

Neues in Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms

PD Dr. med. Andreas Neisius

18. November 2020

Abteilung für Urologie und Kinderurologie
Institut für Lithotripsie

COI

Forschungsunterstützung:

AuF, DGU, Richard Wolf, MSD

Vortragstätigkeit:

Boston Scientific, Karl Storz, MSD, Janssen, Astellas, Astra Zeneca

Beratertätigkeit:

Amgen, MSD, Roche, GSK, Janssen, Optimed, Richard Wolf

Leitlinientätigkeit:

S2K LL Harnsteine der DGU, EAU Guideline Urolithiasis

Neues in Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms

- Diagnostik des Prostatakarzinoms

Fusionsbiopsie

- Therapie des Prostatakarzinoms

mHSPC, mCRPC und nmCRPC, Stampede G Langzeitergebnisse, PROfound

Stellenwert der MRT/TRUS Fusionsbiopsie – 2020



Krankenhaus der
Barmherzigen Brüder Trier

MedizincampusTrier
der  UNIVERSITÄTSmedizin.

MAINZ



S3 Leitlinie 2018

- Eine geltenden Qualitätsstandards entsprechende mpMRT **kann** zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.
- Die anschließende Biopsie soll **gezielt und systematisch** erfolgen.
- Nach negativer systematischer Biopsie **sollte** bei persistierendem Tumorverdacht eine geltenden Qualitätsstandards entsprechende mpMRT durchgeführt werden.
- Im weiteren Verlauf sollten bei stabilen klinischen Parametern (PSA und DRU) **keine** weitere Biopsie oder MRT erfolgen.

Recommendations in biopsy naïve patients	LE	Strength rating
Perform mpMRI before prostate biopsy.	1a	Weak
When mpMRI is positive (i.e. PI-RADS ≥ 3), combine targeted and systematic biopsy.	2a	Strong
When mpMRI is negative (i.e. PI-RADS ≤ 2), and clinical suspicion of prostate cancer is low, omit biopsy based on shared decision making with the patient.	2a	Weak

PI-RADS: Prostata
Imaging – Reporting
and Data System

MRI/TRUS fusion (visual registration)

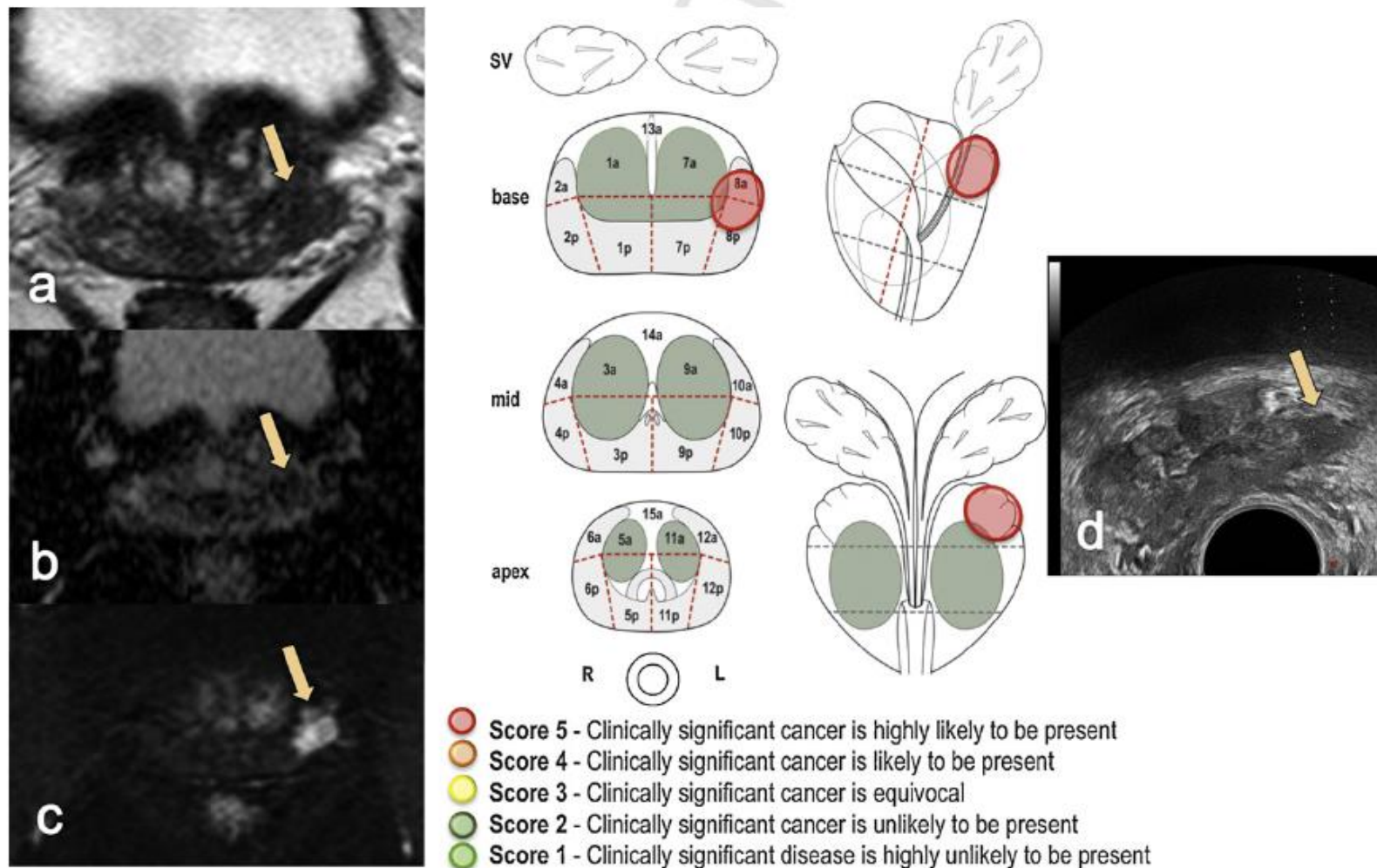


Fig. 2 – Magnetic resonance imaging–targeted biopsy with ultrasound guidance and visual registration. A lesion (white arrow) that is highly likely to be clinically significant cancer is seen in the left anterior horn on (a) T2-weighted, (b) diffusion-weighted, and (c) dynamic contrast-enhanced images and depicted in red by a radiologist on a diagrammatic colour coded report. The urologist uses this report to visually register the location of the lesion during the biopsy procedure with transrectal ultrasound guidance. (d) The biopsy needle is seen within the lesion on the ultrasound image.

Wie wird die Fusionsiopsie im BKT durchgeführt?

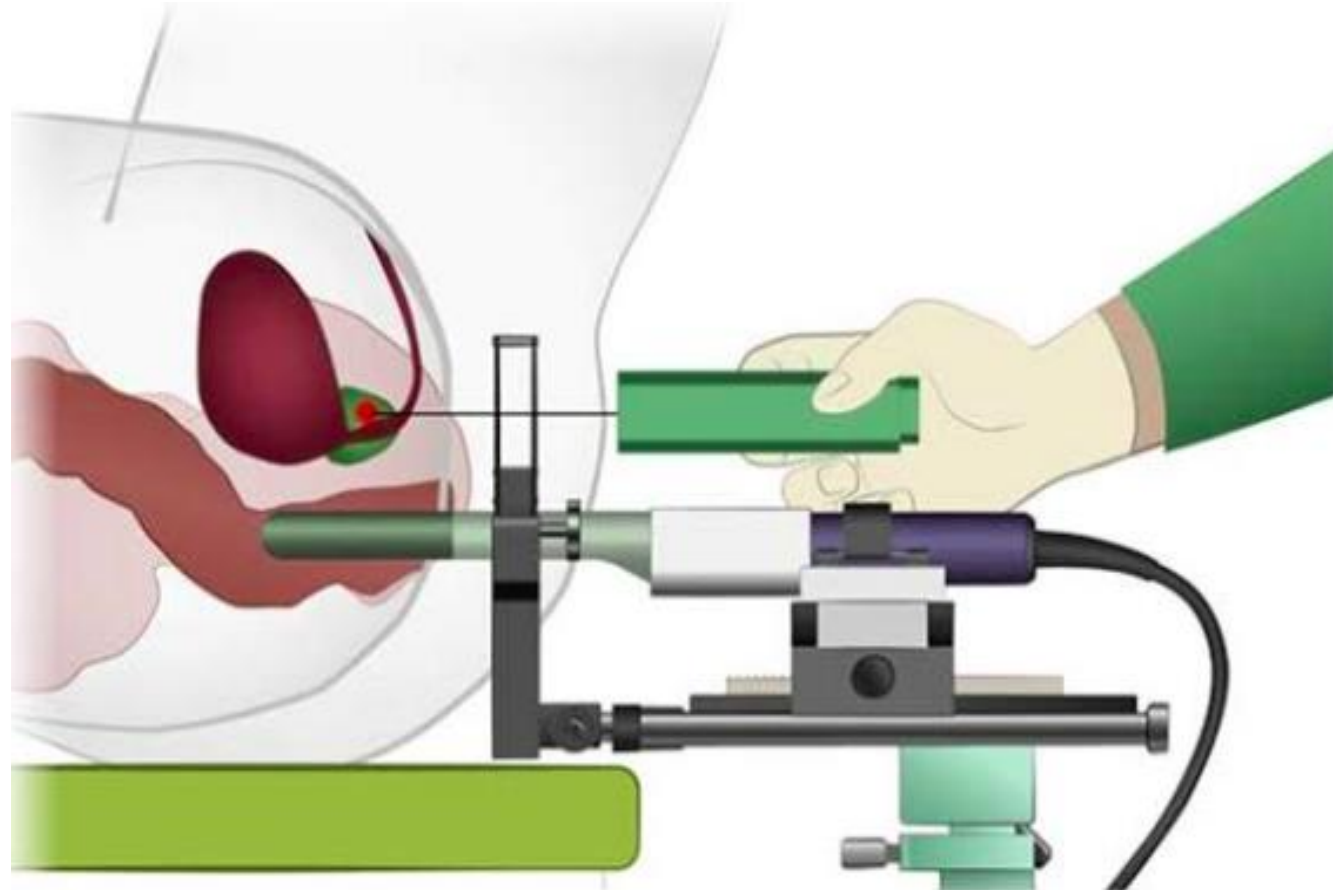
Vorbereitung

- MRT-Untersuchung zur Sicherung relevanter PI-RADS-Läsion(en) ≥ 3
- Vorstellungsgespräch zur Aufklärung und Planung (ca. 1 Woche vor Biopsie)
- Bearbeitung der Bilder durch die Radiologie

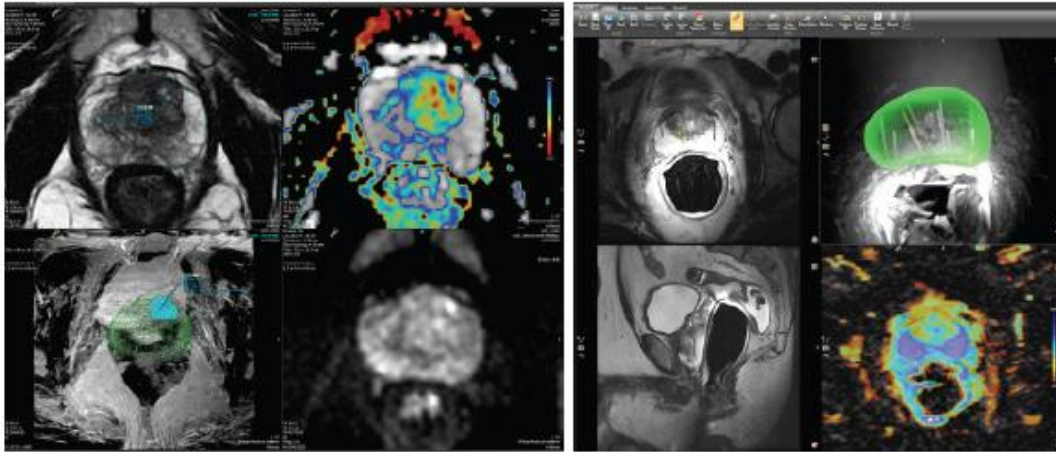
Am Interventionstag

- Lagerung in SSL und Desinfektion des Perineums
- Eingriff erfolgt unter gewichtsadaptierter Analgosedation (Midazolam und Ketamin) und Lokalanästhesie
- Erzeugen der “real-life“-Ultraschallbilder, um anschließend die MR-Fusion durchzuführen.
- Zielproben aus den Läsionen (2-4/Läsion)
- Dekantenbiopsie nach „Trierer Schema“

Setup

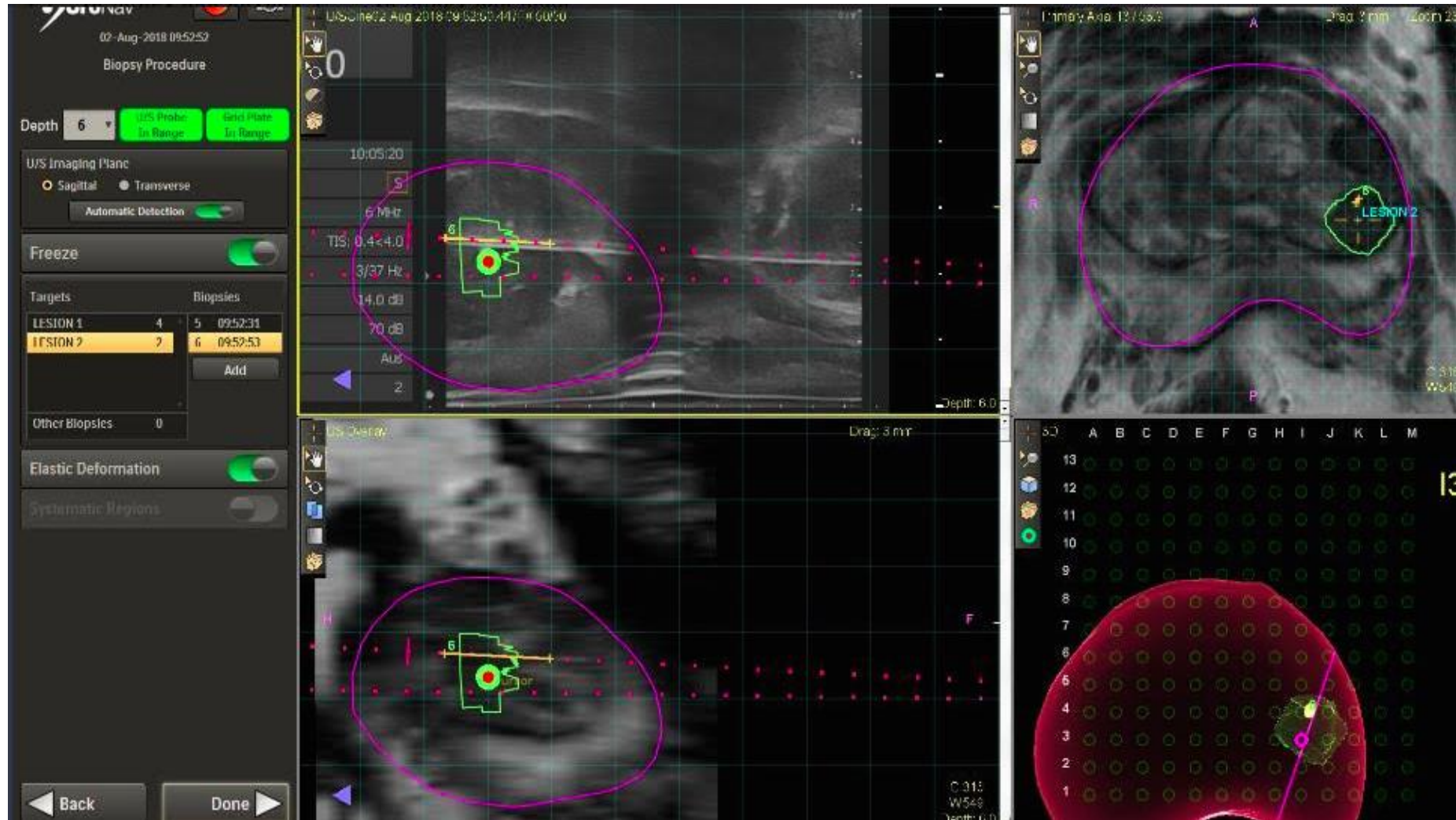


Die MRT-TRUS-Fusionsbiopsie

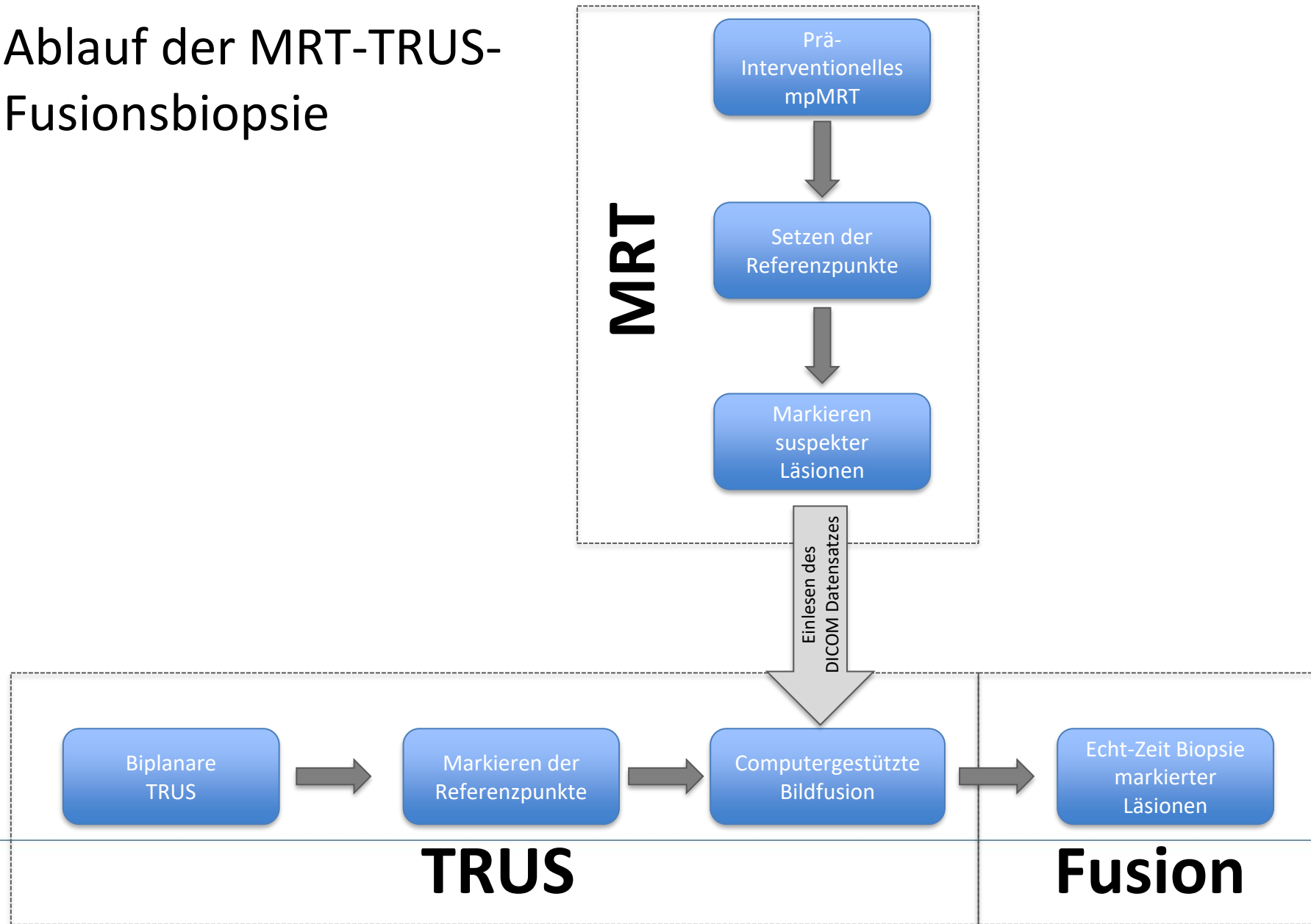


Biopsy core location data can be sent back to Radiology and viewed on DynaCAD as a "reverse fusion" with a pre- or post-biopsy MRI.





Ablauf der MRT-TRUS-Fusionsbiopsie



Tumor detection with mpMRI



Prof Schlemmer, dkfz

PRECISION

500 men with elevated PSA; 25 centers, International;
Median age 64 yrs; Median PSA 6.7 ng/mL; 15% abnormal
DRE; 1.5/3T; TRUS – 12 cores; positive mpMRI – MRDB

Pathway Comparisons

TRUS
SB

N=248

GS $\geq$ 7 (GGG $\geq$ 2) 26%
GS6 (GGG=1) 22%

PI-RADS 1-2: No biopsy
PI-RADS 3-5: US-fusion
MRDB

N=252

GS $\geq$ 7 (GGG $\geq$ 2) 38%
GS6 (GGG=1) 9%



PRECISION
Population
Biopsy naive



@ProfPadhani

28% avoid biopsy after negative
mpMRI

More GS $\geq$ 3+4 significant cancers
(+12%)

13% fewer insignificant cancers

4 cores/patient (2788 vs 967)

Kasivisvanathan et al, NEJM 2018



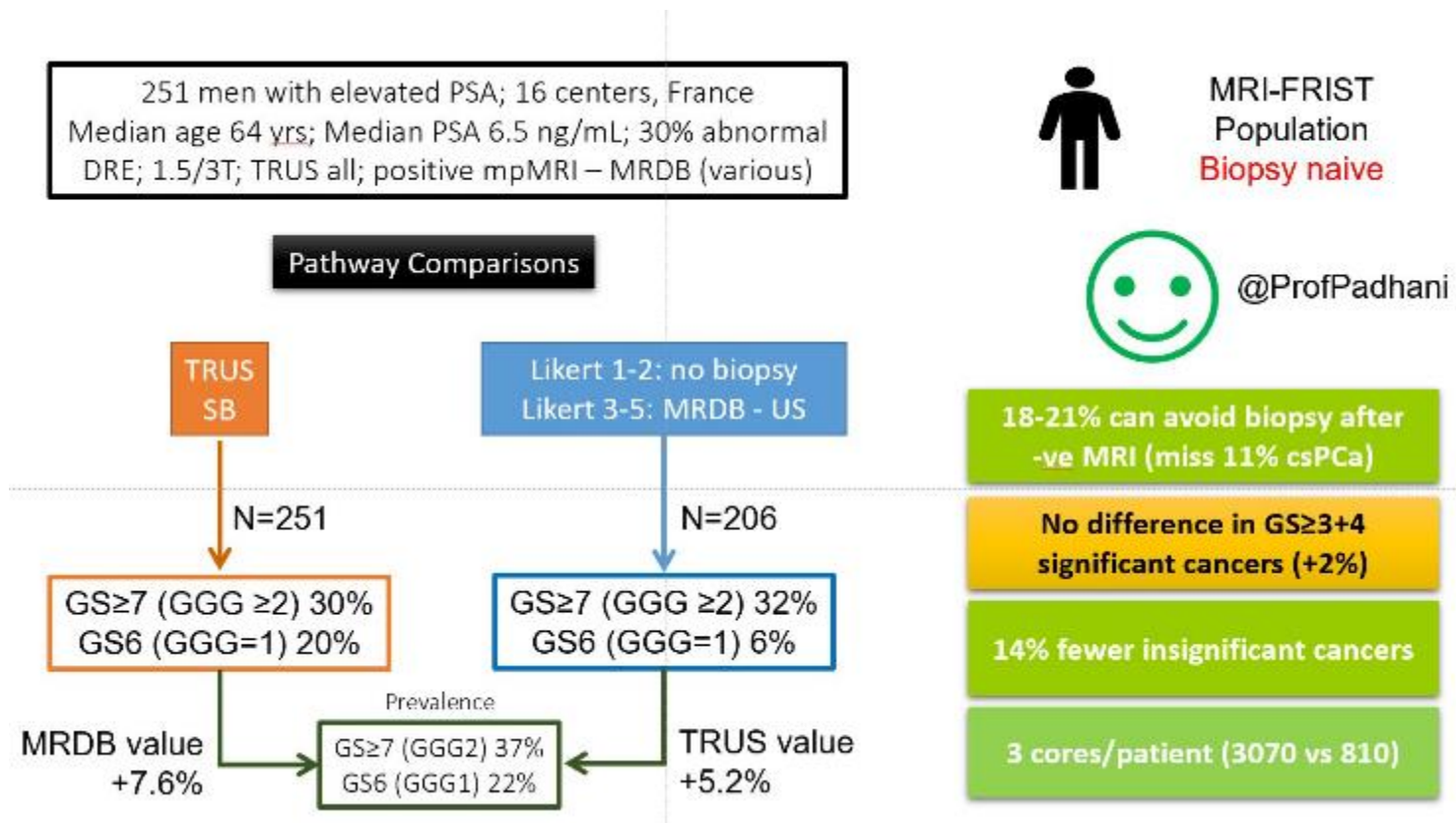
Krankenhaus der
Barmherzigen Brüder Trier

MedizincampusTrier
der  UNIVERSITÄTSmedizin.

MAINZ

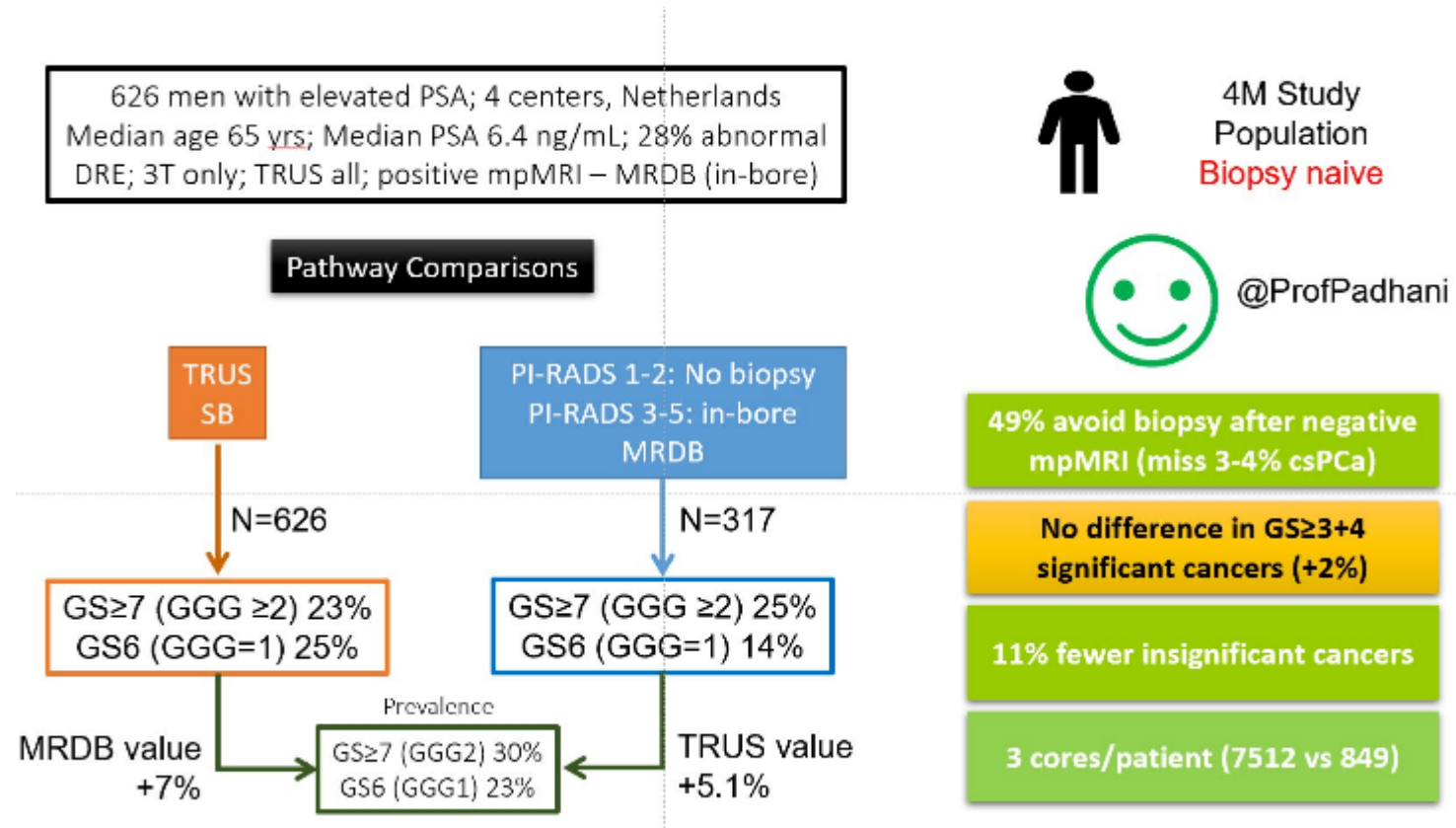


MRI-FIRST



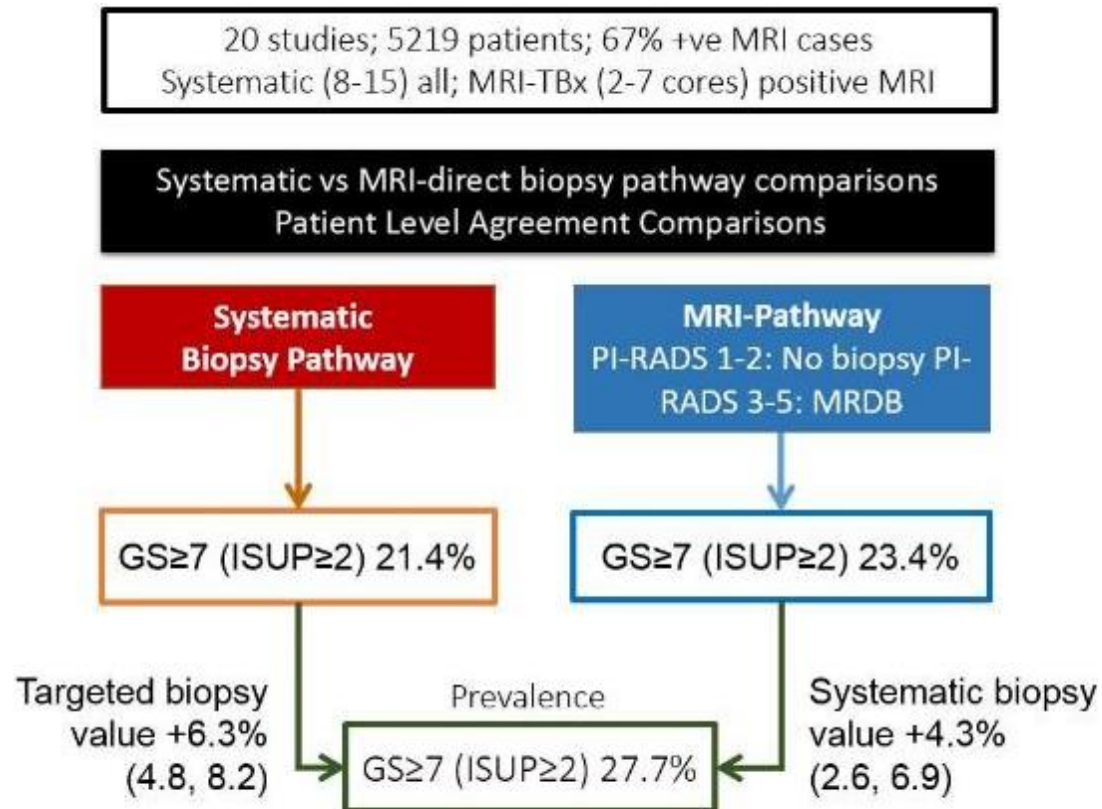
Rouviere O et al, Lancet oncol 2018

4M Study



Van der Leest et al, Eur Urol 2018

Cochrane Review



Meta-analysis
Population



Biopsy naive

MRI Pathway Benefits

33% (26-41) men avoid biopsy

MRI pathway lowers ISUP=1
yields (DR=0.63 (0.54, 0.74))

MRI pathway increases detection
of ISUP $\geq$ 2 (DR=1.05 (0.95, 1.16))

MRI pathway increases detection
of ISUP $\geq$ 3 (DR=1.09 (0.94, 1.26))

DR = Detection Ratio of MRI versus
systematic biopsy pathway

Drost et al, Cochrane review 2019



Krankenhaus der
Barmherzigen Brüder Trier

MedizincampusTrier
der  UNIVERSITÄTSmedizin.



MAINZ

PI-RADS v2

	PZ		TZ		
1	DWI	ADC	T2w		
2					
3					Individuelle Entscheidung?
4					
5					

Prof Schlemmer, dkfz

Fusionsbiopsie – Zusammenfassung I

- *Planung*: Qualitativ hochwertiges MRT
- **Guter Radiologe mit standardisiertem Befund**
- *Durchführung*: Eigene Erfahrung mit TRUS wichtiger als Biopsiesystem
- Kontinuierliche Rückmeldung über histologische Ergebnisse
- Klinische Parameter nicht vergessen!

Fusionsbiopsie – Zusammenfassung II

- mpMRI verbessert die Biopsieergebnisse
- Sättigungsbiopsien führen zu einer dtl. höheren Detektionsrate von Low Risk Tumoren
- Gute Aufklärung nötig, ob man eine Sättigungsbiopsie durchführt oder eher kontrolliert bzw. ein kombiniertes Verfahren anwendet

Neues in Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms

- Diagnostik des Prostatakarzinoms

Fusionsbiopsie

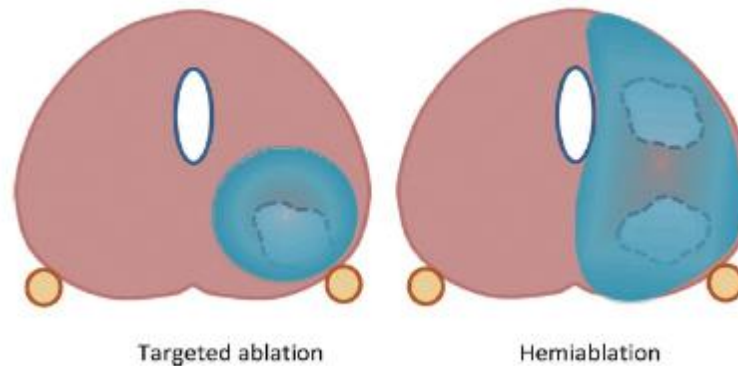
- Therapie des Prostatakarzinoms

Fokaltherapie bei Niedrigrisiko Tumoren

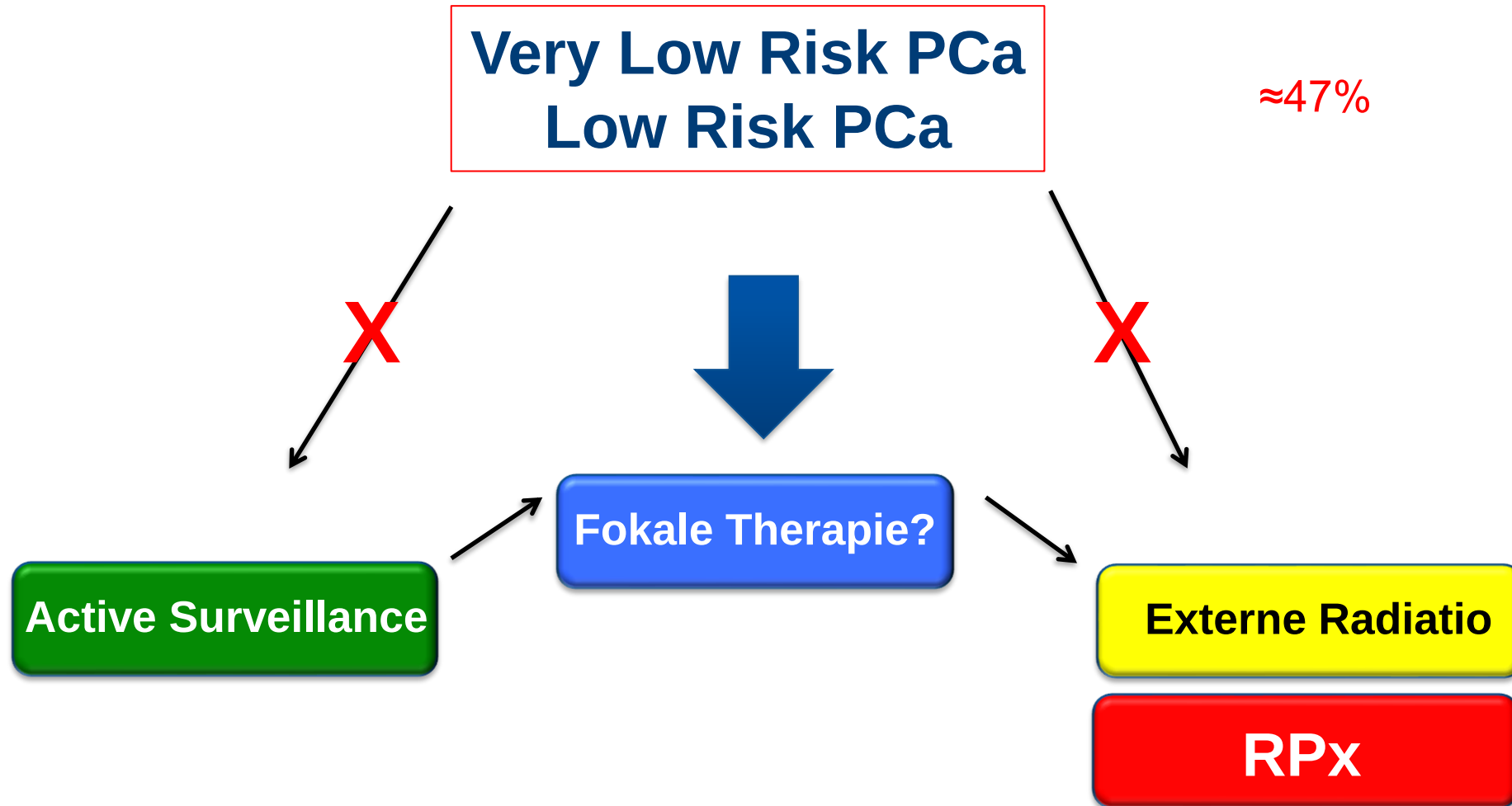
mHSPC, mCRPC und nmCRPC, Stampede G Langzeitergebnisse, PROfound

Fokaltherapie

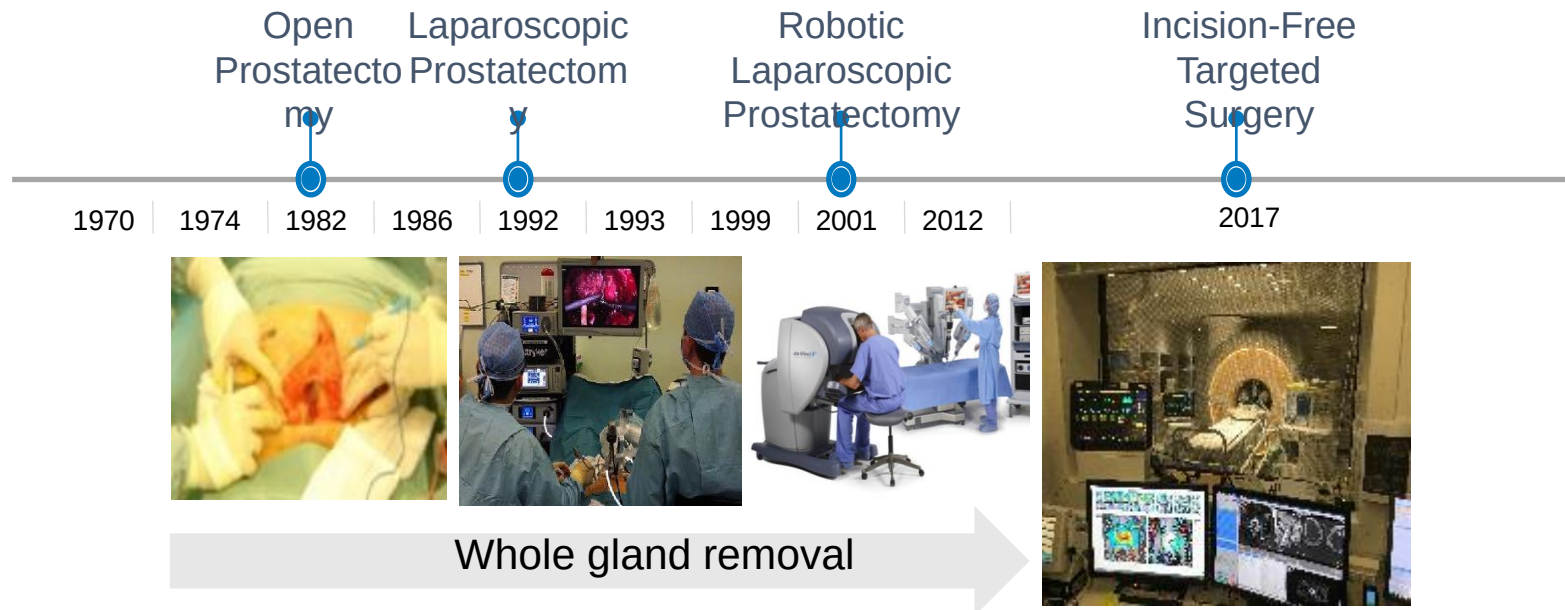
Durch bessere Lokalisation PCa ist eine weniger radikale Therapie z.B. mittels verschiedener fokaler Therapieverfahren möglich



Therapiealternativen bei Low Risk PCa

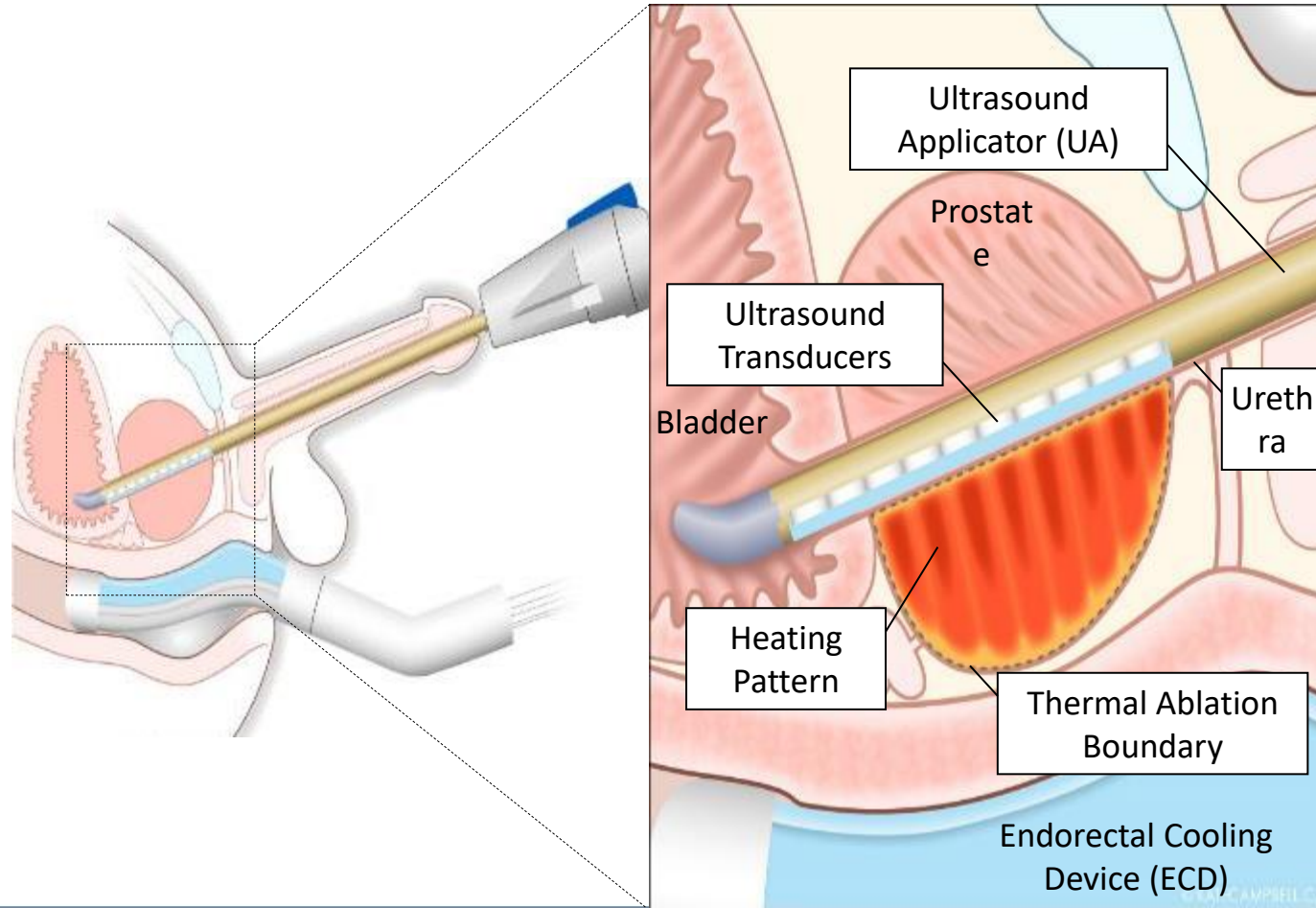


From open surgery to **incision-free surgery**

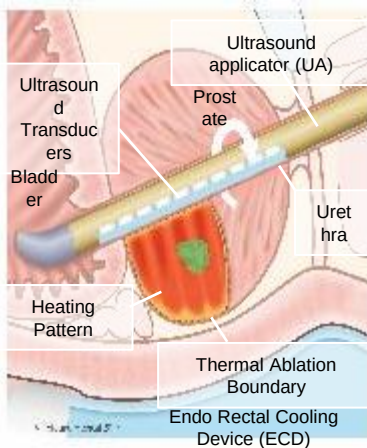
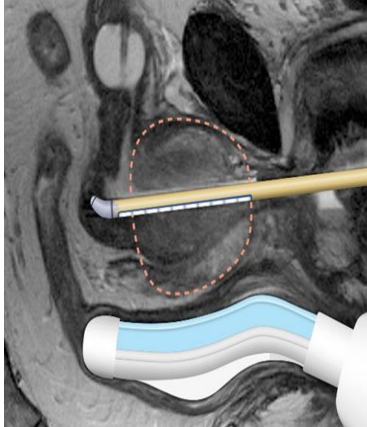


- Incision-free Surgery
- Surgical planning with real time imaging
- Whole gland or disease targeted partial ablation of prostate

TULSA-PRO



Prostate ablation from **Inside-Out**



Precise ablation with millimeter accuracy:

- Robotic applicator
- Real-Time MR Imaging
- Real-time temperature guidance and control

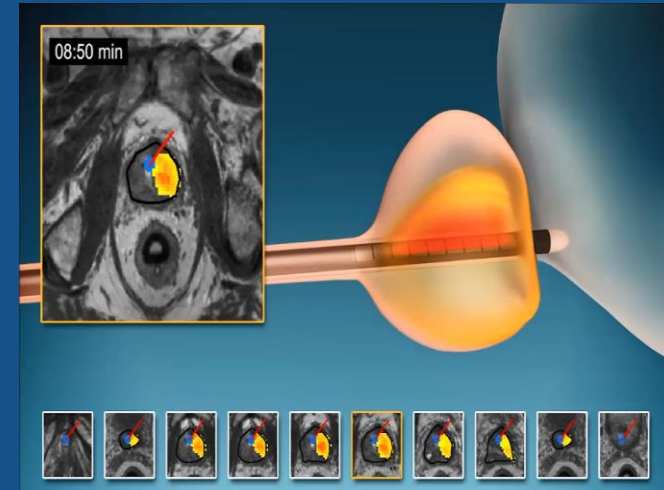
Personalized treatment:

- Whole gland to targeted therapy for localized prostate cancer
- BPH

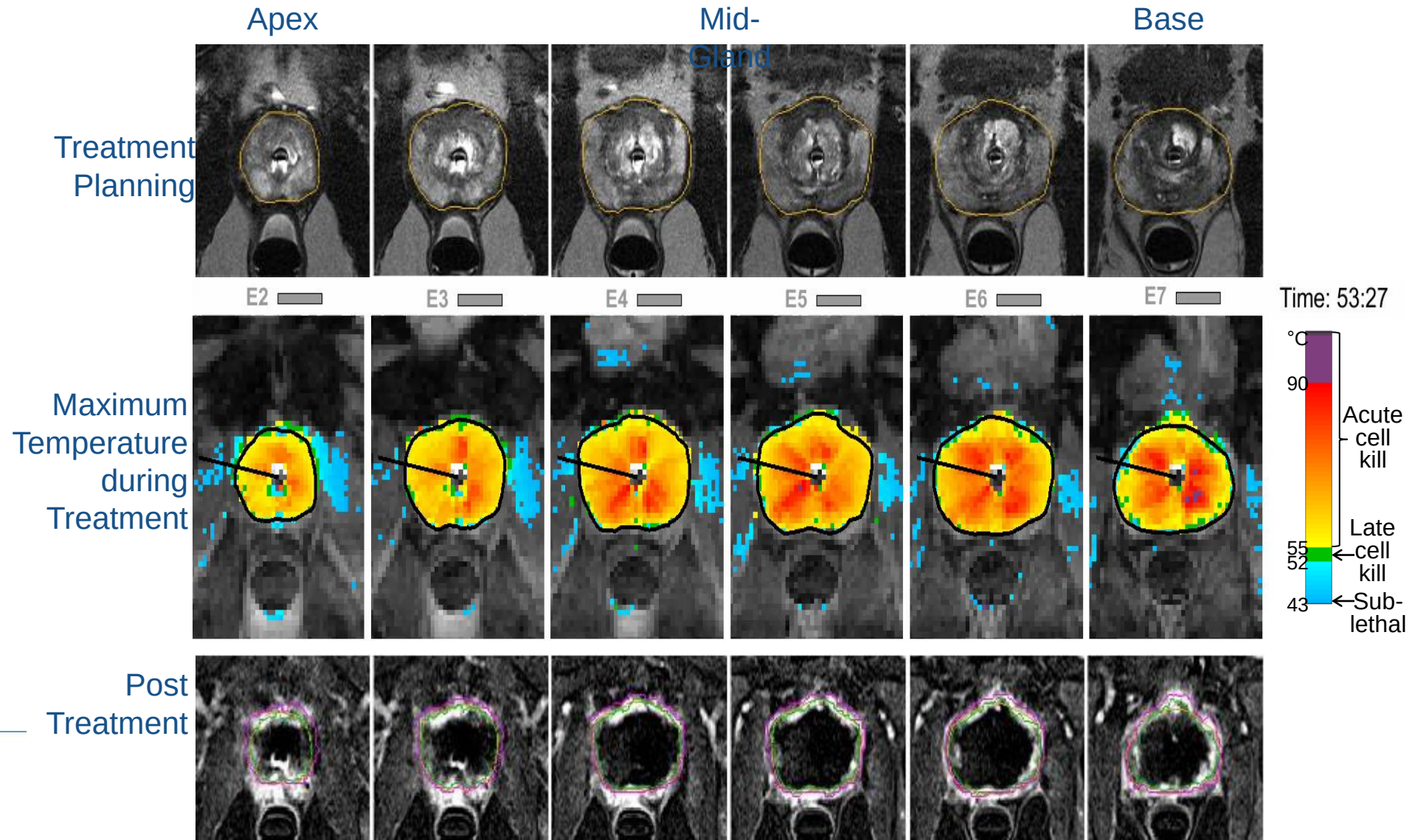
Safe and Effective:

- MR Imaging and Ultrasound heating inherently safer modalities
- Low side-effect profile
- Actively protects urethra and rectum via cooling

MR-Guided Transurethral Ultrasound Ablation of



TULSA Procedure Case Example (Axial Images)



Fazit: Fokale Therapie

- Es können mehr high-risk Pca durch gezielte Biopsien detektiert werden.
- Durch die Kombination der systematischen Biopsie mit der gezielten Biopsie kann die PCa-Detektionsrate noch weiter gesteigert werden.
- Die feste Einbindung der MRT in das Screening schont Ressourcen.
- Verschiebung des Risiko/Nutzen-Verhältnisses des Screenings durch Minimierung invasiver Diagnostik.
- Zukünftig weniger invasiven Therapie-Optionen möglich.

Neues in Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms

- Diagnostik des Prostatakarzinoms

Fusionsbiopsie

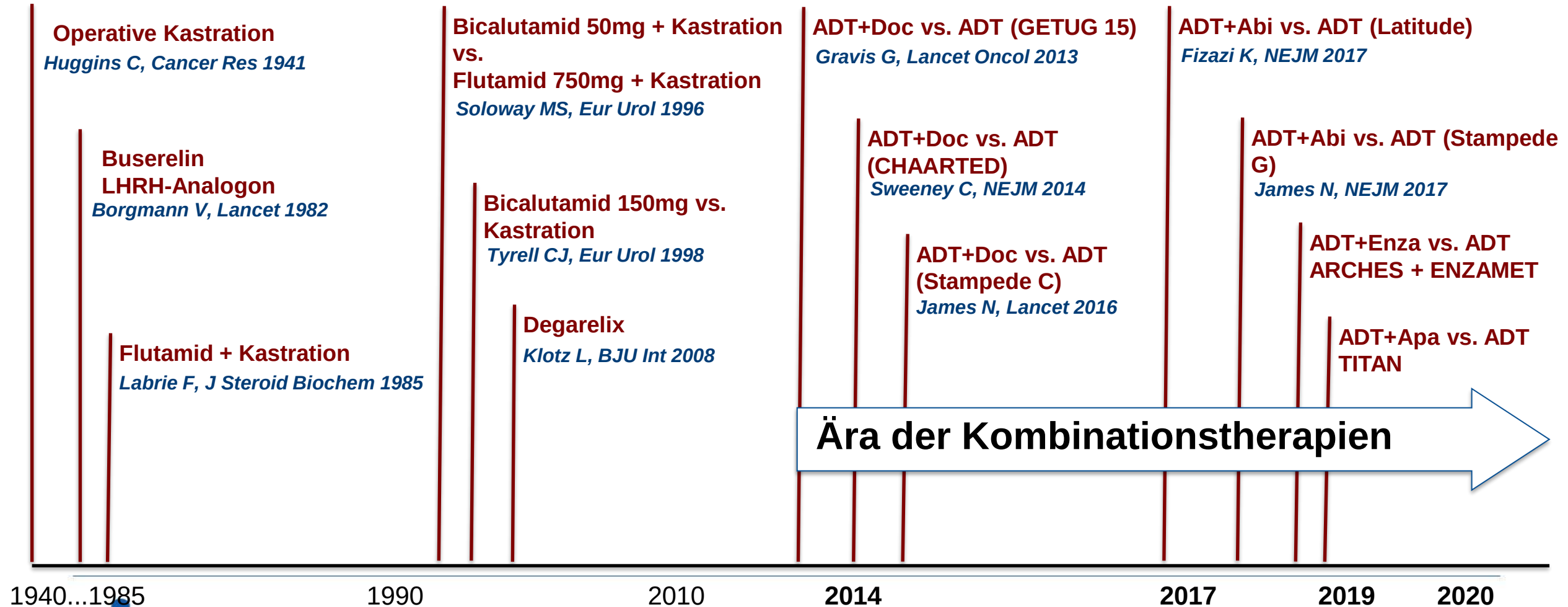
- Therapie des Prostatakarzinoms

Fokaltherapie bei Niedrigrisiko Tumoren

mHSPC, mCRPC und nmCRPC, Stampede G Langzeitergebnisse, PROfound



Entwicklung der Systemtherapie bei mHSPC



Welche Systemtherapie bei mHSPC?

ADT mono?

ADT + Abi?

*EMA-Zulassung
Oktober 2017*

mHSPC

ADT + Doc?

*EMA-Zulassung
Dezember 2019*

ADT + Apa?

*EMA-Zulassung
Januar 2020*



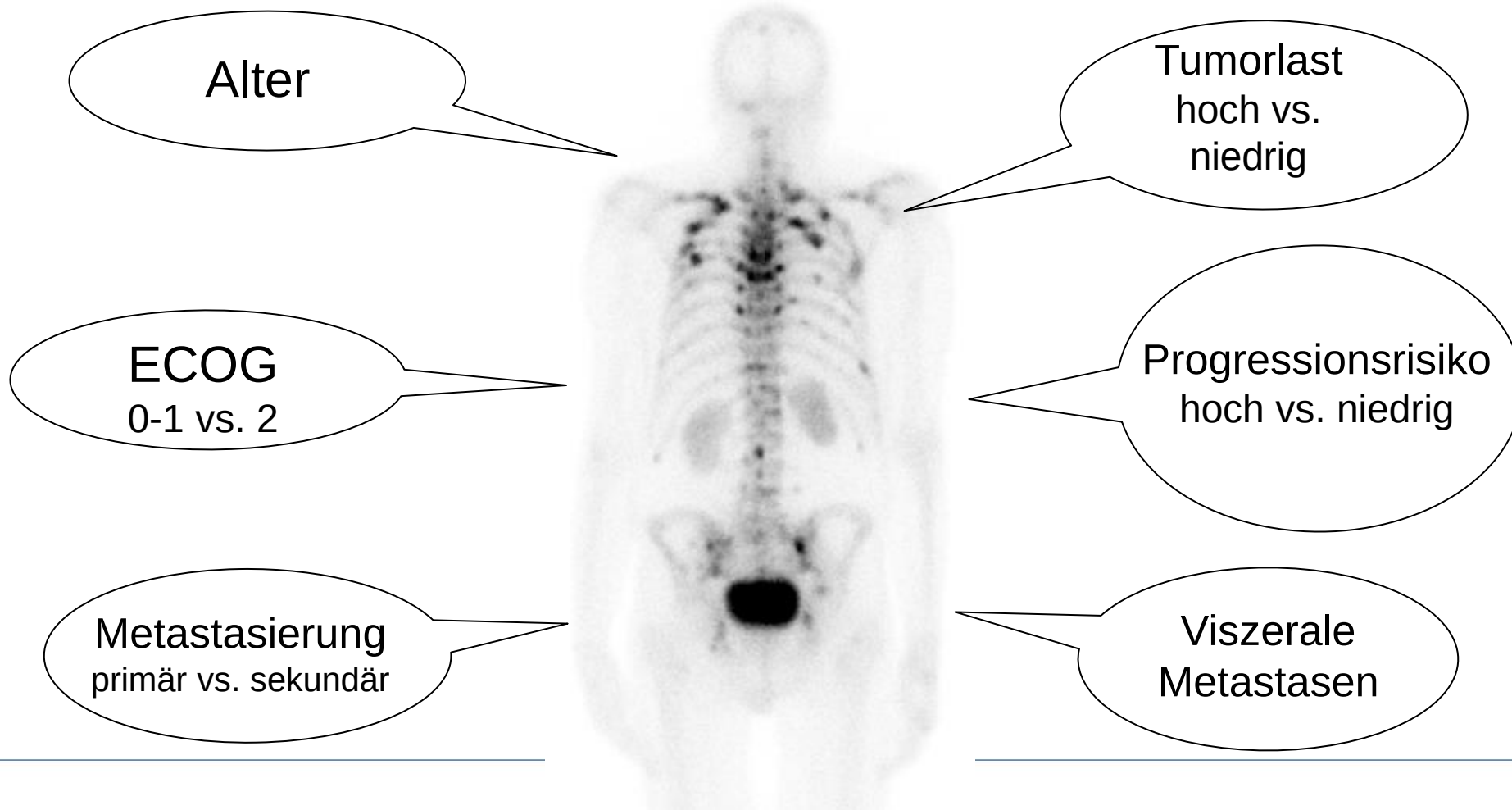
EMA-Zulassungstext mHSPC

Taxotere is a cancer medicine used to treat prostate cancer ... when the cancer has spread to other parts of the body (metastatic). Taxotere can also be used with androgen-deprivation therapy when hormonal treatment still works (hormone-sensitive prostate cancer).

Zytiga is used together with the medicines prednisone or prednisolone ... when the cancer is **newly diagnosed**, **high risk** and still sensitive to hormones; Zytiga is then used in combination with a treatment called androgen deprivation therapy.

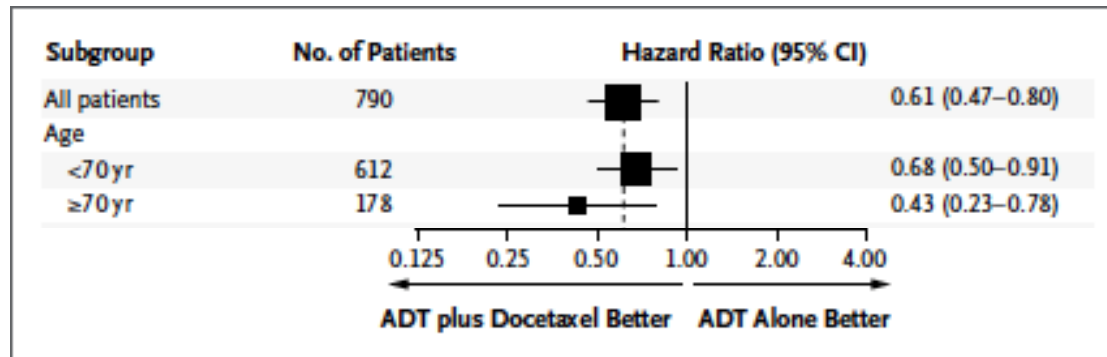
Erleada is a cancer medicine used to treat men with cancer of the prostate ... when the cancer has spread to other parts of the body (metastatic) but responds to treatment that lowers testosterone levels (hormone sensitive). Erleada is used in combination with a treatment called androgen deprivation therapy.

Mögliche Entscheidungskriterien für die Therapiewahl

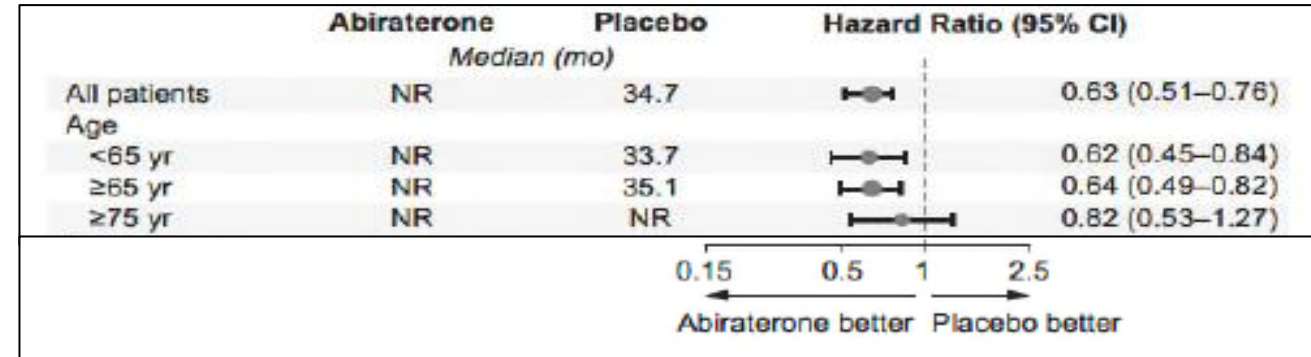


Alter: CHAARTED, LATITUDE und TITAN

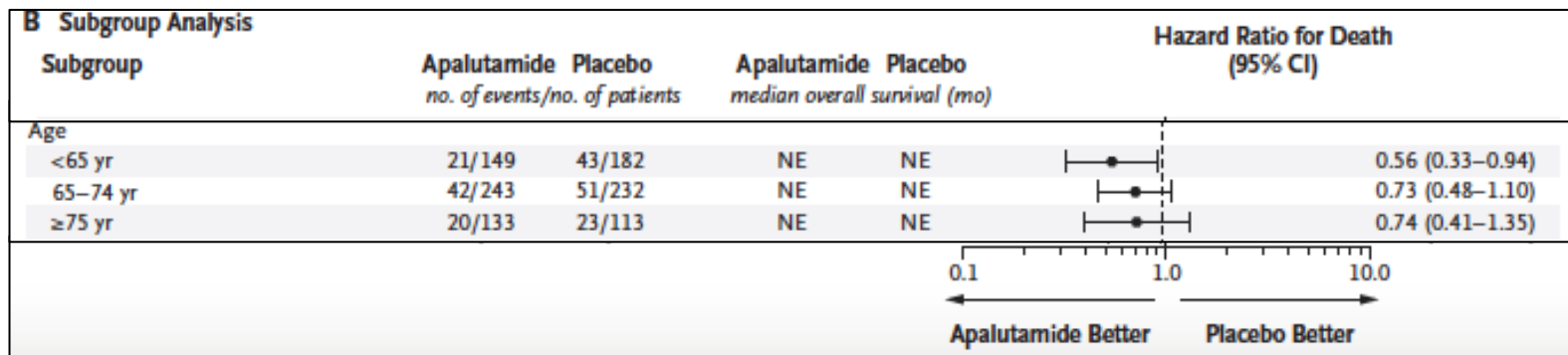
Docetaxel



Abirateron



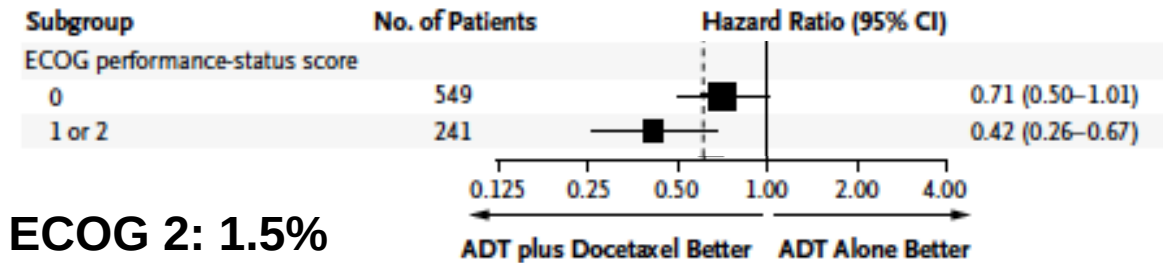
Apalutamid



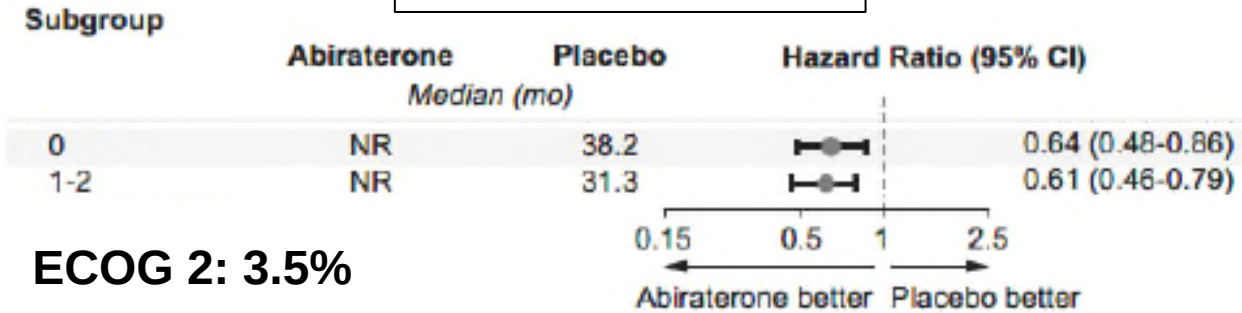
**Alter ist kein Ausschlussfaktor
für die Kombinationstherapie!**

ECOG: CHAARTED, LATITUDE und TITAN

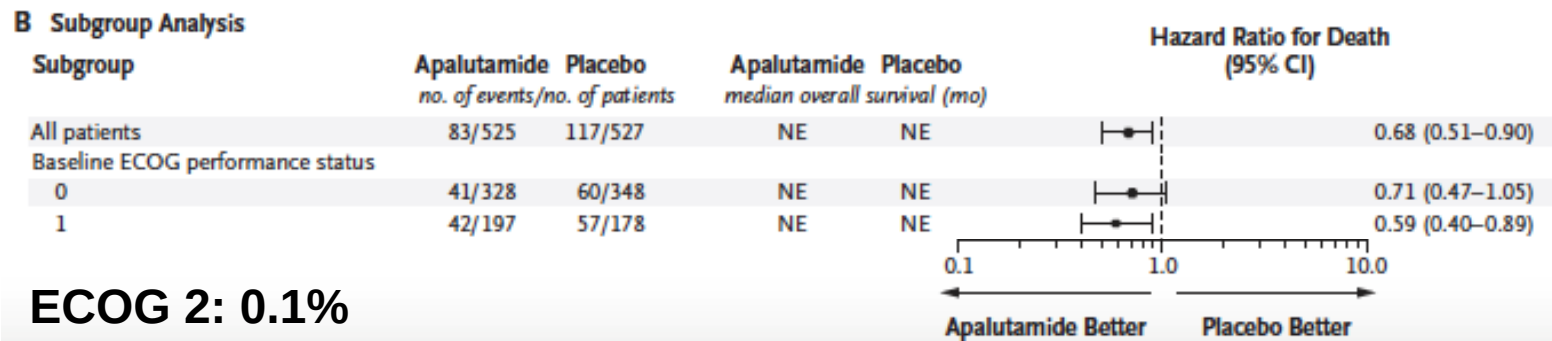
Docetaxel



Abirateron



Apalutamid

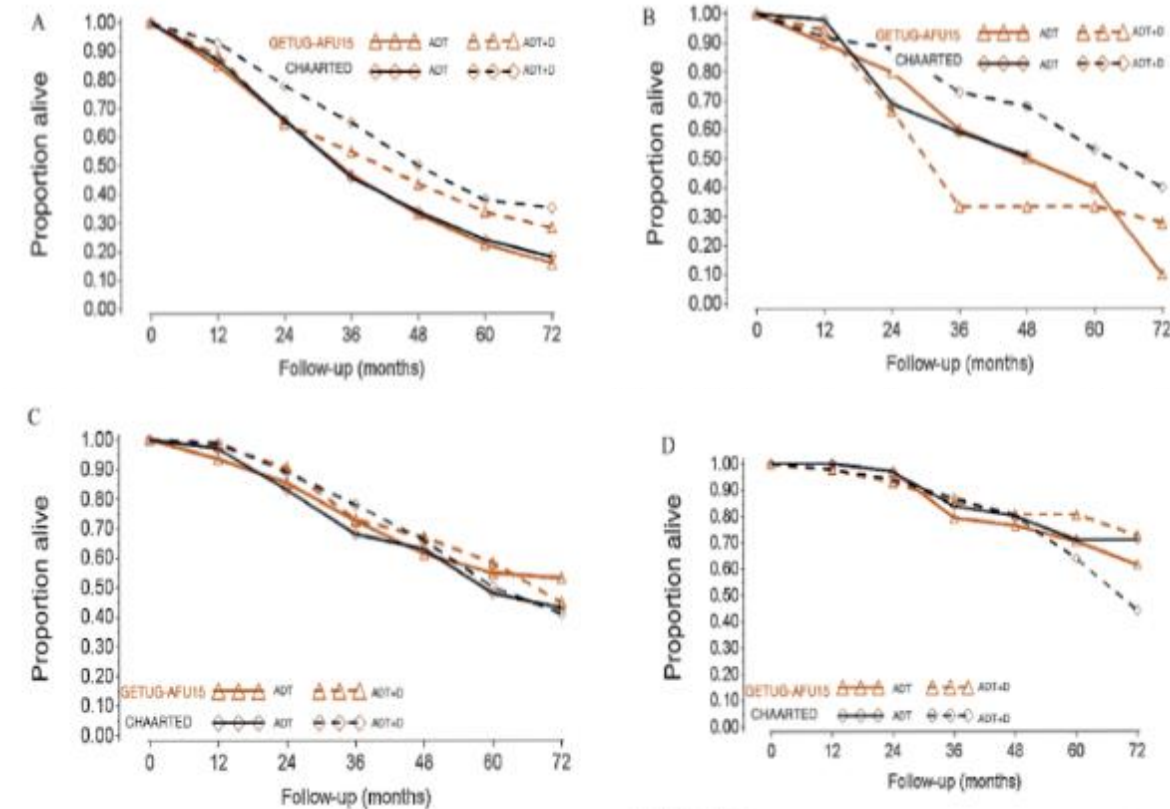


- Kein Unterschied zwischen ECOG 0 und ECOG 1
- Keine valide Aussage über ECOG 2 möglich



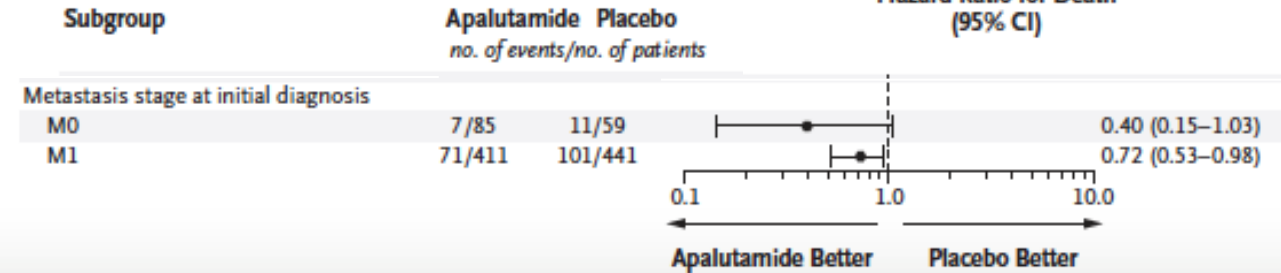
Metastasierung primär vs. sekundär

Docetaxel



Apalutamid

B Subgroup Analysis



- Docetaxel: Valide Datenlage nur für primär metastasierte Patienten
- Apalutamid: Valide Datenlage für primär und sekundär metastasierte Patienten
- Abirateron: Nur zugelassen für primär metastasierte Patienten



Tumorlast und Progressionsrisiko

Tumorlast

„high volume“ Definition

- ≥ 4 Knochenmets, davon 1 außerhalb des Stammskeletts
- oder
- visz. Mets

PROGRESSIONSRISIKO

„high risk“ Definition

mind. 2 von 3 Kriterien:

- ≥ 3 Knochenmets
- Gleason ≥ 8
- visz. Mets

CHAARTED-Studie

„Besonders die high volume Patienten haben von Docetaxel profitiert“

LATITUDE-Studie

„Voraussetzung für die Verschreibung von Abirateron“



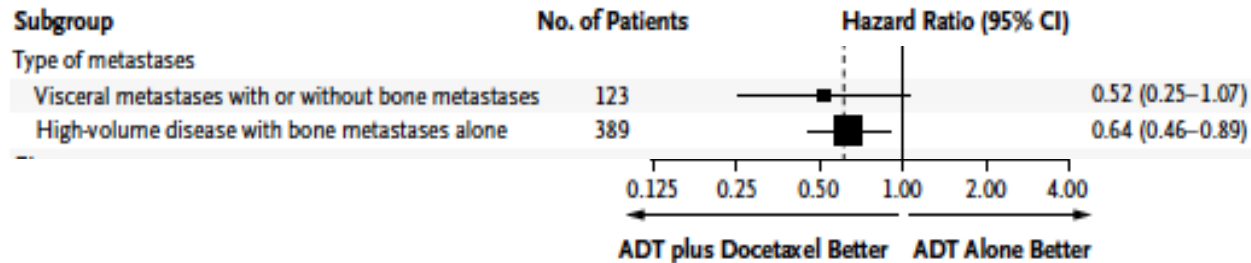
Tumorlast und Progressionsrisiko: Die Datenlage mHSPC

	Docetaxel + ADT vs. ADT mono		Abirateron + ADT vs. ADT mono		Apalutamid + ADT vs. ADT mono
	CHAARTED	STAMPEDE C	STAMPEDE G	LATITUDE	TITAN
OS	0.72	0.81	0.61	0.66	0.67
OS (high volume)	0.63	0.81	0.60	0.62	0.68
OS (low volume)	1.04	0.76	0.64	0.72	0.67
OS (high risk)	-/-	-/-	0.54	0.66	-/-
OS (low risk)	-/-	-/-	0.66	-/-	-/-
Wissenswert	65% high volume 35% low volume	23% nicht auswertbar	55% high volume 45% low volume	75% high volume 25% low volume	63% high volume 37% low volume

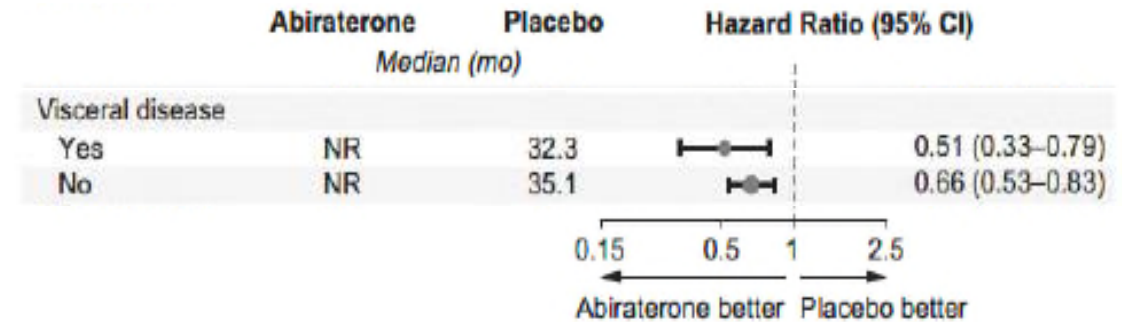


Viszerale Metastasen

Docetaxel

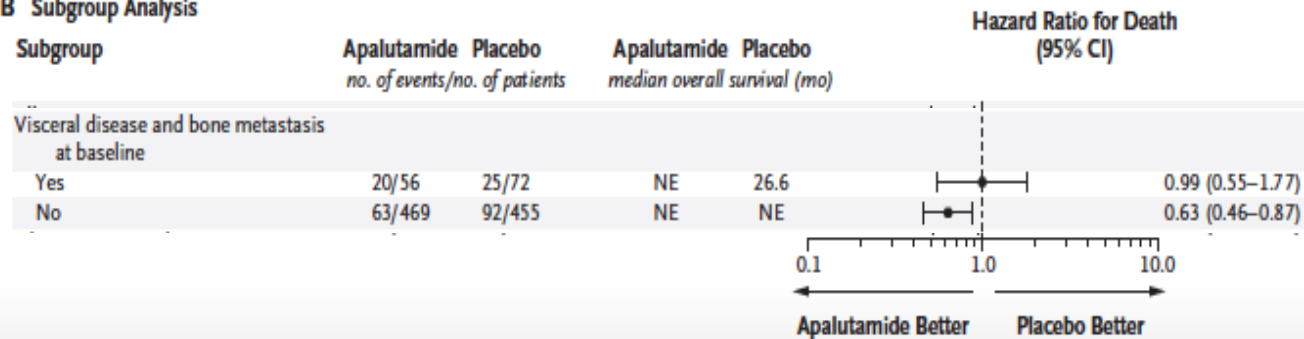


Abirateron



Apalutamid

B Subgroup Analysis



- **Docetaxel: Zu empfehlen**
- **Abirateron: Zu empfehlen**
- **Apalutamid: Bedingt zu empfehlen**

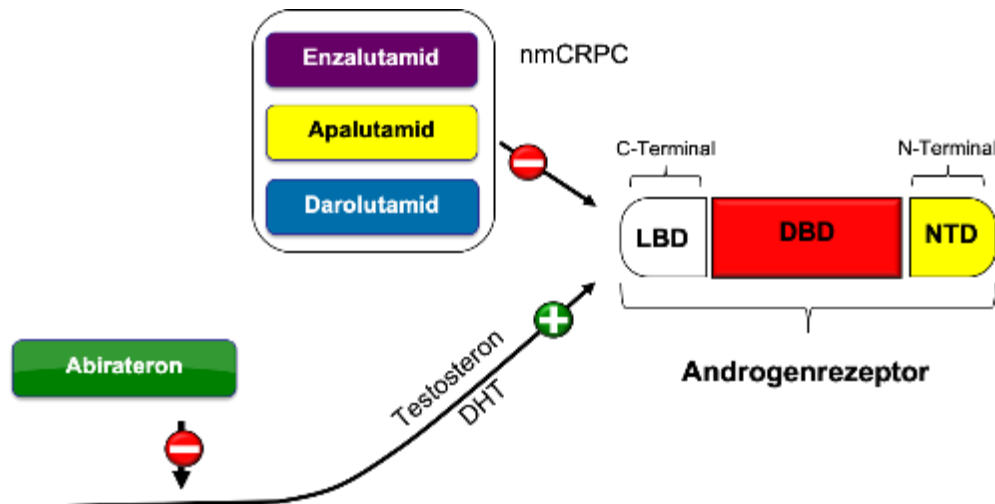
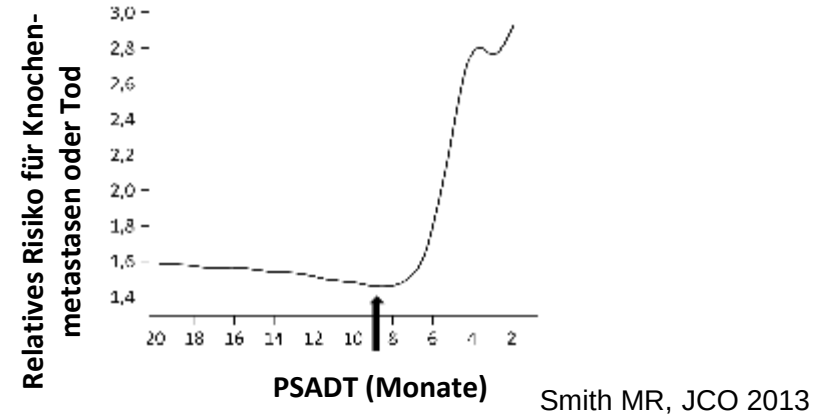


Sinnvolle Einsatzmöglichkeiten unter Berücksichtigung von Zulassung und Datenlage

	Alter		ECOG		Metastasierung		Tumorlast		Progressionsrisiko		Viszerale Metastasen	
	<75	≥75	0-1	2	primär	sekundär	niedrig	hoch	niedrig	hoch	nein	ja
Docetaxel	✓ ✓	✓	✓ ✓	✗	✓ ✓	✗	✓	✓ ✓	✓	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓
Abirateron	✓ ✓	✓	✓ ✓	✓	✓ ✓	✗	✓ ✓	✓ ✓	✗	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓
Apalutamid	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓	✓	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓	✓

Problemfall nicht-metastasiertes CRPC

- Lange Zeit Bereich mit Versorgungslücke
- Bis vor 1 Jahr keine Behandlung mit OS-Nutzen verfügbar
- Rasche Progression führt zu Metastasen und Symptomen bei PSADT <10 Monate
- Möglicherweise besseres Überleben bei früherem Therapiebeginn
- Metastasenfreies Überleben guter Surrogatmarker für das Gesamtüberleben



nmCRPC-Studien

SPARTAN
Apalutamide
vs. Placebo

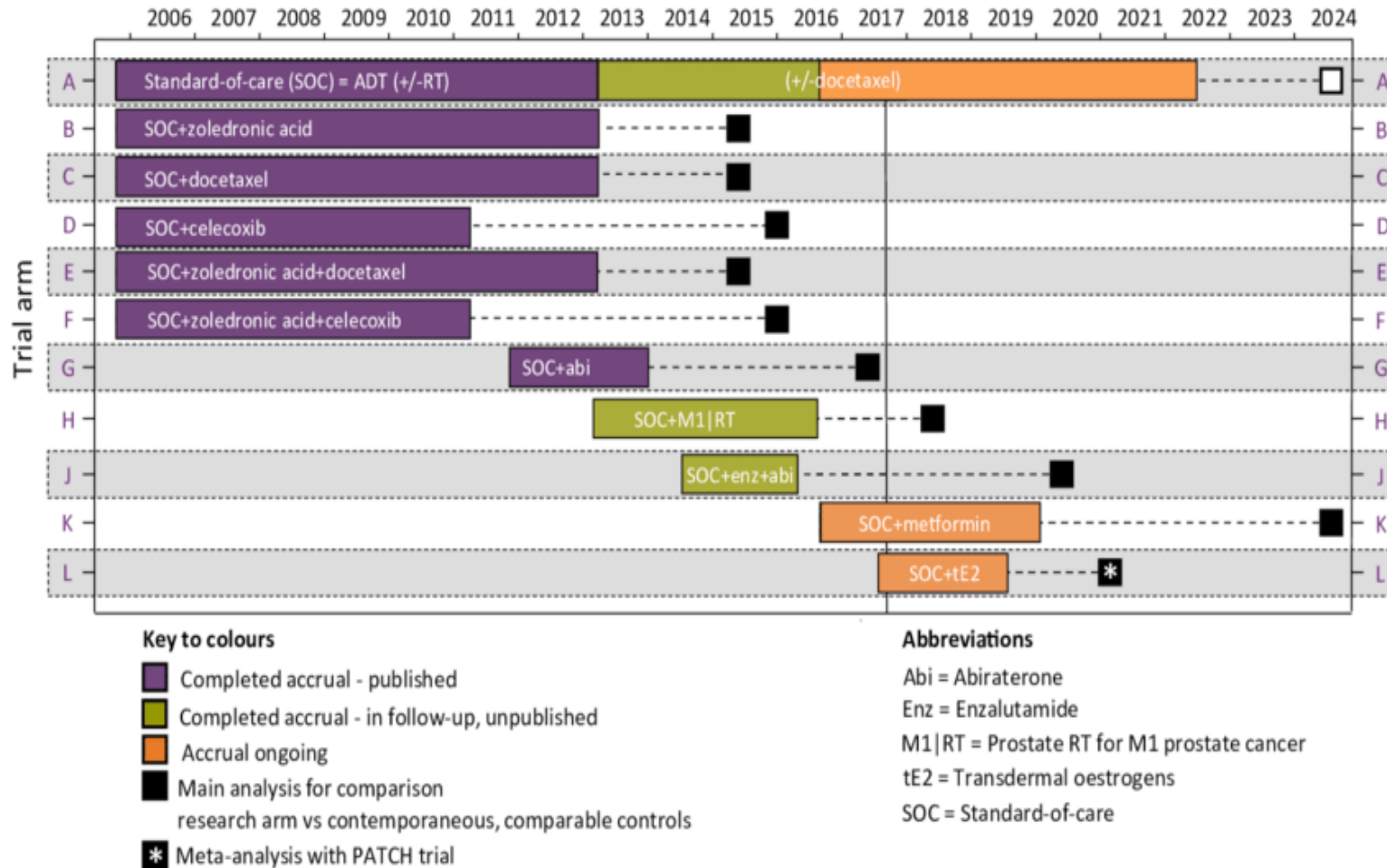
PROSPER
Enzalutamide
vs. Placebo

ARAMIS
Darolutamide
vs. Placebo

Aktuelle systemische Therapieoptionen bei M0-CRPC

	SPARTAN (ADT + APA vs. ADT)	PROSPER (ADT + ENZA vs. ADT)	ARAMIS (ADT + DARO vs. ADT)
Medianes Follow up	52.0 Monate	48.0 Monate	29.1 Monate
Medianes metastasenfreies Überleben	40.5m vs. 16.2m (HR 0.28; p<0.0001)	36.6m vs. 14.7m (HR 0.29; p<0.001)	HR 40.4m vs. 18.4m (HR 0.41; p<0.001)
Medianes Gesamtüberleben	73.9m vs. 59.9m (HR 0.78; p=0.016)	67.0m vs. 56.3m (HR 0.73; p=0.001)	NR vs. NR (HR 0.69; p=0.003)
PFS2 (mCRPC)	HR 0.5; p<0.0001	-/-	-/-
FDA-Zulassung	2/2018	7/2018	7/2019
EMA-Zulassung	11/2018	10/2018	4/2020

STAMPEDE G Langzeitergebnisse

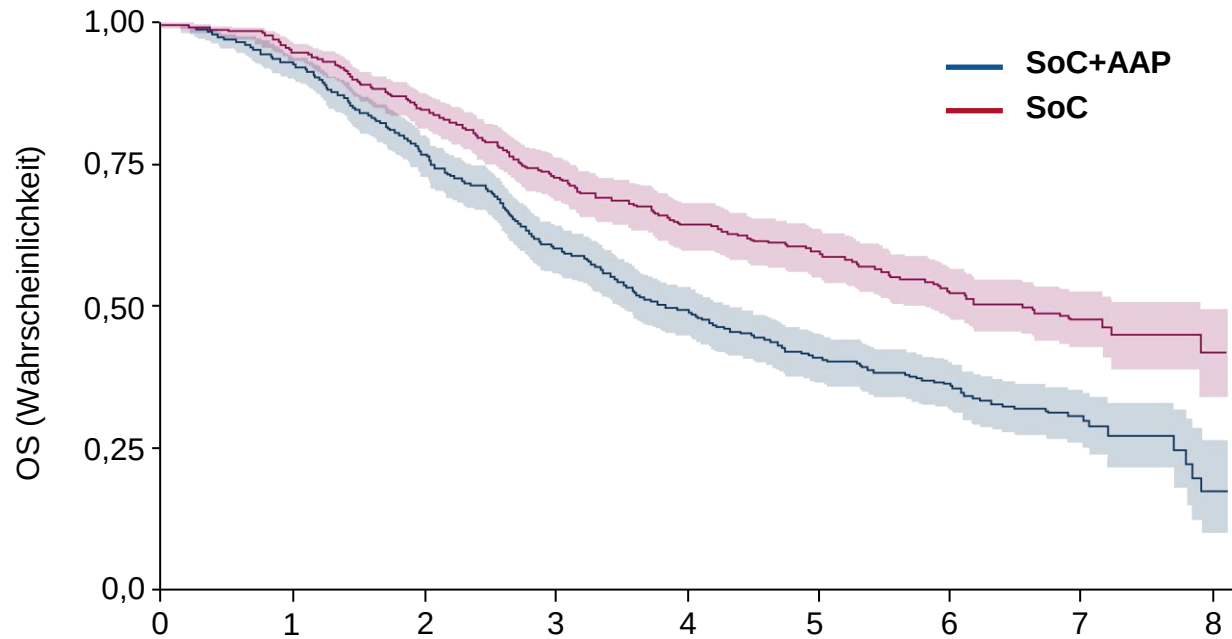


Stampede Arm G M1-Population (Abi+ADT vs. ADT mono)

- Signifikanter ÜL-Vorteil durch Abirateron
- Bestätigung der LATITUDE-Daten
- ÜL-Vorteil unabhängig von Tumorlast oder Progressionsrisiko

Ergebnisse nach einem medianen FU von 3 Jahren

STAMPEDE G Langzeitergebnisse in 2020



HR 0,60
95% KI 0,50; 0,71
P-Wert 0,0000000003

Medianes Überleben (Jahre)

SoC = 3,8 SoC+AAP = 6,6

Ereignisse

SoC = 329 SoC+AAP = 244

2017 (nur M1)

HR 0,61
95% KI 0,49; 0,75

SoC									
Anzahl Patienten	502	464	380	297	241	182	100	39	2
Zensiert	0	4	8	9	11	30	91	141	171
Gestorben	0	34	114	196	250	290	311	322	329
SoC+AAP									
Anzahl Patienten	501	474	421	367	314	284	176	56	6
Zensiert	0	4	6	10	12	19	95	204	251
Gestorben	0	23	74	134	175	198	230	241	244



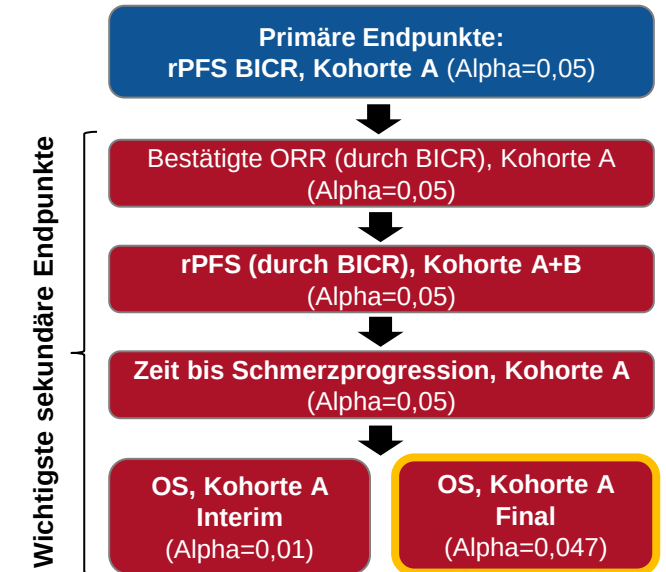
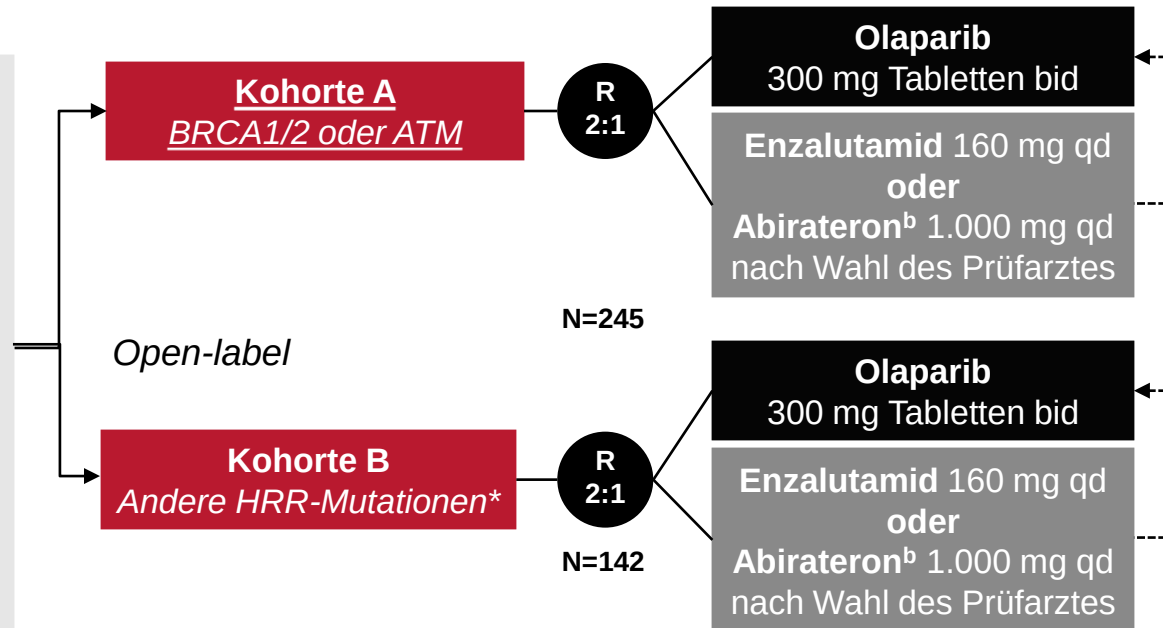
**Krankenhaus der
Barmherzigen Brüder Trier**

MedizincampusTrier
der **JG|U** UNIVERSITÄTS**medizin.**
MAINZ



PROfound: mCRPC Phase III-Studie Olaparib vs. Abi/Enza nach NHT-Versagen

- Patienten mit mCRPC, deren Erkrankung unter vorheriger Therapie mit einem NHA^a für ein metastasiertes und/oder kastrationsresistentes Prostatakarzinom fortgeschritten ist
- Nachweis einer qualifizierenden HRR-Mutation im Tumorgewebe
- ECOG PS 0-2



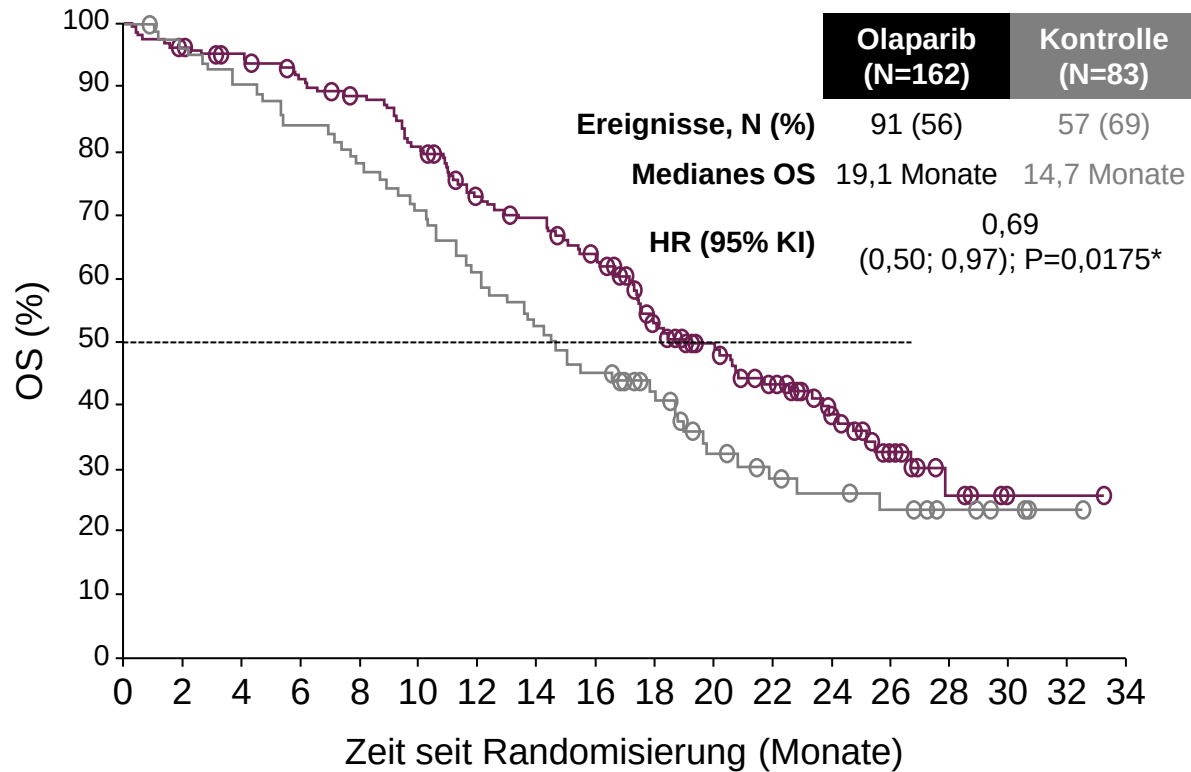
Stratifikation

- Vorherige Taxan-basierte Therapie
- Messbare Erkrankung bei Baseline

Primärer Endpunkt	Wichtigste sekundäre Endpunkte
• Radiografisch progressionsfreies Überleben (Kohorte A)	• Objektive Ansprechrates nach BICR^c • rPFS nach BICR^c (Kohorte A + B) • Zeit bis zur Schmerzprogression (Kohorte A) • OS (Kohorte A) • Sicherheit

PROfound: mCRPC Phase III-Studie Olaparib vs. Abi/Enza nach NHT-Versagen

OS in Kohorte A (*BRCA1*, *BRCA2* oder *ATM*)



Subgruppenanalyse für OS in Bezug auf Einzelgene:

Größter Nutzen bei *BRCA1*- oder *BRCA2*- Mutation

*0,047 α bei der finalen Analyse des OS. Die mediane Follow-up-Dauer für zensierte Patienten betrug 21,9 Monate im Olaparib-Arm und 21,0 im Kontrollarm.



Krankenhaus der
Barmherzigen Brüder Trier

Fazit: Systemtherapie

- Seit 2013 ist eine Vielzahl von neuen Therapiemodalitäten und Kombinationsmöglichkeiten auf den Markt gekommen
- Patienten mit einem PCA Rezidiv oder einem metastasierten PCA leben mitunter nun deutlich länger als eine Dekade!

COVID 19 und PCa: Empfehlung der EAU

Treatment of metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC)				
Priority category	Low Priority	Intermediate Priority	High priority	Emergency
	Clinical harm (progression, metastasis) very unlikely if postponed 6 months	Clinical harm (progression, metastasis) possible if postponed 3-4 months but unlikely	Clinical harm (progression, metastasis) and (cancer related) deaths very likely if postponed > 6 weeks	Life-threatening situation or opioid-dependent pain
Level of evidence	3		2	
COVID-recommendation	Defer by 6 months	Treat before end of 3 months	Treat within < 6 weeks	Treat within < 24 h
	For men with low volume metastatic disease when ADT + prostate EBRT is considered, postpone EBRT, until the pandemic is no longer a major threat		Offer immediate systemic treatment* to M1 patients (alphabetic order: abiraterone acetate plus prednisone or apalutamide or enzalutamide)	
* SOC is ADT + something (alphabetic order: abiraterone acetate plus prednisone or apalutamide or enzalutamide, or docetaxel). * Avoid ADT combined with docetaxel based on the risk of neutropenia and frequent hospital visits during the pandemic – The use of abiraterone acetate with 5 mg prednisone daily might be reconsidered (steroid use).				

Treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)^			
Priority category	EU-930; No. of Pages 2	ARTICLE IN PRESS EUROPEAN UROLOGY FOCUS XXX (2019) XXX-XXX	Emergency
	available at www.sciencedirect.com journal homepage: www.europeanurology.com/eufocus		(progression, and (cancer) is very likely if 6 weeks
Level of evidence			2
COVID-recommendation			< 6 weeks
First line	Letter to the Editor Re: Maria J. Ribal, Philip Cornford, Alberto Briganti, et al. European Association of Urology Guidelines Office Rapid Reaction Group: An Organisation-wide Collaborative Effort to Adapt the European Association of Urology Guidelines Recommendations to the Coronavirus Disease 2019 Era. Eur Urol. In press. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.04.056 <i>Metastatic Prostate Cancer and COVID-19: Do Current Data Allow Modification of Established Treatment Recommendations?</i> systemic treatment, these results are interesting and might support the rationale to promote treatment targeting the androgen receptor in mHSPC and mCRPC during the pandemic. It is noteworthy that several studies indicate that anti-androgen drugs could be a hypothetical treatment option for COVID-19 [5]. Indeed, androgen sensitivity might be a gateway to COVID-19 disease severity. Hoffmann and colleagues [6] demonstrated that SARS-CoV-2 cell entry depends inter alia on TMPRSS2, as it primes the spike protein of the virus. While the actual function of TMPRSS2 remains unclear, its regulation by the androgen receptor has already been shown. TMPRSS2 gene fusions with the E26 transformation-specific	patients with mCRPC on long-acting agents. Choice of first-line on the performance outcomes, side effects, location and disease, patient preference and on the treatment for sensitive metastatic disease as well as use of resources and specific to COVID-19	
* Chemotherapy is a higher number option is available	linked to COVID-19 disease severity by TMPRSS2 expression. However, the available data are not sufficient to dispense with taxane treatment during the pandemic. In compliance with all COVID-19 safety regulations, treatment decision-making for mPC should still be based on the well-established principles of tumor aggressiveness, comorbidity, and patient preference.	It should be given 3-weekly with systematic G-CSF to avoid should be given if indicated and no other treatment mg / daily might be reconsidered (steroid use).	



Kranjčević Ribal

Thomas C, Eur Urol Focus 2020



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !



Abteilung für Urologie und Kinderurologie
Institut für Lithotripsie

