



Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms

Thomas Steuber¹, Gunhild v. Amsberg²

¹ Martini-Klinik am UKE GmbH, Hamburg

² Klinik für Onkologie, Hämatologie und Knochenmarkstransplantation mit Sektion Pneumologie, Onkologisches Zentrum, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

In Nordamerika und in Europa repräsentiert das Prostatakarzinom (PCa) die zweithäufigste Krebsdiagnose und ist bei den männlichen Patienten die zweithäufigste krebbedingte Todesursache nach dem Bronchialkarzinom. Der Anteil an metastasierten Patienten in den Vereinigten Staaten liegt bei ca. 3 % mit höheren Raten im Rest der Welt [1]. Die medikamentöse oder chirurgische Hormonentzugstherapie (ADT) galt für die letzten 7 Dekaden als Therapiestandard des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten PCa, denn der Androgenrezeptor (AR)-Signalweg spielt eine Schlüsselrolle in der Entstehung und Proliferation der Tumorzellen. Obwohl die ADT ein biochemisches und zum Teil beeindruckendes klinisches Ansprechen bei > 90 % der Patienten zeigt, entwickeln doch alle Betroffenen im Median nach 24–36 Monaten eine Tumorprogression trotz Testosteronwerten im Kastrationsbereich. Mutation und Amplifikation am AR sowie die Fähigkeit zu einer intrinsischen Androgensynthese über alternative Signalwege ermöglichen die Tumorzellproliferation trotz marginaler Testosteronkonzentrationen im Blut. Dieses Krankheitsstadium wird als kastrationsresistentes PCa definiert (CRPC) [2]. Während das metastasierte CRPC jahrelang als therapieresistent galt, konnten in der letzten Dekade 5 neue Substanzen mit überlebensverlängerndem Effekt zugelassen werden.

Therapieoptionen beim metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC)

Docetaxel

Docetaxel kombiniert mit Prednisolon erzielte als erstes Chemotherapeutikum (CTX) in einer Dosierung von 75 mg/m² in dreiwöchentlichen Abständen eine signifikante Zunahme des Gesamtüberlebens (OS) in der kastrationsresistenten Situation. Es stellte lange Zeit die Standardbehandlung für Patienten mit mCRPC dar [3]. Eine bessere Verträglichkeit wurde für eine Dosierung von 50 mg/m² alle zwei Wochen berichtet, nach aktueller Datenlage ohne Wirkverlust im Vergleich zur Standarddosierung [4].

Cabazitaxel

Das semisynthetische Taxan Cabazitaxel unterscheidet sich von Docetaxel durch eine deutlich geringere Affinität zu dem Chemotherapie-resistenz-vermittelnden p-Glycoprotein. Somit ist es auch wirksam, wenn die Tumorzelle bereits eine

Docetaxel-Resistenz ausgebildet hat [5]. In der TROPIC-Studie führte Cabazitaxel nach Docetaxel-Versagen im Vergleich mit Mitoxantron zu einer signifikanten Verlängerung des OS, insbesondere auch bei Patienten mit einem Progress während oder kurz nach abgeschlossener Docetaxelbehandlung [6]. Aufgrund signifikanter Nebenwirkungen in der Zulassungsstudie mit Grad-III/IV-Neutropenien oder febrilen Neutropenien wurde in der PROSELICA-Studie die „Nicht-Unterlegenheit“ einer reduzierten Dosierung von 20 mg/m² mit der Standarddosierung 25 mg/m² Cabazitaxel randomisiert verglichen. Tatsächlich unterschieden sich OS und PFS in beiden Kohorten nicht signifikant. Allerdings lag die PSA-Ansprechraten mit 42,9 % signifikant höher bei Patienten mit 25 mg/m² im Vergleich zu 29,5 % bei 20 mg/m² Cabazitaxel. Sehr positiv wirkte sich dagegen die Dosisreduktion auf die therapiebedingten, unerwünschten Ergebnisse aus.

Beispielsweise konnte die Rate febriler Neutropenien von 9,2 auf 2,1 % gesenkt werden [7]. Der Einsatz von Cabazitaxel als Erstlinien-CTX führte im Vergleich zu Docetaxel in der FIRSTANA-Studie zu keiner nachweislichen Effektivitätssteigerung [8]. Aufgrund des unterschiedlichen Nebenwirkungsprofils der beiden Taxane kann dennoch eine Indikation für Cabazitaxel ohne Docetaxelvorbehandlung bei ausgewählten Patienten bestehen. In diesem Fall muss eine Kostenübernahme durch die Krankenkasse beantragt werden.

Androgenrezeptor (AR)-gerichtete Medikamente

Auch in der Kastrationsresistenz beeinflusst der Androgenrezeptor (AR) das Tumorstadium und bleibt damit ein wichtiger therapeutischer Angriffspunkt [9].

Basierend auf dieser Erkenntnis wurde neben Abirateron auch Enzalutamid (Extandi®) entwickelt. Enza-



lutamid ist ein oraler AR-Inhibitor der 2. Generation, der an wichtigen Schaltstellen des AR-Signaltransduktionswegs angreift. Enzalutamid bindet effektiv den AR und bewirkt so eine verminderte Translokation des Rezeptors in den Zellkern. Zudem verhindert es durch konformative Veränderungen eine Rezeptorkomplexbindung mit entsprechenden DNA-Abschnitten und unterdrückt die Aktivierung von Zielgenen der Tumorgenese.

Abirateron und Enzalutamid verlängerten signifikant das mittlere OS von Patienten mit mCRPC vor und nach CTX mit Docetaxel in Phase-III-Studien [10–12]. Dies führte zur Zulassung beider Medikamente, vor CTX allerdings mit einer Beschränkung auf Patienten mit geringer oder fehlender klinischer Symptomatik entsprechend den Einschlusskriterien der Studien.

Ein wichtiger Unterschied beider Medikamente ist das Nebenwirkungsprofil. Dies sollte in Abhängigkeit der Begleiterkrankungen des Patienten bei der Wahl des AR-gerichteten Wirkstoffs berücksichtigt werden.

Radium223 bei ossärer Metastasierung

Ossäre Metastasen können Schmerzen, Hyperkalzämie, pathologische Frakturen oder Rückenmarkskompression hervorrufen. Diese Komplikationen werden in klinischen Studien als skelettale Ereignisse bezeichnet (SRE). Radium-223-Dichlorid (Xofigo®) ist ein α -Strahler, der nach einem gezielten Einbau in den Knochen ionisierende Strahlung freisetzt und so zu einem hohen lokalen Effekt am Tumorgewebe bei weitestgehender Schonung des umgebenden, gesunden Gewebes führt. In der ALSYMPCA-Studie senkte Radium-223 signifikant das Auftreten von SRE und führte zu einer Verlän-

gerung des mittleren Gesamtüberlebens um 3,6 Monate im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die lediglich „best supportive care“ erhielt [13]. Aufgrund seines Wirkprinzips beschränkt sich die Zulassung von Radium-223 auf ausschließlich ossär-metastasierte Patienten.

In verschiedenen Studien wird derzeit die Kombination von Radium-223 mit AR-gerichteten Medikamenten oder Chemotherapien überprüft. Im November 2017 musste allerdings die Phase-III-Studie ERA223 zur Kombination aus Radium 223 und Abirateron bei asymptomatischen oder gering symptomatischen, CTX-naiven Patienten mit CRPC frühzeitig entblindet werden. Im Kombinationsarm wurden eine erhöhte Todesrate sowie vermehrt SRE berichtet (Pressemitteilung Bayer Vital, 30.11.17). Kombinationen mit Radium-223 sollten daher klinischen Studien vorbehalten bleiben.

Sequentielle Behandlung des mCRPC in Zeiten von CHARTED, LATITUDE und STAMPEDE

Zur optimalen Sequenztherapie beim mCRPC liegen bislang überwiegend retrospektive Daten vor. Besonders spärlich ist die Datenlage zur Behandlung bei Progress nach früher Hormonchemotherapie oder Therapieintensivierung mit Abirateron in der hormonsensitiven Situation.

Untersuchungen zu den Folgetherapien in der GETUG-AFU15-Studie zeigen, dass nach dem frühen Einsatz von Docetaxel in der hormonsensitiven Situation (s. u.) eine Reexposition in der Kastrationsresistenz mit einem Wirkverlust des Chemotherapeutikums einhergeht [14]. So verkürzt sich das mittlere progressionsfreie Überleben von 6 auf 4 Monate. Zudem sinkt die Rate der Patienten mit jeglichem PSA-Ansprechen von 79,5 %

auf 50 %. Die Effektivität der AR-gerichteten Therapien scheint dagegen nicht von einer Docetaxel-Vorbehandlung beeinflusst zu sein. Hier sei allerdings nochmals betont, dass in die Auswertungen nur sehr geringe Patientenzahlen eingegangen sind.

Folgt auf eine AR-gerichtete Therapie in der Erstlinienbehandlung des mCRPC bei Progress eine weitere AR-gerichtete Therapie, muss mit einem deutlichen Effektivitätsverlust der zweiten Behandlungslinie gerechnet werden. Dies scheint insbesondere für Abirateron nach Enzalutamid zu gelten. So wurde in einer retrospektiven Datenerhebung ein PSA-Ansprechen > 50 % von Enzalutamid nach Abirateron bei 37 % der Patienten, aber nur bei 11 % mit Abirateron nach Enzalutamid berichtet [15]. Ähnliches zeigt eine retrospektive Studie zu den beiden Sequenzen von Terada et al.: Ein PSA-Abfall > 50 % konnte bei 29 % der Patienten mit einer Enzalutamid-, aber nur bei 9 % mit einer Abirateron-Zweitlinientherapie erzielt werden. Diese unterschiedlichen Ansprechraten der AR-gerichteten Medikamente schlagen sich auch in einem längeren PFS der Sequenz Abirateron > Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid > Abirateron nieder (HR: 0,56; $p < 0,001$). Ein signifikanter Unterschied im OS beider Patientenkohorten wurde dagegen nicht beobachtet [16].

Eine große retrospektive Metaanalyse von 13 Studien mit insgesamt 944 Patienten zeigt, dass sich die Gabe von Cabazitaxel im Rahmen der Sequenz günstig auf die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit auswirkt [17]. So wurde eine 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 78,3 % für die Sequenz Docetaxel > Cabazitaxel > AR-gerichtetes Medikament ermittelt,



aber nur 26,1 % für die Sequenz Docetaxel gefolgt von beiden AR-gerichteten Therapien Abirateron und Enzalutamid [17].

Insgesamt nimmt allerdings die Ansprechwahrscheinlichkeit auf die unterschiedlichen Substanzen mit jeder weiteren Therapielinie ab [18] (► Tab. 1). Daher sollte jeweils kritisch hinterfragt werden, ob die Nutzen-Risiko-Relation im Rahmen der palliativen Gesamtsituation gegeben ist.

Innovative Therapiekonzepte des mCRPC

Neue Therapien wie die PSMA-Radioligandentherapie (RLT), PARP-Inhibitoren oder Immuntherapien werden in Zukunft die Behandlungsmöglichkeiten des mCRPC ergänzen.

Tatsächlich hat die RLT trotz bislang fehlender prospektiv randomisierter Phase-III-Studien bereits Einzug in den Behandlungsalltag gehalten. Eine Metaanalyse von 12 retrospektiv durchgeführten Studien mit 669 Patienten zeigt einen PSA-Abfall > 50 % bei 43 % der Patienten nach ¹⁷⁷Lu-PSMA RLT. Ein Vergleich mit den historischen Ansprechraten der aktuell zugelassenen Medikamente in der Drittlinienbehandlung wurde von den Autoren als sehr positiv zugunsten der RLT gewertet [19]. Allerdings wird sich die Wirksamkeit der RLT im Vergleich mit den zugelassenen Behandlungen in prospektiv randomisierten Studien noch zeigen müssen.

Für Prostatakarzinompatienten mit einem DNA-Reperaturmechanismusdefekt stellen PARP-Inhibitoren eine vielversprechende neue Behandlungsoption dar. In einer Phase-II-Studie konnte Olaparib bei 88 % der Patienten mit entsprechenden genetischen Veränderungen ein Ansprechen erzielen [20].

	Gesamt	Abirateron	Cabazitaxel	Enzalutamid
2nd Line Patientenzahl	260	143	89	28
Biochem. RR (%)	38	31	47	36
mOS (IQR)	21 (14–NA)	20 (14–30)	26 (14–NA)	NR (14–NA)
3rd Line Patientenzahl	260	80	110	70
Biochem. RR (%)	24	24	28	20
mOS (IQR)	11 (6–24)	15 (6–24)	12 (6–20)	10 (5–NA)
4th Line Patientenzahl	38	11	12	15
Biochem. RR (%)	16	18	25	7
mOS (IQR)	5 (4–11)	4 (4–NA)	7 (5–NA)	5 (2–7)

Tab. 1: Therapieansprechen in Abhängigkeit der Therapielinie nach Docetaxel-Erstlinienbehandlung basierend auf und modifiziert nach einer retrospektiven Datenerhebung von Caffo et al.

Während die Immuntherapie-Studien mit dem CTLA4-Inhibitor Ipilimumab vor und nach Docetaxel-Behandlung ihre primären Endpunkte verfehlten [21, 22], gibt es nun verschiedene Hinweise auf eine mögliche Effektivität von PD-1 und PD-L1-Inhibitoren beim mCRPC. Von besonderem Interesse ist dabei eine Kombination mit Enzalutamid, da dieses durch seine potentiell immunmodulierende Wirkung eine Effektivitätssteigerung der Checkpoint-Inhibitoren bewirken könnte [23].

Prospektive Studien werden benötigt, um die optimale Sequenz zu ermitteln und die Bedeutung der neuen Behandlungsoptionen für den therapeutischen Alltag zu bestimmen. Verlässliche Biomarker könnten hier eine wichtige Entscheidungshilfe sein.

Paradigmenwechsel in der Therapie des hormonnaiven, metastasierten Prostatakarzinoms (HNMPC)

Kombinierte ADT-Chemotherapie
Basierend auf der Hypothese, dass eine Kombination aus ADT und CTX zu einer verzögerten Entwicklung eines CRPC führen könnte, wurden in der letzten Dekade 3 randomisierte Studien initiiert. Patienten mit einem HNMPC wurden demnach mit einer alleinigen ADT

versus einer Kombination aus ADT und Docetaxel CTX behandelt. Die weiteren systemischen Therapiesequenzen nach Erreichen des mCRPC wurden nicht vorgegeben und erfolgten je nach individueller Entscheidung und Verfügbarkeit [24].

Die Französische **GETUG-AFU-15-Studie** ist eine multizentrische open-label Phase-III-Studie von 385 Patienten, die mit einem HNMPC 1:1 ADT plus Docetaxel oder ADT allein erhielten. Nach einem medianen Follow-up von 83,9 Monaten zeigte sich ein signifikant längeres PFS (22,9 vs. 12,9 Monate HR: 0,67) und ein verlängertes OS zugunsten der Kombination, jedoch ohne statistische Signifikanz (62,1 vs. 48,6 Monate HR 0,88, 95 %-KI: 0,68–1,14).

Ein signifikanter Effekt der Kombination wiederum konnte in der amerikanischen **CHAARTED-Studie** beobachtet werden. In der Analyse von 790 Patienten mit einem Follow-up von 29 Monaten zeigten sich ein Vorteil auch im OS (Median 57,6 vs. 44 Monate HR 0,61, 95 %-KI: 0,47–0,80). In einer geplanten Subgruppenanalyse zeigte sich ein noch deutlicherer OS-Benefit für Patienten mit einem „high volume“ Tumor, definiert als ≥ 4 Knochenmetastasen und/oder viszerale Me-

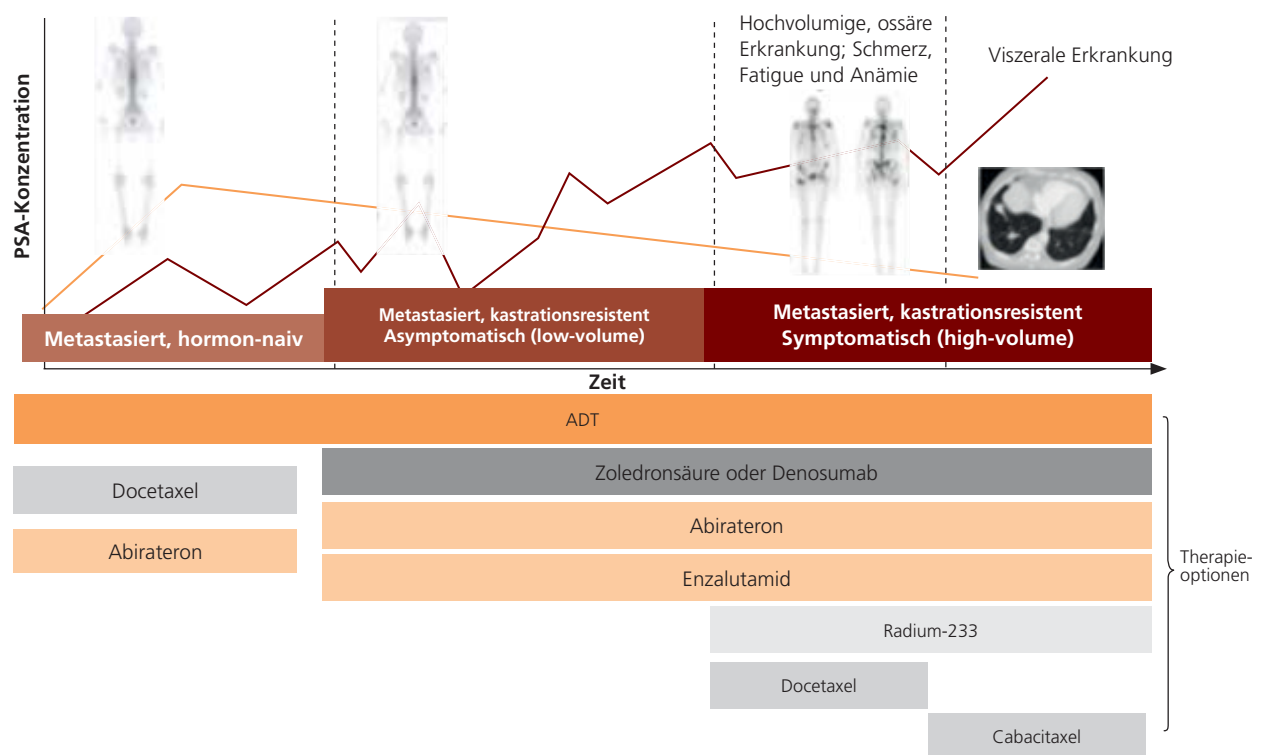


Abb. 1: Therapieoptionen des metastasierten Prostatakarzinoms

tastasen. Die restlichen Patienten wiederum (= „low-volume“) haben nicht von der frühen Chemohormongabe profitiert.

Wiederum ein positives Ergebnis lieferte der britische **STAMPEDE Trial** [39,40]. Diese multizentrische, multi-arm, multi-stage Studie analysierte 2.962 Männer mit einem high-risk lokal fortgeschrittenen oder metastasierten PCa. Nach einem Follow-up von 42 Monaten war das OS signifikant verbessert für M1-Patienten (65 versus 43 Monate, HR: 0,73, 95 %-KI: 0,59–0,89), jedoch nicht für M0-Patienten. Eine Subgruppenanalyse der M1-Patienten nach Metastasenvolumen wurde nicht berichtet.

Kombinierte ADT-Abiraterontherapie

Ein wichtiger zellulärer Mechanismus der Resistenzentwicklung unter ADT ist die intrazelluläre Kon-

version steroidaler Vorstufen zu androgenen Steroiden. Die Inhibition von CYP17 in Kombination mit ADT resultiert daher möglicherweise in einer effektiveren Androgen-deprivation hormonnaiver Zellen. Zwei große Phase-III-Studien bestätigten, dass ADT kombiniert mit Abiraterone plus Prednison gegenüber ADT (standard-of-care) zu einem signifikanten Überlebensvorteil beim HNMPC führt [25].

Im **Arm G** der britischen **STAMPEDE-Studie** wurden 1.917 Patienten randomisiert. Auch hier befanden sich sowohl M0-Hochrisiko-Patienten (48 %) als auch Männer mit Metastasierung (52 %) in den Behandlungsgruppen. Nach einem Follow-up von 40 Monaten zeigte sich ein signifikanter OS-Vorteil in der Gruppe der M1-Patienten (HR 0,63; $p < 0,001$) jedoch kein signifikanter Vorteil für die M0-Patienten.

Die **LATITUDE-STUDIE** ist eine doppel-blind, Placebo-kontrollierte Studie, in der 1.199 HNMPC-Patienten analysiert wurden. Besonders an dieser Studie ist, dass hier Patienten eingeschlossen wurden, die ein sogenanntes high-risk M1 PCa, definiert als ≥ 3 Metastasen, mind. Gleason-Score 8 oder viszerale Metastasen (2 der 3 Kriterien) aufwiesen. Selbst bei dieser prognostisch sehr ungünstigen Kohorte konnte ein deutlicher Überlebensvorteil zugunsten der frühen Abirateron/ADT-Gabe gesichert werden (HR: 0,62; $p < 0,001$). Damit lesen sich die Ergebnisse beider Studien in Bezug auf die M1-Patienten nahezu kongruent (► Tab. 2).

Leitlinienempfehlungen des HNMPC

Aufgrund der überzeugenden Datenlage wurden in der aktuellen S3-Leitlinie der Paradigmenwechsel



der Therapie des HNMPC vollzogen, indem eine Empfehlung zum frühen Einsatz von 6 Zyklen Docetaxel 75 mg/m² KO oder Abirateron 1000 mg und Kombination mit 5mg Prednison gegeben wurde (Empfehlungsgrad B, level of Evidence 1+) [26]. Dabei sollte im individuellen Fall berücksichtigt werden, dass ein Wirkungsnachweis der frühen CTX-Gabe bei Patienten mit low Volume (< 4) Knochenmetastasen ohne viszerale Metastasen nicht erbracht wurde. Bei der frühen Abirateron-Gabe sollte wiederum darauf geachtet werden, dass die Indikationserweiterung und somit Kostenübernahme nur für die Patienten mit einer Hochrisiko-Metastasierung gewährleistet ist. Da die aktuelle Empfehlung der S3-Leitlinie weiter gefasst ist und somit alle M1-Patienten beinhaltet, sollte bei Patienten außerhalb der Risikodefinition eine Kostenübernahme bei den Krankenkassen unter Berufung der Leitlinienempfehlung beantragt werden.

Explorativen Analysen ist zu entnehmen, dass in Ermangelung an Head-to-Head-Studien von einer Aequieffizienz der frühen Doce/ADT-Gabe im Vergleich zur Abi/ADT-Gabe auszugehen ist, sodass die Therapieentscheidung individuell mit dem Patienten anhand des Nebenwirkungsprofil sowie Dosierungsschema- und Dauer beider Therapiekonzepte zu diskutieren ist.

Zusammenfassung

Beginnend mit der alleinigen ADT vor mehr als 70 Jahren durch chirurgische Kastration hat sich die medikamentöse Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms erheblich diversifiziert. Durch neues Verständnis über Resistenzmechanismen gegenüber ADT sowie Chemotherapie stehen derzeit 5 zugelassene Medikamente zur Therapie zur Verfügung, die sich unterschiedli-

	ADT+AA+P Studien			ADT+Docetaxel Studien	
	LATITUDE*	STAMPEDE (Arm G)	GETUG-AFU 15	CHAARTED	STAMPEDE (Arm C)
Patientenzahlen, n	1.199	1.917	385	790	1.776
davon HNMPC (M1b/c)	100 %	52 %	100 %	100 %	61 %
Patienten mit high-risk/high volume HNMPC	100 %	NE	47,5 % (183)	65 % (513)	NE
Medianes Follow up (Monate)	30,4	40	84	54	43
AA+P Therapiedauer	24	33	–	–	–
Risikoreduktion, OS	0,62 (0,51–0,76) < 0,001	0,61 (0,49–0,75) NA	0,88 (0,68–1,14) 0,3	0,73 (0,59–0,89) 0,0017	0,76 (0,62–0,92) 0,005

Tab. 2: Darstellung der randomisierten Studien zum HNMPC, OS-Ergebnisse der metastasierten (M1) Patienten

cher Wirkmechanismen bedienen. Durch Verschiebung der Therapiezeitpunkte in Richtung frühen Einsatz beim HNMPC konnten weitere, signifikante Überlebensvorteile beobachtet werden. Neue Studien zu Sequenz und/oder Kombination der vorhandenen Präparate setzen weiteres Potenzial der Therapieoptimierung des mCRPC frei. Diese Untersuchungen werden möglicherweise durch innovative Therapiekonzepte weiterhin verbessert. Zudem laufen Studien, die den Stellenwert der Primariustherapie [27] und/oder Metastasenbehandlung [28] auf Symptome und Prognose untersuchen. Aus unserer Sicht wird die Therapie des metastasierten PCa in Zukunft multimodal und individuell gestaltet werden müssen, um eine Chronifizierung der Tumorerkrankung bei guter Lebensqualität zu erreichen.

Literatur: medizin.mgo-fachverlage.de

Korrespondenzadressen:
 Prof. Dr. Thomas Steuber
 Martini-Klinik am UKE GmbH
 Martinistraße 52
 20246 Hamburg
steuber@uke.de

PD Dr. med. Gunhild v. Amsberg
 Klinik für Onkologie, Hämatologie und Knochenmarkstransplantation mit Sektion Pneumologie
 Onkologisches Zentrum
 Universitätsklinikum
 Hamburg-Eppendorf
 Martinistr. 52
 20246 Hamburg
g.von-amsberg@uke.de

Prof. Dr. Thomas Steuber



PD Dr. med. Gunhild v. Amsberg

