um das erforderliche Expertenniveau zu erreichen, benötigt der Operateur etwa 700 Operationen, sagte Zugor.

Die Erfahrung des Chirurgen, das Vertrauen in die Technik, exzellente anatomischen Kenntnisse und erfahrenes OP-Team sind für den Erfolg entscheidend

Die Präzision der Roboterarme und die dreidimensionale Sicht an der Konsole ermöglichen eine Entfernung des vom Tumor befallenen Gewebes bei gleichzeitiger Schonung der Nervenstränge. So können Kontinenz und Potenz nach einer Prostatektomie erhalten bleiben, erklärte Zugor. Denn erfolgreiche Therapie bedeutet nicht nur die Tumorentfernung. Der Erhalt der bestmöglichen Lebensqualität für die Patienten gehört dazu.



Prof. Dr. med. Vahudin Zugor; „Roboterassistiertes Operieren ist heute keine Pionierarbeit mehr, es ist mittlerweile eine fest etablierte Operationsmethode“.



David Kajaia, Prof. Dr. Vahudin Zugor, Dr. med. Stefan Kliebisch (v. l. n. r.).



Zum OP-Team gehören speziell ausgebildete OP-Schwester und ein Anästhesist.

Für eine erfolgreich durchgeführte OP ist auch das Operationsteam extrem wichtig, betonte Zugor. Ohne Assistenz speziell ausgebildeter OP-Schwester geht gar nichts. Optimale Ergebnisse werden nur dann erzielt, wenn dem Operateur ein erfahrenes Team zu Seite steht. mk ◀

Quelle: Presseevent zu 1.000 roboterassistierten Operation am Klinikum Bamberg, 03. Februar 2023

Metastasierendes kastrationsresistentes Prostatakarzinom Medikamentenkombination verlängert progressionsfreies Überleben

Seit Dezember 2022 ist Olaparib (Lynparza®) in Kombination mit Abirateron (Zytiga®) und Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) zugelassen, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist. Die Zulassung basiert auf den Ergebnissen der Phase-III-Studie PROpel [1]. Die Kombinationstherapie verlängerte das mediane radiologische progressionsfreie Überleben auf über zwei Jahre.

Die Ursachen für die Entstehung eines Prostatakarzinoms sind nicht exakt bekannt: Zu den Risikofaktoren zählen Alter, genetische Disposition sowie erbliche Mutationen in den *BRCA1/2*-, *ATN*- und *CHEK2*-Genen. Männer mit einer *BRCA2*-Mutation haben ein etwa 9-fach erhöhtes Risiko, ein Prostatakarzinom zu entwickeln. Auch chronische Ent-

zündungen der Prostata und sexuell übertragbare Erkrankungen scheinen das Krebsrisiko zu erhöhen. Die Entwicklung der Krebserkrankung wird durch Androgene gefördert.

Eine kurative Therapie ist nur im lokal begrenzten Stadium (UICC I/II) möglich; darin werden etwa zwei Drittel der Tumore diagnostiziert und per radikaler Prostatektomie oder lokaler Radiotherapie, eventuell in Kombination, behandelt, erklärt Dr. Stefan Machtens, Bergisch Gladbach.

Machtens stellte die Ergebnisse der Zulassungsstudie vor. PROpel ist eine Phase-III-Studie (doppel-blind, randomisiert, Placebo-kontrolliert) in der 796 mCRPC-Patienten im Verhältnis 1:1 eine Behandlung mit Olaparib (2x tägl. 300 mg) plus Abirateron (1x tägl. 1000 mg) + Prednison/Prednisolon (5 mg 2x tägl.) oder Placebo plus Abirateron + Prednison erhielten. Es zeigte sich, dass die Kombi-

nation aus dem oralen PARP-Inhibitor plus Abirateron im Vergleich zu Placebo und Abirateron bei Patienten mit mCRPC das mediane radiografische progressionsfreie Überleben (rPFS) von 16,6 auf 24,8 Monate statistisch signifikant verlängert. Dies entspricht einer Reduzierung des Risikos für Progression oder Tod um 34% bei mCRPC-Patienten, unabhängig vom homologe Rekombinationsreparatur (HRR)-Mutationsstatus. Die Kombinationstherapie erwies sich als gut verträglich, die Lebensqualität der Patienten konnte erhalten werden. ◀

Helga Vollmer, M.A., München

[1] Clarke N, et al. 2022. Abiraterone and olaparib for metastatic castrations-resistant prostate cancer. *NEJM Evidence*. 2022; DOI: 10.1056/EVIDoa2200043

Quelle: Launch Pressekonferenz: Das neue Team: Olaparib plus Abirateron für Patient:innen mit mCRPC von AstraZenca Media Corner am 17. Januar 2023

Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom Enzalutamid: Mehr Therapie, mehr Benefit?

Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) gewährt die zusätzliche Gabe von Enzalutamid (Xtandi®) ein deutlich längeres progressionsfreies Überleben. Die neuesten Erkenntnisse der ARCHES-Studie zeigen einen signifikanten Vorteil für die Enzalutamid + ADT-Kombinationstherapie im Vergleich zu ADT + Placebo sowohl beim rPFS (radiologisch progressionsfreies Überleben) als auch Gesamtüberleben.

Enzalutamid ist ein starker oraler Inhibitor des Androgenrezeptor-Signalwegs und wirkt auch bei Überexpression von Androgenrezeptoren und in Prostatakarzinomzellen, die gegenüber Antiandrogenen resistent sind.

Phase-III-Studie ARCHES als Basis für Zulassung

Basis der Zulassung von Enzalutamid auch in der Indikation mHSPC sind die Daten der Phase-III-Studie ARCHES. Bereits in der primären Datenauswertung zeigte die Kombination aus Enzalutamid und ADT eine signifikante Reduzierung des Risikos für radiologische Progression oder Tod versus Placebo und ADT. Insgesamt 1.150 Männer mit mHSPC wurden randomisiert mit Enzalutamid 160 mg/Tag bzw. Placebo behandelt. Die Analyse der Daten erfolgte stratifiziert nach Tumolvolumen und vorangegangener Docetaxel-Therapie. Nach der primären Auswertung wurde die Studie entblindet und den Patienten des Placebo-Arms ein Wechsel (cross-over) in den Enzalutamid-Arm

ermöglicht. Nach einem medianen Follow-up von 44,6 Monaten zeigte sich eine Reduktion des Mortalitätsrisikos in der mit Enzalutamid + ADT behandelten Gruppe um 34% im Vergleich zu Placebo. Unabhängig der unter ADT erreichten PSA-Werte führte die Therapie mit Enzalutamid + ADT vs. Placebo zum vermehrten Erreichen von PSA-Werten unterhalb der Nachweisgrenze (<0,2 µg/l), das Risiko einer PSA-Progression sank um 72%, die Zeit bis zur Kastrationsresistenz ergab einen Vorteil von 61%. Enzalutamid sollte so früh wie möglich eingesetzt werden. ◀

Bericht: Helga Vollmer, M.A., München

Quelle: Virtuelle Pressekonferenz Onko-Insights by Astellas: „Best of 3: Uro-onkologischer Kongressrückblick zum DGU, ESMO und DKK“ am 1. Dezember 2022.

Fortgeschrittenes Urothelkarzinom Überlebensvorteil von Avelumab als Erstlinien-Erhaltungstherapie

Die neuen Analyseergebnisse von Daten der Langzeitnachsichtbeobachtung aus der Phase-III-Studie JAVELIN Bladder 100 untermauern die Überlebensvorteile von Avelumab (Bavencio®) als Erstlinien-Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (UC). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von mindestens 38 Monaten ab Randomisierung zeigten Patienten, die nach platinbasierter Chemotherapie progressionsfrei waren und als Erstlinien-Erhaltungstherapie Avelumab plus beste Begleitbehandlung (BSC) erhielten, ein längeres medianes Gesamtüberleben (OS) als Patienten, die zur Erhaltung ausschließlich BSC erhielten. Dabei machte es keinen Unterschied, ob die initiale Chemotherapie Cisplatin- oder Carboplatin-haltig war.

Die Behandlung des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms mit platinbasierter Chemotherapie gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Avelumab hat sich bei Patienten ohne Anzeichen für eine Krankheitsprogression als Therapiestandard etabliert. Diese Ergebnisse bekräftigen, dass alle für eine platinbasierte Chemotherapie geeigneten Patienten, unabhängig ob Cisplatin oder Carboplatin, von der Erhaltungstherapie mit Avelumab profitieren können. Diese Ergebnisse sind ein Referenzpunkt für die Behandlungsergebnisse laufender und zukünftiger klinischer Studien zu fortgeschrittenem Blasenkrebs, sagte Dr. Srikala Sridhar, Fachärztin für urogenitale Onkologie des Princess Margaret Cancer Centre in Toronto, Ontario, Kanada.

In der Gesamtpopulation betrug das mediane OS von Patienten, die mit Avelumab plus BSC behandelt wurden, 29,7

Monate ab Beginn der Erstlinien-Chemotherapie im Vergleich zu 20,5 Monaten bei Patienten unter alleiniger BSC. Dieses Ergebnis untermauert den Stellenwert des Behandlungsschemas der Studie JAVELIN Bladder mit Avelumab als Erstlinien-Erhaltungstherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem UC ohne Krankheitsprogression nach platinbasierter Erstlinien-Chemotherapie als Therapiestandard.

Die Analyse bestätigte außerdem, dass die Erstlinien-Erhaltungstherapie mit Avelumab sowohl bei Patienten mit vorausgegangener Cisplatin- als auch bei jenen mit vorausgegangener Carboplatin-haltiger Chemotherapie ein vergleichbares Ergebnis beim Gesamtüberleben erzielte. ◀

Quelle: Fa. Merck - ASCO GU 2023

urologen.info

21. Jahrgang 2023

www.andrologen.info

www.urologen-infoportal.de

Herausgeber:

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

Redaktion:

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

Bilder/Grafiken:

M. Klafke (mk)

Ständige Mitarbeiter:

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

Verlag:

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

IT-Technik:

D. Machein
www.securait.de

Wissenschaftlicher Beirat:

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

Druckauflage: 4 600



Lektorat:

Martin Werner

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadaten vom 01.01.2023

Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

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

Hinweis

Angaben zu Dosierungen, Anwendungshinweisen, Applikationsformen sind vom jeweiligen Anwender auf die Richtigkeit zu prüfen.

Namentlich gezeichnete Beiträge geben nicht die Meinung der Redaktion wieder, sondern sie fallen in den Verantwortungsbereich der Autoren.

Übersetzungen, Vervielfältigung, Nachdruck sowie Reproduktion bedürfen der schriftlichen Genehmigung des Verlages.

ISSN: 2196-4874

Anzeige