

Die Systemtherapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

Update 2012

Die Möglichkeiten der Systemtherapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms haben sich seit der letzten Übersicht in diesem Journal vor zwei Jahren beträchtlich erweitert. Mehrere neue Medikamente – Abirateron, Cabacitaxel, Denusomab – sind zwischenzeitlich in der Schweiz registriert worden; für weitere wird die Zulassung demnächst erwartet. Die Aussichten für betroffene Patienten sollten sich damit weiter signifikant verbessern.

RUDOLF MORANT



Rudolf Morant

Für die Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms sind in den zwei Jahren seit unserer letzten Übersicht (SZO 2010; 4: 14–18) bedeutende Medikamente hinzugekommen, die sowohl die hormonellen als auch die zytostatischen und andere Wirkungsmechanismen betreffen. Eine erneute Darstellung dieser stark veränderten Situation drängt sich somit auf.

Hormontherapie

Die Grundlagen der hormonellen Therapie sind in den letzten Jahren unverändert geblieben. Das Prostatakarzinomgewebe ist in den weitaus meisten Fällen androgenabhängig, was bedeutet, dass die Karzinomzellen beim Wegfall von Testosteron nicht überlebensfähig sind. Eine hormonelle Massnahme bleibt die Erstlinientherapie des metastasierten Prostatakarzinoms.

Die hormonelle Ablation erfolgt meistens durch LHRH-Agonisten wie *Goserelin*, *Leuprolid* oder *Bu-*

serelin, deren Wirkung gleichwertig, aber nicht besser oder nebenwirkungsärmer ist als eine Orchiektomie. Letztere belastet allerdings psychologisch stärker.

Die verschiedenen Formulierungen besitzen jeweils eine unterschiedliche Wirkungsdauer – von einem Monat bis maximal einem Jahr – sowie eine unterschiedliche Galenik; bezüglich Wirksamkeit zeigen sie aber keine eindeutigen Unterschiede. Nach Orchiektomie ist ein zusätzlicher Einsatz von LHRH-Agonisten nicht indiziert.

Eine maximale Androgenblockade, also die Kombination von LHRH-Agonisten mit einem Antiandrogen, hat in einer grossen Metaanalyse keinen signifikanten Überlebensvorteil gezeigt und ist somit kein Standard (1). Bei Beginn der Behandlung mit einem LHRH-Agonisten hingegen ist eine Kombination mit einem Antiandrogen zu empfehlen, um den kurz dauernden passageren Testosteronanstieg und damit die möglicherweise einhergehende Krankheitsprogression vermeiden zu können. LHRH-Agonisten sind einer Orchiektomie in Bezug auf Überleben gleichwertig, allein eingesetzte Antiandrogene jedoch bei diesem Vergleich unterlegen.

Neue Erkenntnisse in der Standardtherapie

In den letzten Jahren wurden zunehmend neben den sofort auftretenden bekannten Nebenwirkungen, wie Impotenz, Schwitzen und Hitzewallungen, die vielen, teilweise auch erst nach längerem Einsatz auftretenden medizinischen Folgen der Androgensuppression bekannter: Hierzu gehören Osteopenie, metabolisches Syndrom (2), Anämie, Konzentrationsstörungen und kognitive Beeinträchtigung, Rarifizierung der Körperbehaarung, Kleinerwerden von Hoden und Penis und andere. Diese möglichen

ABSTRACT

Medical treatment of advanced prostate cancer

The paper reviews current trends and exciting new possibilities as new drugs are entering the clinical arena, instilling new hope and increasing survival of patients with advanced prostate cancer. Possibilities for further clinical research expand by exploring a variety of new combinations and sequences. The introduction of abiraterone allowed further hormonal therapies in patients with CRPC as an alternative to the chemotherapeutic drug cabacitaxel in the second line treatment after docetaxel. New very potent antiandrogens (MDV3001 and others) will soon reach the clinic. The monoclonal antibody denusomab proved superior to bisphosphonates and the introduction of substances of other classes, such as Radium-223 (Alpharadin), immunological approaches and novel small molecules, such as Cabozantinib, will further enrich the available medical options.

Key words: Prostate cancer, hormonal therapy, drug therapy.

Nebenwirkungen werden heute regelmässiger kontrolliert und auch behandelt als früher. In diesem Zusammenhang spielt der internistisch ausgebildete Arzt eine wichtige Rolle im Behandlungsteam.

Während Jahren wurden Anhaltspunkte diskutiert, dass eine intermittierende hormonelle Therapie neben besserer Lebensqualität in den Therapiepausen weniger Nebenwirkungen bei erhoffter gleicher Wirksamkeit und möglicherweise sogar eine Verzögerung einer Resistenzentwicklung bewirken könnte. In einer internationalen Phase-III-Studie hat sich jedoch kürzlich gezeigt, dass das Überleben von Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom – speziell in noch frühen Stadien – bei intermittierender Hormontherapie sich sogar verschlechtert (3). Standard bleibt somit beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom klar die kontinuierliche antiandrogene Therapie mit einem LHRH-Agonisten.

CRPC: Abirateron, Ketokonazol, MDV3001: aktuelle Resultate

Ist das Prostatakarzinom – klinisch oder durch PSA-Anstieg dokumentiert – trotz fortgesetzter Androgenblockade progredient, wird dies als *kastrationsrefraktäres Prostatakarzinom* (CRPC) bezeichnet. Diese Resistenz erfolgt nach individuell stark unterschiedlich langer Therapiedauer und kann über unterschiedliche Mechanismen, meistens durch eine vermehrte Androgenrezeptordichte auf den Krebszellen, aber auch durch andere Mechanismen wie Rezeptormutationen erfolgen. Die Prostatakarzinomzellen bleiben jedoch androgenabhängig, was die Basis für hormonelle Zweittherapien bildet, selbst bei sehr niedrigen Testosteronspiegeln im Kastrationsbereich. Auch eine Androgensynthese im Tumorgewebe selbst ist involviert.

Eine wichtige neue hormonelle Behandlung eröffnete sich mit der Entwicklung von *Abirateron* (Zytiga®), das letztes Jahr in der Schweiz zugelassen wurde und bereits breit eingesetzt wird. Ein eindruckliches Ansprechen bei wenig Nebenwirkungen ist hier frappant.

Abirateron hemmt die Synthese von Androgenen durch Hemmung des Syntheseschritts von Cholesterin zu Dihydrotestosteron (Cytochrom-P450-CYP-17-Hemmer). Diese Blockade erfolgt in den Nebennieren, aber auch im Tumorgewebe. Es wird zusammen mit 10 mg Prednison gegeben, um eine Wirkungsoptimierung und Minimierung von Nebenwirkungen zu erreichen.

Es konnte gezeigt werden, dass Abirateron das Überleben von Patienten in der Zweitlinientherapie nach der Standardchemotherapie mit *Docetaxel* (Taxotere®) signifikant um durchschnittlich 4 Monate (14,8 Monate vs. 10,9) verlängert (4). Das Medikament wirkt auch bei Patienten, die noch nicht mit Docetaxel behandelt worden waren, wie in einer Phase-III-Studie im Vergleich zu Placebo gezeigt werden

konnte (5). Diese Strategie stellt jedoch zurzeit noch keine kassenpflichtige Indikation dar.

Die gleichen Syntheseschritte hemmt auch das Pilzmittel Ketokonazol (Nizoral®), das vor der Einführung von Abirateron in einer Off-label-Indikation auch zur hormonellen Beeinflussung des Prostatakarzinoms genutzt wurde. Weitere Substanzen (z.B. TAK-700) sind in der Entwicklung.

Die Wirkung des sehr potenten *Antiandrogens MDV3001* beruht auf der Bindung von Androgenen an ihren Rezeptor auf den Tumorzellen; die Substanz blockiert dessen Verlagerung in den Zellkern und die Bindung an die DNS. Eine grosse Studie zeigte, dass der Einsatz von MDV3001 nach Chemotherapie im Vergleich zu keiner weiteren antitumorösen Massnahme das Überleben signifikant um eindruckliche 5 Monate verlängerte, von 13,6 auf 18,4 Monate (6). Das Medikament ist in der Schweiz zurzeit noch nicht erhältlich.

Für die nächsten Jahre ist zu erwarten, dass der Einsatz dieser Medikamente durch mögliche Kombinationen oder unterschiedliche Sequenzen sowie durch die Bestimmung des besten Anwendungszeitpunktes sich weiter deutlich optimieren lässt.

Supportive Therapie

Das Bisphosphonat *Zoledronat* (Zometa®) hat sich seit über 10 Jahren zur Vermeidung eines durch Androgenentzug geförderten Verlusts von Knochendichte bewährt, ebenso zur Verminderung ossärer Komplikationen (Frakturen, Notwendigkeit von Chirurgie oder Strahlentherapie) bei Prostatakarzinompatienten mit Knochenmetastasen.

Ende letzten Jahres ist in der Schweiz *Denosumab* (XGEVA®) bei Vorliegen von Skelettmetastasen zugelassen worden. Der monoklonale Antikörper besitzt einen neuartigen Wirkungsmechanismus, welcher das Protein RANKL und damit die Aktivität von Osteoklasten blockiert. Der Antikörper, welcher einmal monatlich subkutan in der Dosis von 120 mg verabreicht wird, ist gut verträglich und übertrifft die Wirksamkeit von Zoledronat (7) in Bezug auf die Verhinderung von ossären Komplikationen beim Prostatakarzinom. Denosumab kann zudem – ähnlich wie Zoledronat – die Knochendichte bei Patienten unter Androgendeprivation wieder anheben sowie eine Hyperkalzämie korrigieren. Bei früher Anwendung kann es ferner das Auftreten von Knochenmetastasen verzögern, allerdings ist es für diese Indikation nicht registriert.

Allerdings kann auch unter Denosumab, ähnlich wie bei Bisphosphonaten, eine Kieferosteonekrose auftreten. Diese Komplikationen sind seltener geworden, seitdem sie bei Onkologen und Zahnärzten bekannt sind: Heute stehen Patienten unter diesen Therapien unter enger Überwachung; gehäuft haben sich invasive zahnärztlich/kieferchirurgische Eingriffe

mit den vorbereitenden Massnahmen (v.a. zahnärztliche Untersuchungen bei Therapiebeginn).

Zu beachten sind andererseits mögliche Hypokalzämien unter einer Denosumabtherapie, sodass eine entsprechende prophylaktische *Substitution mit Kalzium und Vitamin D* zu empfehlen ist.

Eine nuklearmedizinische Behandlung, vor allem bei Patienten mit fortgeschrittenen schmerzhaften Knochenmetastasen, wurde seit vielen Jahren gelegentlich eingesetzt. Problematisch war die oft hohe Myelotoxizität. Mit der Einführung von Radium-223 (*Alpharadin*[®]) gibt es jetzt eine neue nuklearmedizinische Substanz, die deutlich weniger Hämatotoxizität als Folge hat, PSA-Antworten bewirkt, eine Schmerzreduktion bringt und mit der auch eine Verlängerung des Überlebens gezeigt wurde (8). Radium-223 ist ein Alphastrahler, der nur wenige Millimeter strahlt, womit dieses veränderte Toxizitätsprofil erklärt werden kann. Das Medikament wird bald auch in der Schweiz an ausgewählten Zentren verfügbar werden.

Chemotherapie

Erst mit der Einführung von Docetaxel und den klaren Studienresultaten, die einen Überlebensvorteil gezeigt hatten, setzte sich die vorher umstrittene zytostatische Behandlung beim kastrationsrefraktären Prostatakarzinom im Jahre 2004 durch. Derzeit besteht die Tendenz, Docetaxel früher im Krankheitsverlauf einzusetzen, nicht erst bei fortgeschrittener, stark symptomatischer Metastasierung.

Im Jahr 2011 wurde *Cabacitaxel (Jevtana*[®]) registriert, das in der Zweitlinientherapie das erste Medikament war, das einen Überlebensvorteil in einer Studie zeigen konnte mit einem mittleren Überleben von 15 im Vergleich zu 12 Monaten ohne weitere Therapie. Cabacitaxel ist ein Taxanderivat mit noch erhaltener Wirksamkeit nach Docetaxelresistenz (9). Das Medikament wird in dreiwöchentlichen Abständen appliziert und ist im Allgemeinen gut verträglich, wobei die hauptsächliche Nebenwirkung die Hämatotoxizität ist. Es wird gegenwärtig auch studiert, ob Cabacitaxel im direkten Vergleich zu Docetaxel möglicherweise Vorteile aufweist.

Viele Fragen zu Sequenz oder Kombination lassen sich zurzeit noch nicht beantworten.

Aus Toxizitätsgründen wählen manche Kliniker als Zweitlinientherapie nach Docetaxel Abirateron und nicht Cabacitaxel, um so dem Patienten eine Zeit ohne Chemotherapie zu ermöglichen. Diese Wahl beruht jedoch nicht auf klinischen Studien. Vielleicht können in Zukunft auch individuelle molekularbiologische Studien Hinweise auf das am meisten Erfolg versprechende Vorgehen bieten (10).

Neueste Ansätze

Seit einigen Jahren sind Immuntherapien mit unterschiedlichen Ansatzpunkten in der klinischen Ent-

Merkmale

- ▲ **Eine kontinuierliche Hormontherapie** mit einem LHRH-Agonisten bleibt die erste Systemtherapie beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom.
- ▲ **Beim kastrationsrefraktären Prostatakarzinom** gibt es wirksame endokrine Zweitlinientherapien (z.B. mit Abirateron, MDV3001).
- ▲ **Die als Standard geltende Chemotherapie** mit Docetaxel beim fortgeschrittenen CRPC kann bei Bedarf wiederholt gegeben werden.
- ▲ **Als evidenzbasierte Zweitlinientherapien** mit nachgewiesener Verlängerung des Überlebens stehen Abirateron oder Cabazitaxel zur Verfügung.
- ▲ **Mit Radium-223** (Alpharadin) ist eine weitere Therapiemöglichkeit mit nachgewiesenem Überlebensvorteil bald verfügbar.
- ▲ **Supportive Therapien** mit Zoledronat und Denosumab sind ein wichtiger Pfeiler der Systemtherapie beim ossär metastasierten Prostatakarzinom.
- ▲ **Der frühzeitige Einbezug eines medizinischen Onkologen** wird mit den zunehmenden Therapiemöglichkeiten immer wichtiger.

wicklung. In den USA, nicht jedoch in Europa, wurde bereits 2010 *Sipuleucel-T* (Provenge[®]) registriert: Die Behandlung auf der Basis von patienteneigenen mononukleären Zellen erweist sich allerdings als aufwendige und entsprechend teure Methode. Bei asymptomatischen oder nur wenig symptomatischen Patienten mit CRPC konnte in einer randomisierten Studie eine Überlebensverlängerung nachgewiesen werden (11), ohne dass ein verbessertes Ansprechen oder bessere PSA-Antworten festgestellt wurden. Der Wirkungsnachweis solcher Medikamente verlangt ein neues Studiendesign mit zum Teil anderen Endpunkten als denen, welche in Studien mit konventionellen Zytostatika und gewohnten Ansprechraten verwendet werden.

Die Blockade unterschiedlicher Signalwege wird zurzeit im Hinblick auf therapeutische Möglichkeiten untersucht: Zu den Substanzklassen gehören die Hemmer der Angiogenese, mTOR-Inhibitoren, Endothelinrezeptorantagonisten und Tyrosinkinasehemmer. Eine sehr Erfolg versprechende Substanz scheint *Cabozantinib* (MET- und VEGFR2-Hemmer) zu sein, welche eindruckliche Remissionen, speziell von Knochenmetastasen, assoziiert mit Schmerzkontrolle bereits gezeigt hat (12).

Schlussbemerkungen

Mit den neuen Substanzen eröffnen sich in unterschiedlichen Kombinationsmöglichkeiten und Sequenzen viele neue Behandlungsoptionen, sodass in den nächsten Jahren weitere Behandlungsverbesserungen und viele klinische Studien zu erwarten sind. Studentätigkeit hilft nicht nur zukünftigen Patienten,

sondern kann auch für die dabei beteiligten Patienten ein Vorteil sein. So zeigte eine kürzliche retrospektive Arbeit erneut, dass das Überleben von Studienpatienten länger war (13).

Die interdisziplinäre Zusammenarbeit innerhalb von Institutionen und in Netzwerken wird immer wichtiger, da die verschiedenen antitumorösen Behandlungen, die Strahlentherapie, die supportiven Therapien oder die Behandlung von therapieassoziierten Nebenwirkungen oft von verschiedenen beteiligten Ärzten vorgenommen werden. Die Vorstellung in Tumorboards und ein frühzeitiger Einbezug des Onkologen in die Behandlungsplanung und Betreuung ist dabei essenziell. ▲

Dr. med. Rudolf Morant
Ärztlicher Leiter
Tumor- und Brustzentrum ZeTuP AG
9006 St. Gallen

Leiter Niederlassung Tumorzentrum ZeTuP Rapperswil-Jona
8640 Rapperswil
E-Mail: rudolf.morant@zetup.ch
Internet: www.zetup.ch

Interessenkonflikte: keine deklariert

Quellen:

1. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group: Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000; 355 (9214): 1491–98.
2. Saylor PJ, Smith MR: Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol*. 2009; 181(5): 1998–2006.
3. Hussain M, Tangen C et al.: Intermittent (IAD) versus continuous androgen deprivation (CAD) in hormone sensitive metastatic prostate cancer (HSM1PC) patients (pts): Results of S9346 (INT-0162), an international phase III trial. *J Clin Oncol* 2012, 30 (suppl, abstract #4).
4. Scher H, Fizazi K, Saad F et al.: Effect of MDV3100, an androgen receptor signaling inhibitor (ARSI), on overall survival in pati-

ents with prostate cancer postdocetaxel: Results from the phase III AFFIRM study. *J Clin Oncol* 2012; 30 (suppl 5; abstr #LBA1).

5. Ryan CJ et al.: Interim analysis (IA) results of COU-AA-302, a randomized, phase III study of abiraterone acetate (AA) in chemotherapy-naïve patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2012; 3 (suppl: abstract LBA #4518).

6. De Bono JS et al.: Primary, secondary, and quality-of-life end-point results from the phase III AFFIRM study of MDV3100, an androgen receptor signaling inhibitor. *J Clin Oncol* 2012; 3, abstract #4519.

7. Fizazi K, Carducci M, Smith M et al.: Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *The Lancet* 2011; 377, 813–22.

8. Parker Ch, Nilsson S et al.: Final overall survival analysis results from the phase III, double-blind, randomized, multinational study of radium-223 chloride in the treatment of patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone metastases (ALSYM-PCA). *J Clin Oncol* 2012;30, LBA#4512.

9. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M 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.

10. Myers E, Basu G et al.: Successful Treatment of Advanced Metastatic Prostate Cancer following Chemotherapy Based on Molecular Profiling. *Case Rep Oncol* 2012; 5(1): 154–58.

11. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND et al.: Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 411–22.

12. Smith M, Sweeney Ch: Cabozantinib (XL184) in chemotherapy-pretreated metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC): Results from a phase II nonrandomized expansion cohort (NRE). *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr #4513).

13. Goyal J, Nuhn P, Nuhn H et al.: The effect of clinical trial participation versus non-participation on overall survival in men receiving first-line docetaxel-containing chemotherapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJUI* 2012; first published online: 15 June 2012.