

# FORTBILDUNG

Trotz grosser Fortschritte in den letzten Jahren sind noch viele Fragen offen

## Medikamentöse Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms

**Trotz vieler Fortschritte in Vorsorge und Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms steht das fortgeschrittene metastasierte Prostatakarzinom weiterhin an dritter Stelle der Krebsmortalität beim Mann. Dieser Artikel gibt eine Übersicht über dessen aktuelle medikamentöse Therapiemöglichkeiten.**



**Malgré beaucoup de progrès dans la prévoyance et le traitement d'un carcinome de la prostate localisé le carcinome de la prostate avancé et métastaté se trouve toujours à la troisième place de la mortalité due au cancer chez des hommes. Cet article donne un aperçu sur ses possibilités de thérapie médicamenteuse actuelles.**

Die Androgendeprivation stellt die initiale Standardbehandlung dar, wobei neueste Untersuchungen einen Überlebensvorteil für den zusätzlichen Einsatz einer Chemotherapie mit Docetaxel gezeigt haben. Beim Auftreten einer Kastrationsresistenz bestehen seit einigen Jahren verschiedene neue systemische Therapiemöglichkeiten, die in randomisierten Studien einen Überlebensvorteil gezeigt haben. Noch ist nicht geklärt, in welcher Sequenz oder Kombination diese Behandlungsoptionen optimal eingesetzt werden sollen.

### Das metastasierte kastrationsnaive Prostatakarzinom (mCNPC)

Die Diagnose eines metastasierten Prostatakarzinoms wird in etwa 20% der Fälle de novo gestellt, häufiger ist jedoch die Diagnose einer metastasierten Erkrankung bei lokal vorbehandelten Patienten. Denn trotz optimaler lokaler Therapie erleidet im weiteren Verlauf bis zur Hälfte der Patienten ein Tumorrezidiv in Form eines asymptomatischen PSA-Anstiegs (biochemisches Rezidiv), eines Lokalrezidivs oder einer metastasierten Erkrankung. Dabei gilt es, zwei wichtige klinische Situationen zu unterscheiden: das bislang unbe-



**Dr. med. Richard Cathomas**  
Chur

handelte „kastationsnaive“ Stadium mit sehr gutem Ansprechen auf antihormonelle Manipulationen und das „kastationsresistente“ Stadium (früher „Hormon-refraktär“) in dem trotz fortgesetzter Kastration eine Progredienz auftritt.

### Die Androgendeprivation (Androgen Deprivation Therapy, ADT)

Die positiven Effekte einer Kastration auf Prostatakarzinomzellen wurden bereits 1941 durch den Urologen Charles Huggins nachgewiesen (1). Nach wie vor ist beim mCNPC die hormonablative Therapie die systemische Therapie der ersten Wahl. Die kastrationsbasierten Behandlungen mittels bilateraler subkapsulärer Orchiektomie oder LHRH Analoga (LHRH Agonist oder Antagonist) stellen dabei Standardtherapien dar mit einem Ansprechen in über 80% der Fälle (2). Zu Beginn der Therapie mit LHRH Agonisten ist ein „flare phenomenon“ zu beachten, ein markanter Anstieg des Testosteronspiegels, welcher initial zu einer Verschlechterung des Prostatakarzinoms führen kann. Dieser Effekt muss mittels kurzfristiger Kombination mit einem Antiandrogen (z.B. Bicalutamid 50 mg/d für 4 Wochen) verhindert werden. Vor einigen Jahren wurden die LHRH Antagonisten (Degarelix) eingeführt, eine Medikamentenklasse, die kein „flare phenomenon“ verursacht. Ein zusätzlicher

möglicher Vorteil des Degarelix ist die verminderte kardiovaskuläre Morbidität im Vergleich zu den LHRH Agonisten (3).

In Tabelle 1 sind die verschiedenen Möglichkeiten und Formen einer antihormonellen Therapie zusammengefasst. Früher gebräuchliche Hormonmanipulationen zur Zweitlinientherapie wie Ketokonazol oder Östrogenpräparate (z.B. Diethylstilbestrol, DES) werden seit der Zulassung von Abirateron und Enzalutamid kaum mehr eingesetzt und sind daher nicht aufgeführt.

### Besondere Formen der ADT

Neben der Standardbehandlung mittels alleiniger Kastration wurden auch andere Möglichkeiten der ADT geprüft, die jedoch zum Teil kontrovers diskutiert werden. Die kombinierte Androgenblockade (CAB) zeigte gemäss einer grossen Meta-Analyse nur geringe Vorteile bezüglich des Gesamtüberlebens (OS) bei erhöhter Toxizität (4). Die Monotherapie mit Antiandrogenen (z.B. Bicalutamid 150 mg/d) stellt wegen der leicht reduzierten Nebenwirkungen (v.a. weniger Libidoverlust und Impotenz) allenfalls eine Alternative dar, ist jedoch mit einem etwas verkürzten OS verbunden (2). Zur Vermeidung einer Gynäkomastie ist in diesem Fall eine

prophylaktische Radiotherapie des Brustgewebes zwingend. Die intermittierende ADT (IADT) (Absetzen der ADT bei Abfall des PSA < 4 ng/ml und Wiederaufnahme bei erneutem Anstieg) ist ein interessantes Konzept. In der grössten publizierten Studie konnte jedoch der primäre Endpunkt, die Nicht-Unterlegenheit der intermittierenden ADT bezüglich des Gesamtüberlebens, nicht erreicht werden (5).

### Frühzeitiger Einsatz von Docetaxel beim mCNPC

Im Juni 2014 wurden die Daten der CHARTED Studie präsentiert, welche die Gabe von 6 Zyklen Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen) plus ADT vs. ADT alleine bei Neudiagnose eines mCNPC prüfte. Dabei fand sich in der Gruppe der Patienten mit hoher Tumorlast (Definition: viszerale Metastasen oder > 4 Knochenmetastasen, von denen mindestens eine ausserhalb der Wirbelsäule/ des Beckens liegen) eine signifikante Verbesserung des medianen Überlebens um 17 Monate (49.2 vs. 32.2 Monate) (6). Die Daten wurden lange kontrovers diskutiert, da eine französische Studie (GETUG-15) keinen Vorteil gezeigt hatte. Am Jahresmeeting der ASCO im Juni 2015 wurde die Auswertung der STAMPEDE-

TAB. 1 Formen der antihormonellen Therapie (ADT) beim „kastrationsnaiven“ Prostatakarzinom (CNPC)				
Eingriff	Therapieform	Wirkungsort	Wirkmechanismus/Vorteile	Besonderes/Nachteile
Bilaterale Orchiektomie	Chirurgische Kastration	Subkapsuläre Hodenentfernung	Vollständige Entfernung des Testosteron-produzierenden Hodengewebes	Irreversibler operativer Eingriff Psychologie?
LHRH Agonisten	Goserelin Leuprorelin	Hypophysenvorderlappen	Reduktion von LH Ausschüttung über Downregulation von GnRH Rezeptoren	Initialer Anstieg des Testosteron (flare phenomenon) Injektion alle 3 Monate Standard
LHRH Antagonist	Degarelix	Hypophysenvorderlappen	Direkte Hemmung von GnRH Rezeptoren	Verminderte kardiovask. Morbidität (?) Muss monatlich appliziert werden
Nichtsteroidale AR Antagonisten	Bicalutamide Flutamide	Prostata/Tumorzellen	Blockade des AR über kompetitive Bindung	Gynäkomastie und Mastodynie Leberenzymanstieg Kann zum Agonist werden
Kombinierte Androgenblockade (CAB)	LHRH Analog plus Antiandrogen	Prostata/Tumorzellen Hypophysenvorderlappen	Geringe Verbesserung des Gesamtüberlebens	Vermehrte Toxizität
Intermittierende ADT (IADT)	LHRH Analog (oder CAB) absetzen bei PSA < 4 ng/ml, Wiederbeginn bei Anstieg	Prostata/Tumorzellen	Kastrationsdauer vermindert	Nicht-Unterlegenheit gegenüber kontinuierlicher Therapie nicht gezeigt

TAB. 2 In der Schweiz zugelassene Therapien beim metastasierten CRPC						
Substanz	Handelsname	Dosis	Wirkmechanismus	Nebenwirkungen	Besonderheiten	Publikationen
Docetaxel	Taxotere®	75 mg/m <sup>2</sup> iv q3w 50 mg/m <sup>2</sup> iv q2w	Zytotoxisch	Myelosuppression Neuropathie Nagelveränderungen	Prednison 10 mg/d	(12, 13)
Cabazitaxel	Jevtana®	25 mg/m <sup>2</sup> iv q3w	Zytotoxisch	Myelosuppression Diarrhoe	Prednison 10 mg/d	(14)
Abiraterone	Zytiga®	1000 mg/d po kontinuierlich	Blockade der Testosteron-Synthese über Enzym CYP17	Mineralokortikoid-Exzess Lebertoxizität	Prednison 10 mg/d Einnahme nüchtern	(15, 16)
Enzalutamid	Xtandi®	160 mg/d po kontinuierlich	Blockiert: AR Transport von AR in Nucleus Bindung an DNA	Fatigue Krampfanfälle (?)	Kein Prednison nötig Induktor und Substrat von CYP3A4	(17, 18)
Radium 223	Xofigo®	iv q4w (6x)	Radionuklid: Alphastrahler	Myelosuppression Diarrhoe	Applikation durch Nuklearmedizin	(19)

Abkürzungen: AR = Androgenrezeptor; d = Tag; i.v., intravenös; p.o. = per os; q2w = alle 2 Wochen; q3w = alle 3 Wochen; q4w = alle 4 Wochen

TAB. 3

**Klinische Charakteristika des neuroendokrinen Prostatakarzinoms (NEPC) und kastrationsresistenten Adenokarzinoms der Prostata (CRPC); modifiziert nach (20)**

Charakteristikum	NEPC	CRPC
Knochenmetastasen	Wenig ausgeprägt, lytisch	Sehr häufig, blastisch
Lebermetastasen	Häufig	Selten
Hirnmetastasen	Gehäuft Metastasen im Hirnparenchym	Sehr selten (wenn vorhanden meist Meningeosis)
PSA Wert	Niedrig im Verhältnis zur Tumorlast	Meist proportional zur Tumorlast
Neuroendokrine Tumormarker (CgA, NSE)	Normal oder deutlich erhöht	Normal oder leicht erhöht
Ansprechen auf ADT	Schlecht	Sehr gut
Immunhistochemie	Synaptophysin und CgA positiv	PSA, AR,PSMA positiv
Ektope Hormonproduktion	Gelegentlich vorhanden	Selten
Rasche Progression unter ADT	Häufig	Ungewöhnlich

Studie bezüglich des frühzeitigen Einsatzes von Docetaxel vorgestellt und auch hier fand sich ein signifikanter Überlebensvorteil für Docetaxel (7). Die Behandlung mit Docetaxel beim mCNPC muss bei Patienten, die für eine Chemotherapie geeignet sind, neu als Standard angesehen werden.

**Das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom (mCRPC)**

Trotz guten Ansprechens kommt es unter ADT nach durchschnittlich 18–24 Monaten zur Tumorprogression und man spricht dann von „Kastrationsresistenz“. Die Kastrationsresistenz ist definiert als weiterer Anstieg des PSA oder Auftreten neuer Metastasen bei nachweisbar tiefem Testosteronspiegel (Testosteron < 50 ng/dl bzw. < 1.7 nmol/l). Es ist wichtig zu beachten, dass die medikamentöse Kastration trotz Progredienz fortgesetzt werden muss und dass die Kastration durch Messung des Testosteronspiegels bestätigt wird.

Über viele Jahre stellte die Chemotherapie mit Docetaxel die einzige medikamentöse Therapie dar, welche eine Verbesserung des OS sowie der Symptomatik gezeigt hatte. Seit 2010 sind jedoch fünf Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen erfolgreich in Phase-III-Studien getestet worden. Dabei handelt es sich um den Testosteronsyntheseblocker Abirateron, das Antiandrogen Enzalutamid, das Zytostatikum Cabazitaxel, das Radionuklid Radium-223 sowie die personalisierte Immuntherapie mit Sipuleucel-T. Für jedes dieser neuen Arzneimittel konnte in Phase-III-Studien eine signifikante Verlängerung des Überlebens erzielt werden. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 2, wobei das Sipuleucel-T nicht aufgelistet ist, da es in der Schweiz nicht zugelassen oder erhältlich ist. Diese Vielfalt der Behandlungsmöglichkeiten hat zu verschiedenen neuen Fragestellungen geführt.

**Faktoren zur Beeinflussung der Therapiewahl beim mCRPC**

Es sind verschiedene prognostische Faktoren bekannt, aus denen Nomogramme abgeleitet werden können, die eine Abschätzung des Überlebens beim mCRPC ermöglichen (8, 9). Neben den bekannten Faktoren wie Performance Status, Anämie, viszerale Metastasen, Albumin, alkalische Phosphatase und LDH sind Marker von gesteigerter inflammatorischer Aktivität wie z.B. die neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) neu dazugekommen (9).

Die optimale Sequenz der Therapien ist unklar und wurde auch in der kürzlich in St. Gallen durchgeführten internationalen Kon-

sensuskonferenz nicht näher beleuchtet. Grundsätzlich darf heute aufgrund der vorliegenden Daten die Behandlung des mCRPC mit Abirateron oder mit Enzalutamid in der Erstlinientherapie in den meisten Fällen als Standard angesehen werden. Die Zulassung von Enzalutamid in dieser Indikation wird in der Schweiz für die zweite Jahreshälfte 2015 erwartet. Es ist unklar, welche Patienten primär mittels Chemotherapie behandelt werden sollen, jedoch scheint eine primäre Therapie mit Docetaxel für symptomatische Patienten mit raschem Progress unter ADT, hohem Tumorload und insbesondere mit Lebermetastasen sinnvoll. Die Frage der Zweitlinientherapie ist ebenso ungeklärt. Ein Wechsel von Enzalutamid auf Abiraterone oder umgekehrt ist gemäss ersten Erkenntnissen mit tiefen Ansprechraten vergesellschaftet und ein Wechsel auf eine Chemotherapie erscheint hier angebracht. Auf diese Fragen sowie die nach möglichen Kombinationen können nur die laufenden Studien Antworten liefern. Aktuell sollte versucht werden, die gewählte Therapie optimal durchzuführen und den Zeitpunkt eines Therapiewechsels nicht zu verpassen, damit die Patienten von möglichst vielen aktiven Behandlungen profitieren können. Somit sind regelmässige Kontrollen auch unter den oralen Therapien sinnvoll. Ein Therapiewechsel sollte beim Auftreten von mindesten zwei der folgenden drei Faktoren erfolgen: PSA Progression, radiologische Progression, klinische Progression.

Ein aktuelles Thema ist die Zunahme von aggressiven Prostatakarzinomen mit neuroendokriner/ kleinzelliger Differenzierung unter den modernen antihormonellen Therapien. Faktoren, die auf solche „anaplastische“ Prostatakarzinome hinweisen können, sind in Tabelle 3 aufgeführt. Bei Verdacht auf eine neuroendokrine Differenzierung sollte möglichst eine Biopsie erfolgen. Die erfolgsversprechendste Behandlung in dieser Situation ist eine Platin-basierte Chemotherapie.

Leider fehlen bislang eindeutige prädiktive Faktoren, welche die Therapieentscheidung beeinflussen könnten. Als erster Biomarker mit möglicherweise prädiktiver Aussagekraft wurde kürzlich eine Splice Variante des Androgenrezeptors (AR-V7) gefunden. Bei Vorliegen von AR-V7 wurde kein Ansprechen auf Abirateron oder Enzalutamid gesehen (10). Vorerst ist die Bestimmung von AR-V7 im klinischen Alltag jedoch noch nicht möglich.

**Medikamentöse Therapie von Knochenmetastasen**

Über 90% der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom weisen Knochenmetastasen auf. Des Weiteren führt die Kastrationsbehandlung im Laufe der Zeit zu vermehrtem Auftreten von

Osteoporose mit Frakturgefahr. Diese beiden Situationen sind beim metastasieren Prostatakarzinom zu unterscheiden. Bezüglich der Osteoporoseprophylaxe sollte frühzeitig bei Beginn einer ADT eine Bestimmung der Knochendichte mittels Osteodensitometrie vorgenommen werden. Bei Nachweis einer Osteopenie/Osteoporose oder bei Vorliegen von Risikofaktoren sollte der Vorteil einer antiresorptiven Behandlung mit Denosumab (60 mg alle 6 Monate) aufgenommen werden. Im Falle von Knochenmetastasen ist der Vorteil einer antiresorptiven Therapie erst bei Vorliegen einer kastrationsresistenten Situation erwiesen und sinnvoll. Diese soll bevorzugt mit Denosumab (120 mg alle 4 Wochen) oder mit dem Bisphosphonat Zoledronat vorgenommen werden. Der Beginn einer antiresorptiven Behandlung in der hohen „Metastasen-Dosis“ vor Eintreten einer kastrationsresistenten Situation ist nicht sinnvoll, eine vor kurzem publizierte Phase-III-Studie war diesbezüglich negativ (11).

**Dr. med. Richard Cathomas**

Onkologie/Hämatologie  
Kantonsspital Graubünden  
Loestrasse 170, 7000 Chur  
richard.cathomas@ksgr.ch

**+** **Interessenkonflikt:** Mitglied Advisory Board für Astellas, Janssen, Sanofi, Bayer; Forschungsgelder von Janssen und Sanofi

**Literatur:**

1. Huggins C. Effect of orchiectomy and irradiation on cancer of the prostate. *Ann Surg* 1942;115:1192-2000
2. Loblaw DA et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2007;25:1596-1605
3. Albertsen PC et al. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. *Eur Urol* 2014;65:565-73
4. Prostate Cancer Trialists Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000;355:1491-8
5. Hussain M et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;368:1314-25
6. Sweeney C et al. Impact on overall survival with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer: an ECOG-led phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2014;32; suppl; abstr LBA2
7. James ND et al. Docetaxel and/or zoledronic acid for hormone-naïve prostate cancer: First overall survival results from STAMPEDE. *J Clin Oncol* 2015;33; supp abstr 5001
8. Halabi S et al. Updated prognostic model for predicting overall survival in first-line chemotherapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:671-7
9. Templeton AJ et al. Simple prognostic score for metastatic castration-resistant prostate cancer with incorporation of neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Cancer* 2014;120:3346-52
10. Antonarakis ES et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1028-38
11. Smith MR et al. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALBG 90202. *J Clin Oncol* 2014;32:1143-50
12. Tannock IF et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12
13. Kellokumpu-Lehtinen PL et al. 2-weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:117-24
14. de Bono JS et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147-54
15. de Bono JS et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005
16. Ryan CJ et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138-48
17. Scher HI et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-97
18. Beer TM et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-33
19. Parker C et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213-23
20. Tagawa ST. Neuroendocrine prostate cancer after hormonal therapy: knowing is half the battle. *J Clin Oncol* 2014;32:3360-4

**Take-Home Message**

- ◆ Die kontinuierliche Androgendeprivation mit LHRH Analoga ist weiterhin die Basis der Therapie beim metastasierten kastrationsnaiven Prostatakarzinom (mCNPC)
- ◆ Eine frühzeitige Chemotherapie mit Docetaxel ist bei bislang unbehandelten mCNPC Patienten mit einem signifikanten Überlebensvorteil verbunden und sollte mit dem Patienten besprochen werden
- ◆ Bei Feststellung einer Progression unter Kastration soll primär eine Messung des Testosteronspiegels vorgenommen werden. Die Kastration wird zudem unverändert fortgeführt
- ◆ Die Wahl der Behandlung beim mCRPC soll gemäss Patientenfaktoren erfolgen. Eine optimale Sequenz ist bislang nicht formuliert und prädiktive Faktoren fehlen
- ◆ Eine engmaschige Betreuung der Patienten mit mCRPC unter Therapie ist notwendig, um rechtzeitig einen Therapiewechsel auf andere verfügbare Behandlungsoptionen vornehmen zu können

**Messages à retenir**

- ◆ La déprivation androgénique continue par des analogues de LHRH continue d'être la base de la thérapie du carcinome de la prostate métastatique et castration-naïf (mCNCP)
- ◆ Une chimiothérapie précoce par le docétaxel est chez des patients avec mCNCP et traitement naïfs liée à un avantage de survie significatif et devait être discutée avec le patient
- ◆ Si une progression sous la castration est constatée, une mesure des taux de testostérone doit être entreprise en premier lieu. En outre, la castration est continuée sans changement
- ◆ L'élection du traitement du mCRPC doit se produire selon des facteurs du patient. Une séquence optimale n'est pas formulée jusqu'à présent et les facteurs prédictifs manquent
- ◆ Une surveillance étroite des patients avec mCRPC sous la thérapie est nécessaire pour pouvoir changer à temps de thérapie à d'autres options de traitement disponibles