

Das fortgeschrittene Prostatakarzinom

Heutige Systemtherapien

Eine Systemtherapie beim metastasierenden Prostatakarzinom soll nebst der Verbesserung der Prognose vor allem die Lebensqualität und die Autonomie der Betroffenen erhalten. Da es sich zumeist um ältere Patienten handelt, müssen die Indikation und der richtige Zeitpunkt sorgfältig abgewogen werden. Der folgende Artikel soll dazu eine Übersicht und eine Entscheidungshilfe bieten.

CHRISTIAN RIKLIN

SZO 2017; 2: 16–20.



Christian Riklin

Das Prostatakarzinom gehört zu den häufigsten Krebserkrankungen beim Mann. Da vor allem ältere Männer betroffen sind und der Anteil der über 70-Jährigen in der Schweiz stetig zunimmt, muss auch mit einer Zunahme der zu behandelnden Patienten gerechnet werden. Insbesondere wird die moderne Medizin vermehrt mit Patienten konfrontiert sein, die Komorbiditäten aufweisen und nicht für eine Chemotherapie qualifizieren. In den letzten Jahren sind wirksame Systemtherapien geprüft worden und auf den Markt gekommen, die in diesem Artikel näher erläutert werden sollen. Zu den operativen Möglichkeiten und zur Radiotherapie wird hier nicht Stellung genommen. Ebenso wird nicht Stellung genommen zum aktuellen Zulassungsstatus sowie zur Limitatio.

Das hormonsensible, metastasierende Karzinom

Lange war die alleinige androgenablativ Therapie mit einem LHRH-Analogen der Standard. Neuere Daten haben in ausgewählten Situationen einen Vorteil gezeigt, wenn frühzeitig eine Chemotherapie mit Docetaxel ergänzt wird. In der CHAARTED-Studie konnte dadurch das mittlere Überleben in der ge-

samten Studienpopulation von 44,0 auf 57,6 Monate verlängert werden (1). Die Studie unterschied zudem zwischen tiefer und hoher Krankheitslast, wobei Letzteres definiert wurde mit dem Vorliegen von viszeralen Metastasen oder ≥ 4 Knochenmetastasen, wovon ≥ 1 ausserhalb von Wirbelsäule/Becken lokalisiert sein musste. Bei dieser Patientengruppe zeigte die CHAARTED-Studie eine Verbesserung des mittleren Gesamtüberlebens von 32,2 auf 49,2 Monate, während der Unterschied bei tiefer Krankheitslast nicht signifikant ausfiel. Bei der Lebensqualität zeigte sich während der Chemotherapie eine vorübergehende Verschlechterung aufgrund der Toxizität. Im weiteren Verlauf allerdings überwog die Tumorkontrolle durch die Chemotherapie, was zu einer nachhaltigen Verbesserung führte. Auch weitere Arbeiten wie die STAMPEDE und die Getug-AFU-12-Studie haben den frühen Einsatz von Docetaxel beim hormonsensitiven Prostatakarzinom untersucht und sind zu vergleichbaren Resultaten gekommen (2, 3). Keine Überlegenheit der Therapie mit Docetaxel zeigte sich jedoch bei Patienten mit einem inoperablen Lokalbefund ohne Metastasen. Ebenso zeigt auch der Zusatz von Zoledronsäure keinen weiteren Benefit. In der STAMPEDE-Studie wird noch in einem weiteren Arm der CYP-Inhibitor Abirateronacetat anstelle von Docetaxel geprüft. Dieser sicherlich sehr interessante Studienarm konnte jedoch aufgrund der kurzen Beobachtungszeit noch nicht ausgewertet werden.

Das kastrationsrefraktäre, metastasierende Karzinom

Hier kommen primär das neue Antiandrogen Enzalutamid (Xtandi®) sowie der CYP-Inhibitor Abirateronacetat (Zytiga®) zum Einsatz. Beide Substanzen wurden sowohl nach als auch vor einer Chemotherapie geprüft (Tabelle).

ABSTRACT

Treatment in Metastatic Prostate Cancer: Update 2017

Prostate cancer is one of the most frequent cancer in the elderly man. In the past years several new treatments have enriched daily practice for patients suffering from metastatic disease. New treatments like enzalutamide and abirateronacetate moreover are options for elderly not qualifying for a chemotherapy. With new treatments the question arise of the optimal sequence and of predictive markers. An example is androgen receptor variant 7 investigated at time but not already helpful in daily practise. More and more new molecular tests define subsets of patients who could be candidates for treatments like PARP-Inhibitors or immunotherapies.

Keywords: Metastatic prostate cancer, treatment sequence, predictive markers.

Tabelle:

Studie	Design	Therapielinie	N	PFS (Monate)	OS (Monate)
COU-AA-301 (7)	Abi vs. Plazebo	Nach Docetaxel	1195	5,6 vs. 3,6*	14,8 vs. 10,9*
COU-AA-302 (8)	Abi vs. Plazebo	Vor Docetaxel	1088	16,5 vs. 8,3*	34,7 vs. 30,3*
AFFIRM (5)	Enza vs. Plazebo	Nach Docetaxel	1199	8,3 vs. 2,9*	18,4 vs. 13,6*
PREVAIL (6)	Enza vs. Plazebo	Vor Docetaxel	1717	nr vs. 3,9*	32,4 vs. 30,2*

* Statistisch signifikant.

Abkürzungen: Abi = Abirateronacetat, Enza: = Enzalutamid
N: number, PFS: progressionsfree survival, OS: overall survival
nr: not reached, vs.: versus.

Enzalutamid

Enzalutamid wirkt durch eine direkte Bindung am Androgenrezeptor, durch Hemmung der Translokation des Rezeptors in den Zellkern und durch Bindung an die DNA. Ein Vergleich mit dem bisher eingesetzten Bicalutamid zeigte eine eindruckliche Verbesserung des progressionsfreien Überlebens von 5,8 auf 15,7 Monate (4). In der AFFIRM-Studie konnte bei Patienten nach einer Erstlinientherapie mit Docetaxel im Vergleich zwischen Plazebo und Enzalutamid eine Verlängerung des mittleren Überlebens von 13,6 auf 18,4 Monate (5) nachgewiesen werden. Im Rahmen der PREVAIL-Studie bestätigte sich die Wirksamkeit in der Erstlinientherapie. Während in der Plazebogruppe das mittlere progressionsfreie Überleben 3,9 Monate betrug, wurde dieser Endpunkt in der Enzalutamid-Gruppe nicht erreicht (6). Das Gesamtüberleben wurde ebenfalls signifikant verlängert, fiel aber weniger deutlich mit 30,2 versus 32,4 Monate aus.

Bei den Nebenwirkungen überwiegen vor allem Müdigkeit und Wallungen.

Abirateronacetat

Abirateronacetat ist ein CYP-Inhibitor und hemmt damit die Steroidhormonsynthese. Die 2011 publizierte COU-AA-301-Studie überprüfte die Gabe von Abirateronacetat nach Docetaxel-Therapie. Im Vergleich zu Plazebo zeigte sich dabei eine Verlängerung des Gesamtüberlebens von 10,9 auf 14,8 Monate (7). 2013 folgte die COU-AA-302-Studie, die Abirateronacetat als Erstlinientherapie untersuchte. Das Gesamtüberleben konnte im Vergleich zu Plazebo von 8,3 auf 16,5 Monate verlängert werden (8). Bei den Nebenwirkungen sind vor allem die Hypokaliämie sowie die kardialen Risiken zu beachten. Zudem ist eine Begleittherapie mit 10 mg Prednisolon täglich notwendig. Bei Abirateronacetat muss die Einnahme nüchtern erfolgen, wohingegen die Einnahme von Enzalutamid unabhängig von der Nahrungsaufnahme erfolgen kann.

Prädiktive Marker in der Prüfung

Zurzeit werden prädiktive Marker untersucht, um bessere Therapieentscheide fällen zu können. Insbesondere interessiert die Frage, welche Patienten eher für eine antiandrogene Therapie oder eher für eine Chemotherapie infrage kommen. Die Variante 7 des Androgenrezeptors ist einer der zurzeit intensiv untersuchten Faktoren, wobei die Daten diesbezüglich noch keine klare Antwort auf die oben erwähnte

Frage liefern. In der täglichen Routine finden solche Analysen noch keine breite Anwendung. Die klinische Beurteilung steht deswegen immer noch im Vordergrund.

Chemotherapie beim kastrationsrefraktären, metastasierenden Karzinom

Bei raschem PSA-Anstieg, viszerale Metastasen (v.a. Lebermetastasen) oder bei einem Versagen der oben erwähnten Therapien kommt die Chemotherapie zum Einsatz.

Docetaxel

Die ersten Fortschritte konnten mit Docetaxel in der TAX-327-Studie gezeigt werden (9). Dabei wurde Mitoxantron mit Docetaxel (dreiwöchentlich verabreicht) verglichen. Das mittlere Gesamtüberleben konnte von 16,5 Monaten in der Mitoxantron-Gruppe auf 18,9 Monate in der Docetaxel-Gruppe verlängert werden. Die Lebensqualität war mit 22% versus 13% besser in der Docetaxel-Gruppe, ebenso die Schmerzen mit 45% versus 32%.

Dies läuft allerdings auf Kosten der Toxizität von Docetaxel, wobei Neutropenie, Alopezie, Nagelveränderungen und sensorische Polyneuropathie im Vordergrund stehen.

Während die wöchentliche Gabe in der TAX-327-Studie klar unterlegen war, konnte in einer in der Zeitschrift «Lancet Oncology» 2013 publizierten Studie gezeigt werden, dass eine zweiwöchentliche Gabe nicht schlechter als die dreiwöchentliche ist (10).

Cabazitaxel

Als weitere Chemotherapie ist Cabazitaxel (Jevtana®) verfügbar. In der FIRSTANA-Studie zeigte Cabazitaxel zwar keinen Vorteil gegenüber Docetaxel als Erstlinientherapie (11), in der zweiten Linie allerdings konnte in der TROPIC-Studie eine Verlängerung des medianen Überlebens von 12,7 auf 15,1 Monate mit Cabazitaxel gegenüber Mitoxantron erreicht werden (12).

Bei den Nebenwirkungen dominieren Durchfall, Myelosuppression mit erhöhter Infektanfälligkeit und allergische Reaktionen. Eine entsprechende Begleitmedikation wird empfohlen.

Die adäquate Cabazitaxel-Dosis wurde vor dem Hintergrund der Toxizität in der PROSELICA-Studie nochmals geprüft. Verglichen wurde die bisher angewandte Dosis von 25 mg/m² mit einer reduzierten Dosis von 20 mg/m². In beiden Gruppen war das mittlere Überleben vergleichbar mit 13,4 gegenüber

14,5 Monaten, die Toxizität war allerdings mit der reduzierten Dosis erwartungsgemäss geringer (13). Die oben erwähnte FIRSTANA-Studie verglich ebenfalls 20 mg/m² und 25 mg/m² Cabazitaxel und kommt zum gleichen Schluss (11).

Platine

Auch die Platine spielen eine Rolle beim metastasierenden, kastrationsrefraktären Prostatakarzinom. Sie kommen bei aussergewöhnlichen klinischen Verläufen zum Tragen, wie zum Beispiel bei einem besonders aggressiven Tumorverhalten, ausgeprägter Lebermetastasierung, lytischen Knochenmetastasen oder einer neuroendokrinen Differenzierung respektive einer Entdifferenzierung in der Histologie.

Alphastrahler

Die Alsympca-Studie hat als weitere Therapie Radium-223-dichlorid Alpharadin (Xofigo®) geprüft (14). Dabei handelt es sich um einen Alphastrahler, der in der DNA zu Doppelstrangbrüchen führt. Da Alphastrahler nur eine geringe Reichweite von weniger als 100 Mikrometer haben, besteht kaum eine Gefahr für die Mitmenschen, und es sind nur geringe Nebenwirkungen zu erwarten. Zudem bindet Radium-223-Dichlorid in Zonen mit erhöhtem Knochenstoffwechsel und ist damit sehr selektiv gegen Knochenmetastasen gerichtet. Die Alsympca-Studie wurde bei Patienten durchgeführt, die vorwiegend Knochenmetastasen hatten. Viszerale Metastasen und Lymphknotenmetastasen grösser als 3 cm waren Ausschlusskriterien. 57% der Probanden benötigten wegen schmerzhafter Knochenmetastasen Opioide. Die Studie zeigte nicht nur einen guten palliativen Effekt auf die Knochenmetastasen und eine Verlängerung der mittleren Zeitdauer bis zum ersten skeletalen Ereignis von 9,8 auf 15,6 Monate, sondern sogar eine Verlängerung der mittleren Überlebens von 11,3 auf 14,9 Monate.

Im klinischen Alltag stellt sich hier vor allem die Frage nach dem richtigen Zeitpunkt für diese Therapie. Sicherlich sollte der Entscheid an einer interdisziplinären Tumorkonferenz und zusammen mit der Nuklearmedizin gefällt werden. Die Selektion der Patienten anhand der Einschlusskriterien der Alsympca-Studie wird empfohlen. Generell müssen während der Behandlung antiresorptive Therapien nicht abgesetzt werden. Da bei den Nebenwirkungen die Myelosuppression im Vordergrund steht, müssen suffiziente hämatologische Parameter vorliegen. Daneben kann es auch vorübergehend zu Knochenschmerzen kommen, die im Einzelnen von einer klinischen Progression abgegrenzt werden müssen.

Antiresorptive Therapien

Für die antiresorptiven Therapien kommen Zoledronsäure und der RANKL-Inhibitor Denosumab

(Xgeva®: 120 mg, Prolia®: 60 mg) infrage. Während Zoledronsäure über lange Zeit im Knochen haften bleibt und die im Kompendium empfohlenen Abstände daher auch ausgedehnt werden können, ist bei Denosumab noch unklar, ob es entsprechend der Halbwertszeit und gemäss Kompendium alle 4 Wochen verabreicht werden muss oder ob auch eine zwölfwöchentliche Gabe ausreicht. Dieser Frage wird in einer aktuellen SAKK-Studie nachgegangen. Ein Hintergrund für das Interesse daran sind die Verringerung von Nebenwirkungen, wobei die Osteonekrose des Kieferknochens im Vordergrund steht. Deshalb soll vor dem Einsatz antiresorptiver Therapien eine zahnärztliche Kontrolle erfolgen.

Im klinischen Alltag müssen grundsätzlich 4 verschiedene Situationen unterschieden werden:

1. Dies betrifft zunächst die Osteoporose-Prophylaxe unter androgenablativer Therapie, die länger als 6 Monate dauert. In einer Phase-III-Studie von Smith und Kollegen konnte für Denosumab 60 mg alle 6 Monate eine Reduktion von Wirbelfrakturen nachgewiesen werden (15). Indikationen sind eine Osteopenie oder eine manifeste Osteoporose.
2. Die zweite Situation ist das kastrationsnaive, ossär metastasierende Prostatakarzinom. Hier konnte bisher in keiner Studie mit dem Einsatz von antiresorptiven Therapien ein Benefit gezeigt werden.
3. Die dritte Situation ist das Vorliegen von Knochenmetastasen beim kastrationsrefraktären Prostatakarzinom. In dieser Situation konnte durch Saad und Kollegen mit Zoledronsäure eine Reduktion der durch Knochenmetastasen drohenden Komplikationen nachgewiesen werden (16). Auch das neuere Denosumab ist in dieser Situation wirksam. Im Vergleich der beiden Medikamente zeigte Denosumab eine etwas bessere Wirkung mit einer Verlängerung der mittleren Zeitdauer bis zum ersten skeletalen Ereignis von 17,1 auf 20,7 Monate (17). Der Preis allerdings waren häufiger auftretende Hypokalzämien, weswegen immer eine Kalzium- und Vitamin-D-Supplementierung dazu verordnet werden sollte. Ob diese Studien, die vor der Zulassung von Enzalutamid, Abirateronacetat und Alpharadin durchgeführt und publiziert wurden, heute immer noch die gleiche Gültigkeit haben oder nicht, ist unklar und wird unter Experten kontrovers diskutiert.
4. Viertens muss das metastasierende, kastrationsrefraktäre Prostatakarzinom ohne Knochenmetastasen abgegrenzt werden. In dieser klinischen Konstellation konnte zwar eine Verlängerung des knochenmetastasenfreien Überlebens gezeigt werden, ansonsten jedoch kein weiterer Vorteil (18). Bisläng konnte in keiner Arbeit ein Überlebensvorteil der antiresorptiven Therapien nachgewiesen werden.

Weitere künftige Systemtherapien

Wie beim Mammakarzinom vermutet man auch beim Prostatakarzinom eine gute Wirkung von Platinen bei Patienten mit einer BRCA-Mutation. Diese kommt beim metastasierenden Prostatakarzinom in etwa 10% der Fälle vor. Die gleiche Patientengruppe profitiert sehr wahrscheinlich auch von den sogenannten PARP-Inhibitoren wie Olaparib. Entsprechende Therapiestudien laufen, und die ersten Resultate sind in den nächsten Jahren zu erwarten.

Die Rolle der Checkpoint-Inhibitoren wird zurzeit ebenfalls in Studien geprüft. Die Rationale hierfür liefert die Entdeckung, dass über eine PD-1/PD-L1-Bindung zwischen der Tumorzelle und den Lymphozyten das Immunsystem gehemmt wird. Mit den Checkpoint-Inhibitoren kann diese Bindung und damit die Hemmung des Immunsystems aufgehoben werden. Verschiedene maligne Erkrankungen können auf diese Art und Weise bereits heute erfolgreich behandelt werden.

Was in der Theorie interessant erscheint, muss allerdings beim Prostatakarzinom in Studien noch nachgewiesen werden. Im Fokus der Forschung stehen dabei vor allem die Tumoren mit einer Mismatch-Repair-Deficiency, vergleichbar mit den Studien beim Kolonkarzinom.

Insgesamt zeigt diese Entwicklung jedoch, dass es in Zukunft nicht einfach «das metastasierende Prostatakarzinom» gibt, sondern dass immer mehr Untergruppen unterschieden werden müssen, damit jeder Patient optimal behandelt werden kann. ▲

Dr. med. Christian Riklin

Medizinische Onkologie
Luzerner Kantonsspital
6000 Luzern 16
E-Mail: christian.riklin@luks.ch

Interessenkonflikte: keine.

Quellen:

1. Sweeney CJ, Chen YH et al.: Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 737–746.
2. James ND, Spears MR, et al.: Survival with newly diagnosed metastatic prostate cancer in the «docetaxel era»: data from 917 patients in the control arm of the STAMPEDE trial. *Eur Urol* 2015; 67: 1028–1038.
3. Fizazi K, Fivaz L, et al.: Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 787–794.
4. Shore ND, Chowdhury S, et al.: Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 153–163.
5. Scher HI, Fizazi K, et al.: Enzalutamide in metastatic prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1187–1197.

Merkmale

- ▲ **Aufgrund der demografischen Entwicklung** muss mit immer mehr und älteren Patienten mit metastasierendem Prostatakarzinom gerechnet werden.
- ▲ **Neue Therapien wie Enzalutamid und Abirateronacetat** sind verträgliche und wirksame Therapieoptionen.
- ▲ **Der frühe Einsatz von Docetaxel** ist beim metastasierenden hormonsensitiven Prostatakarzinom in einer definierten Patientengruppe mit hoher Tumorlast sinnvoll.
- ▲ **In Zukunft könnten verschiedene prädiktive Marker** bei der Therapiewahl Hilfe bieten.

6. Beer TM, Armstrong AJ, et al.: Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371: 424–433.
7. De Bono JS, Logothetis CJ, et al.: Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 1995–2005.
8. Ryan CJ, Smith MR, et al.: Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368: 138–148.
9. Tannock IF, De Wit R, et al.: Docetaxel plus prednisolone or mitoxantrone plus prednisolone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502–1512.
10. Kellokumpu-Lehtinen PL, Harnenberg U, et al.: 2-weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 117–124.
11. Sartor AO, Oudard S, et al.: Cabazitaxel vs docetaxel in chemotherapy-naive patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a three-arm phase III study (FIRSTANA). *ASCO 2016 Abstract 5006*.
12. De Bono JS, Oudard S, 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: 1147–1154.
13. De Bono JS, Hardy-Bessard AC, et al.: Phase III non-inferiority study of cabazitaxel 20 mg/m² versus 25 mg/m² in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel. *ASCO 2016, Abstract 5008*.
14. Parker C, Nilsson S, et al.: Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 213–223.
15. Smith MR, Egerdie B, et al.: Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 745–755.
16. Saad F, Gleason DM, et al.: A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1458–1468.
17. Smith MR, Halabi S, et al.: Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). *JCO* 2014; 32: 1143–1150.
18. Smith MR, Saad F, et al.: Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 39–46.