

FORTBILDUNG

Grosse Fortschritte in kurzer Zeit

Aktuelle Therapie des metastasierten Prostata-Karzinoms

Während Jahrzehnten stellte die antihormonelle Therapie die einzige Behandlungsmöglichkeit beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom dar. Bei allen Patienten kommt es im Verlauf jedoch zu einer Progredienz (kastrations-resistentes ProstataCa, CRPC). In dieser Situation zeigte die Chemotherapie mit Docetaxel schon 2004 gute Resultate bezüglich Lebensqualität und Lebensverlängerung. In den letzten Monaten sind die positiven Resultate von vier neuartigen Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit CRPC vorgestellt worden.

➤ Pendant des décennies, la thérapie anti-hormonal présentait la seule option de traitement du cancer de la prostate avancé. Cependant au cours du traitement chez tous les patients il y a une progression (cancer de la prostate résistant à la castration, CRPC). Dans cette situation, la chimiothérapie par Docetaxel a montré de bons résultats déjà en 2004 concernant la qualité de vie et la prolongation de la vie. Ces derniers mois, les résultats positifs de quatre nouvelles options de traitement pour les patients atteints de CRPC ont été présentés.

Die Hormonablation (androgen deprivation therapy: ADT) stellt nach wie vor die initiale Behandlung beim metastasierten Prostatakarzinom dar und zeigt ein Ansprechen in >80% der Patienten. Studien und Metaanalysen konnten zwar keinen tumorspezifischen Überlebensvorteil für eine frühzeitige ADT zeigen, aber sie führt zu einer Verzögerung der Krankheitsprogression sowie des Auftretens von Komplikationen (z.B. Spinalkanalkompression, obstruktive Miktionsbeschwerden, extraossäre Metastasen) und wird daher empfohlen [1,2].



Dr. med. Richard Cathomas
Chur

Durchführung der ADT und Nebenwirkungen

Die Standardtherapie besteht aus einer chirurgischen oder medikamentösen Kastration [1]. Als Medikamente kommen dabei LHRH Analoga als Monotherapie zum Einsatz: neben den bekannten LHRH Agonisten wie z.B. Goserelin oder Leuprorelin wurde neu ein LHRH Antagonist (Degarelix) zugelassen worunter es nicht zu einem initialen Anstieg der Testosteronkonzentration („flare phenomenon“) kommt.

Ob eine *kombinierte komplette Androgenblockade* (Kombination von Kastration mit Antiandrogen) Vorteile bringen kann, wird kontrovers diskutiert. Eine Metaanalyse zeigte einen kleinen, statistisch fraglich signifikanten 5-Jahresüberlebensvorteil von 2–3% [3]. Die komplette Androgenblockade wird daher gemäss Richtlinien nicht empfohlen.

Durchgesetzt hat sich für das metastasierte Stadium die *intermittierende hormonablativ Therapie*. Dabei kann die ADT abgesetzt werden sofern die Therapie für mindestens 6 Monate durchgeführt und ein Abfall des PSA auf <4 ng/ml beobachtet wurde. Bei Wiederanstieg des PSA auf >10–15 ng/ml soll die ADT wieder begonnen werden. Mehrere Studien zur intermittierenden ADT zeigen, dass diese Therapieform der kontinuierlichen Behandlung nicht unterlegen ist [4].

TAB. 1 Wichtigste Nebenwirkungen der hormonablativen Therapie (ADT)			
Nebenwirkung	Häufigkeit	Besonderes	Behandlung
Libidoverlust	60–70%	Weniger bei Antidrogenen	Beratung/Gesprächstherapie
Erektile Dysfunktion	70–80%	PDE5 Inhibitoren nur bei erhaltener Libido wirksam	Mechanische Hilfen Beratung/Gesprächstherapie
Hitzewallungen	70–80%	Bessert nicht im Verlauf	Antidepressiva; Vermeiden von Auslösern
Gynäkomastie	10–80%	LHRH Agonisten selten; Bicalutamide bis 80%	Bei Bicalutamid 150 mg/d prophylaktische Radiatio
Müdigkeit (Fatigue)	10–20%	Oft mit Depression; Multifaktoriell	Andere Ursachen suchen; Antidepressiva
Anämie	90% Abfall von 10% 15% Abfall 25%	Beginnt nach 1 Monat, niedrigster Wert nach 6 Monaten	Andere Ursachen suchen; wenn symptomatisch allenfalls Epoetin erwägen
Osteopenie/-porose	40% mit Orchiektomie haben nach 15 Jahren Fraktur	Vor ADT 30% mit Osteopenie und 5% mit Osteoporose	Baseline Osteodensitometrie Calcium und Vitamin D3 Bisphosphonat/Denosumab
Metabolisches Syndrom	50–60%	aktiv suchen	Behandlung gemäss internistischen Richtlinien
Kardiovaskuläre Morbidität	20% höheres Risiko über 5 Jahre	Einfluss auf Mortalität bislang umstritten	Kontrolle der Risikofaktoren

Abkürzungen: ADT, androgen deprivation therapy; PDE5, Phosphodiesterase 5

Die Nebenwirkungen der hormonablativen Therapie sind in den letzten Jahren vermehrt erforscht worden. Insbesondere die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität der Behandlung wurde unterschätzt [5]. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Gynäkomastie und Mastodynie tritt in bis zu 80% unter einer Therapie mit höher dosierten Antiandrogenen (Bicalutamid 150mg/d) auf. Vor einer derartigen Therapie sollte eine prophylaktische Radiotherapie des Brustgewebes erfolgen. Grundsätzlich ist eine Osteodensitometrie empfohlen. Bei Nachweis von Osteopenie/Osteoporose ist der Einsatz eines Bisphosphonat oder Denosumab sinnvoll. In jedem Fall sollte prophylaktisch Calcium und Vitamin D3 verabreicht werden.

Das metastasierte kastrations-resistente Prostatakarzinom (mCRPC) – Standardbehandlung

Bei allen Patienten kommt es im Verlaufe von 1–2 Jahren zu einer Progredienz der Erkrankung unter ADT. Zu diesem Zeitpunkt ist aufgrund der Heterogenität der Erkrankung mit z.T. aggressiven Verläufen (z.B. bei neuroendokriner/kleinzelliger Entdifferenzierung) eine frühzeitige interdisziplinäre Besprechung des Patienten mit einem medizinischen Onkologen sinnvoll: dabei sollen die weiteren Therapieoptionen besprochen werden, insbesondere auch die Teilnahme in klinischen Studien.

Die Progredienz kann sich auf verschiedene Weise manifestieren und Tabelle 2 zeigt die unterschiedlichen Verläufe. Bei initial bestehenden Symptomen, ausgedehnter Tumorlast oder raschem PSA Anstieg ist eine Chemotherapie zu diskutieren. Docetaxel stellt dabei weiterhin den Standard dar und führt zu einer signifikanten Verbesserung des Ueberlebens sowie der Schmerzen im Vergleich zur Therapie mit Mitoxantron [6]. Zudem konnte unter Docetaxel eine Verbesserung der Lebensqualität beobachtet werden und dieser Aspekt ist in den Vordergrund zu stellen.

Neue Therapieoptionen beim mCRPC

In Tabelle 3 sind die kürzlich publizierten positiven Phase III Resultate dargestellt, welche bei Patienten mit CRPC erzielt wurden. Es ist dabei wichtig zu beachten, ob der Patient eine vorgängige Therapie mit Docetaxel erhalten hat oder nicht. Die Therapien werden nachfolgend chronologisch gemäss ihrem Publikationsdatum besprochen.

Sipuleucel-T [7]: Dies ist eine aktive zelluläre Immunotherapie („Krebsvakzine“): dabei werden beim Patienten mittels Leukapherese mononukleäre Blutzellen (inkl. Antigen-präsentierende Zellen) entnommen. Diese werden dann ex vivo mit Prostataantigenen aktiviert und danach dem Patienten retransfundiert. Drei Behandlungen im Abstand von je 2 Wochen werden durchgeführt. Sipuleucel-T wird beim mCRPC vor einer Chemotherapie verabreicht und führte in der Studie zu einem signifikant verbesserten Ueberleben um 4.1 Monate gegenüber Placebo, dabei konnte jedoch weder eine Verbesserung des progressionsfreien Ueberlebens noch ein PSA Abfall beobachtet werden. Sipuleucel-T wird gut toleriert, beschrieben werden v.a. Schüttelfrost nach Retransfusion. Aktuell ist die Behandlung in Europa nicht durchführbar oder zugelassen, da die Infrastruktur durch die Firma noch nicht gegeben ist.

Cabazitaxel [8]: Dies ist ein Taxan-Derivat welches in Docetaxel-resistenten Prostatakrebs-Zelllinien Wirksamkeit gezeigt hatte. Cabazitaxel wird alle drei Wochen intravenös verabreicht und scheint auch liquorgängig zu sein. Die Phase III Studie (Vergleich gegen Mitoxantron) bei Patienten nach vorangehender Therapie mit Docetaxel zeigte einen Abfall des PSA >50% in 39% der Patienten (vs. 18% unter Mitoxantrone) und es konnte ein signifikant verlängertes Ueberleben (+ 2.4 Monate) beobachtet werden. Die Hauptnebenwirkungen bestehen aus Myelosuppression und Diarrhoe. Cabazitaxel ist in der Schweiz im Jahr 2011 zugelassen worden.

TAB. 2 Diskussion der Therapie beim kastrations-resistenten Prostatakarzinom		
Krankheitslast	Medianes Überleben	Indikation zur Chemotherapie
PSA Anstieg	~ 4 Jahre	Nein Studien (SAKK)
Wenige asymptomatische Metastasen	18–24 Monate	Individuell Studien (SAKK)
Viele asymptomatische Metastasen	~ 18 Monate	Ja
Symptome	9–16 Monate	Ja

Abkürzungen: SAKK, Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung

TAB. 3 Übersicht über positive kürzlich publizierte Phase III-Studien beim fortgeschrittenen kastrations-resistenten Prostatakarzinom					
Substanz	primärer Endpunkt	Kontrollarm	Indikation	Gesamtüberleben HR; p-value	Publikation
Sipuleucel-T	Survival	Placebo	mCRPC 80% prä-D	+ 4.1 Mte 0.78; 0.03	NEJM 2010 [7]
Cabazitaxel	Survival	Mitoxantron	mCRPC Post-Doc	+ 2.4 Mte 0.7; <0.0001	Lancet 2010 [8]
Abiraterone	Survival	Placebo	mCRPC Post-Doc	+ 3.9 Mte 0.65;<0.0001	NEJM 2011 [9]
Denosumab	SRE	Zoledronat	mCRPC	SRE: 0.82; 0.008	Lancet 2011 [10]

Abkürzungen: SRE, skeletal related events; mCRPC, metastatic castration resistant prostate cancer; Post-Doc, Therapie nach vorangehender Behandlung mit Docetaxel; HR, hazard ratio; prä-D, Therapie vor Behandlung mit Docetaxel

Abiraterone [9]: Dieses Molekül führt über eine Blockade des CYP17 zu einer kompletten Hemmung der Androgensynthese. Abiraterone wird kontinuierlich täglich oral in Kombination mit niedrig dosiertem Prednison eingenommen. Bislang liegen die Phase III Resultate bei Patienten nach vorangehender Chemotherapie vor (Vergleich gegen Placebo) und es zeigte sich ein Abfall des PSA um >50% bei 29% (vs. 6% unter Placebo) sowie ein signifikant verlängertes Ueberleben um 3.9 Monate. Abiraterone wird sehr gut toleriert, allenfalls kann es zu einer Flüssigkeitsretention mit Oedemen und/oder einer Hypokaliämie kommen. In der Schweiz ist Abiraterone im Jahr 2011 zugelassen worden.

Denosumab [10]: Dies ist ein gegen den RANK Liganden gerichteter monoklonaler Antikörper. Die Bindung von RANK-L führt zu einer Hemmung der Osteoklastenaktivität. Denosumab wird subkutan alle 4 Wochen verabreicht. Gegenüber der Standardbehandlung mit Zoledronat zeigte sich eine Reduktion von skelettal assoziierten Ereignissen (definiert als: Spinalkanalkompression, pathologische Frakturen, Bestrahlung/Operation von ossären Metastasen) um 18%. Progressionsfreies Ueberleben und Gesamtüberleben waren identisch. Denosumab wird gut toleriert, es finden sich weniger Akutphasereaktionen als unter Zoledronat. Die Rate an Kieferosteonekrose beträgt 2.3% (vs. 1.3% mit Zoledronat). Die Zulassung von Denosumab in dieser Indikation wird in der Schweiz für das Jahr 2012 erwartet (Denosumab ist für die Prophylaxe/Behandlung der Osteoporose unter antihormoneller Therapie bereits zugelassen).

Ausblick

Diese kurze Uebersicht zeigt, dass grosse Fortschritte bei den etablierten Behandlungen und insbesondere in Bezug auf neue Therapieoptionen erzielt wurden. Verschiedene weitere neue Therapien werden zudem aktuell in klinischen Studien erprobt. Die Behandlung des Patienten mit fortgeschrittenem und kastrations-resistentem Prostatakarzinom ist dadurch deutlich besser aber auch komplexer geworden. Zudem sind die Sequenz der neuen Therapien sowie ihre möglichen Nebenwirkungen noch wenig erforscht. Aus diesen Gründen sollte die Behandlung von Patienten mit CRPC in enger interdisziplinärer Zusammenarbeit und im Rahmen von Studien erfolgen um eine optimale Therapie zu gewährleisten.

Dr. med. Richard Cathomas

Leitender Arzt, Abteilung medizinische Onkologie
Kantonsspital Graubünden
Loestrasse 170, 7000 Chur
richard.cathomas@ksgr.ch

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Die Hormonablation (ADT) stellt die wirksamste und initiale Therapie beim metastasierten Prostatakarzinom dar. Der Standard besteht aus einer Monotherapie mittels chirurgischer oder medikamentöser Kastration
- ◆ Bei Progredienz unter ADT spricht man von Kastrations-Resistenz (CRPC). Zu diesem Zeitpunkt ist die interdisziplinäre Besprechung unter Beizug eines medizinischen Onkologen sinnvoll
- ◆ Bei CRPC stellt die Behandlung mit Docetaxel weiterhin die Erstlinientherapie dar. Der Androgensyntheseblocker Abiraterone und das Zytostatikum Cabazitaxel zeigten in der Zweitlinientherapie eine signifikante Verbesserung des Ueberlebens
- ◆ Es ist in den nächsten Jahren mit weiteren Neuerungen in der Therapie des CRPC zu rechnen

Messages clé

- ◆ L'ablation d'hormone (ADT) est la thérapie initiale et la plus efficace pour le cancer de prostate métastatique. Le standard consiste en une monothérapie avec la castration chirurgicale ou médicale
- ◆ Lors d'une progression sous ADT on parle d'une résistance à la castration (CRPC). A ce point, la réunion interdisciplinaire avec l'aide d'un oncologue médical est appropriée
- ◆ En CRPC, traitement par docétaxel reste le traitement de première ligne
- ◆ Le bloqueur de la synthèse d'androgènes abiraterone et le cytostatique cabazitaxel ont montré une amélioration significative de la survie en thérapie de seconde ligne
- ◆ On s'attend à de nouvelles améliorations dans le traitement de la CRPC dans les prochaines années

Literatur:

1. Loblaw DA, Virgo KS 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.
2. Studer UE, Whelan P et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European organisation for research and treatment of cancer (EORTC) trial 30891. *J Clin Oncol* 2006;24:1868-1876.
3. Prostate Cancer Trialists Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000;355:1491-98.
4. Seruga B, Tannock IF. Intermittent androgen blockade should be regarded as standard therapy in prostate cancer. *Nature Clin Pract Oncology* 2008;5:574-576.
5. Levine GN, D'Amico A et al. Androgen deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk. A science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society and American Urological Association. *Circulation* 2010;12:833-840.
6. Tannock IF, de Wit R et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-1512..
7. Kantoff PW, Higano CS et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Eng J Med* 2010 ;363 :411-422.
8. 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.
9. De Bono JS, Logothetis CJ et al. Abiraterone in increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011 ;364 :1995-2005.
10. Fizazi K, Carducci MA et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813-822.