

# Metastasiertes Prostatakarzinom: ein aktueller Überblick über die Therapieoptionen

Thomas Steuber, Gunhild von Amsberg

Die medikamentöse Hormonenzugstherapie (ADT) nimmt eine zentrale Rolle in der Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Prostatakarzinoms (PCa) ein. Sie basiert auf der Schlüsselfunktion des Androgenrezeptor (AR)-Signalwegs bei der Entstehung und Proliferation der Tumorzellen. Trotz des teils beeindruckenden biochemischen und klinischen Ansprechens bei > 90 % der Patienten, kommt es häufig binnen zwei Jahren zu einer Tumorprogression, obwohl sich die Testosteronwerte weiterhin im Kastrationsbereich befinden. Ursächlich hierfür sind Mutationen und Amplifikationen des AR sowie die Fähigkeit zu einer intrinsischen Androgensynthese über alternative Signalwege. Dieses Krankheitsstadium wird als kastrationsresistentes PCa definiert (CRPC) [1].

Während das metastasierte CRPC jahrelang als therapieresistent galt, konnten in der letzten Dekade fünf neue Substanzen mit überlebensverlängerndem Effekt zugelassen werden (► Abb. 1).

## Therapieoptionen beim mCRPC

### ■ Docetaxel

Docetaxel kombiniert mit Prednison erzielte als erstes Chemotherapeutikum (CTX) in einer Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> in 3-wöchentlichen Abständen eine signifikante Zunahme des Gesamtüberlebens (OS) in der kastrationsresistenten Situation. Es stellte lange Zeit die Standardbehandlung für Patienten mit mCRPC dar [2]. Eine bessere Verträglichkeit wurde für eine Dosierung von 50 mg/m<sup>2</sup> alle 2 Wochen berichtet, nach aktueller Datenlage ohne Wirkverlust im Vergleich zur Standarddosierung [3].

### ■ 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 [4]. 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 Docetaxel-Behandlung [5].

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/m<sup>2</sup> mit der Standarddosierung 25 mg/m<sup>2</sup> Cabazitaxel randomisiert verglichen. Tatsächlich unterschieden sich OS und PFS in beiden Kohorten nicht signifikant. Allerdings lag die PSA-Ansprechrate mit 42,9 % signifikant höher bei Patienten mit 25 mg/m<sup>2</sup> im Vergleich zu 29,5 % bei 20 mg/m<sup>2</sup> Cabazitaxel.

Sehr positiv wirkte sich dagegen die Dosisreduktion auf die therapiebedingten, unerwünschten Ereignisse aus. Beispielsweise konnte die Rate febriler Neutropenien von 9,2 auf 2,1 % gesenkt werden [6]. Eine aktuelle Studie untersucht zudem eine mögliche bessere Verträglichkeit einer 16 mg/m<sup>2</sup>-Dosierung alle 2 Wochen im Vergleich zur Standarddosierung alle 3 Wochen bei älteren Patienten ≥ 65 Jahre (Cabasty; EudraCT Number: 2016-001179-60).

Der Einsatz von Cabazitaxel als Erstlinien-CTX führte im Vergleich zu Docetaxel in der FIRSTANA-Studie zu keiner nachweislichen Effektivitätssteigerung [7].

Aufgrund des unterschiedlichen Nebenwirkungsprofils der beiden Taxane kann dennoch eine Indikation für Cabazitaxel ohne Docetaxel-Vorbehandlung bei ausgewählten Patienten bestehen. In diesem Fall muss eine Kostenübernahme durch die Krankenkasse beantragt werden.

### ■ Androgenrezeptor-gerichtete Medikamente

Auch in der Kastrationsresistenz beeinflusst der Androgenrezeptor (AR) das Tumorstadium und bleibt damit ein wichtiger therapeutischer Angriffspunkt [8]. Hier haben sich zwei orale AR-gerichtete Medikamente der zweiten Generation, Abirateron und Enzalutamid, als wichtige, neue Therapieoptionen erwiesen: Abirateron hemmt die Cytochrom-P450-17(CYP17)-alpha-Hydroxylase/17,20-Lyase und unterbindet so die Androgenbiosynthese auch außerhalb des Hodens. Enzalutamid bindet dagegen effektiv den AR und hemmt so dessen Translokation in den Zellkern. Zudem verhindert es durch konformative Veränderungen eine Rezeptorkomplexbindung mit entsprechenden DNA-Abschnitten und unterdrückt die Aktivierung von Zielgenen der Tumorgenese.

Beide Substanzen verlängerten signifikant das mittlere OS von Patienten mit mCRPC vor und nach

CTX mit Docetaxel in Phase-III-Studien [9–11]. Entsprechend erfolgte die Zulassung, 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.

#### ■ Radium-223 bei ossärer Metastasierung

Ossäre Metastasen können Schmerzen, Hyperkalzämie, pathologische Frakturen oder Rückenmarkskompression hervorrufen (sogenannte skelettale Ereignisse; SRE). Radium-223-Dichlorid ist ein Alpha-Strahler, der nach einem gezielten Einbau in den Knochen ionisierende Strahlung freisetzt und so zu einem hohen lokalen Effekt am Tumorgewebe bei weitgehender Schonung des umgebenden, gesunden Gewebes führt.

In der ALSYMPCA-Studie senkte Radium-223 signifikant das Auftreten von SRE und führte zu einer Verlängerung des mittleren Gesamtüberlebens um 3,6 Monate im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die lediglich „best supportive care“ erhielt [12]. Aufgrund seines Wirkprinzips darf Radium-223 ausschließlich bei ossär-metastasierten Patienten eingesetzt werden.

In verschiedenen Studien wird derzeit die Kombination von Radium-223 mit AR-gerichteten Medikamenten oder CTX überprüft. Im November 2017 musste allerdings die Phase-III-Studie ERA223 zur Kombination aus Radium-223 und Abirateron bei asymptomatisch oder gering symptomatischen, CTX-naiven Patienten mit CRPC früh-

zeitig entblindet werden. Im Kombinationsarm wurden eine erhöhte Todesrate sowie vermehrt SRE berichtet [13]. Basierend auf diesen Ergebnissen erfolgte in Europa eine Zulassungsbeschränkung von Radium-223 auf Patienten, die mindestens zwei Vortherapien erhalten haben oder die für eine andere Therapie ungeeignet sind. Der Einsatz von Kombinationstherapien (außer ADT) sollte sich zwingend auf klinische Studien beschränken.

#### Sonderfall: das nicht-metastasierte CRPC

Seit Jahreswechsel wurden mit kurzem zeitlichen Abstand Enzalutamid sowie der AR-Inhibitor Apalutamid zur Therapie von Patienten mit nicht-metastasiertem (M0) CRPC mit hohem Risiko für eine Metastasierung (PSA-Verdopplungszeit < 10 Monate) zugelassen. Beide Medikamente verlängerten jeweils signifikant das metastasenfremde Überleben (MFS) dieser Patienten im Vergleich zu Placebo in den zulassungsrelevanten Phase-III-Studien PROSPER und SPARTAN um rund 2 Jahre (Enzalutamid: HR = 0,29;  $p < 0,0001$ ; Apalutamid: HR = 0,30;  $p < 0,0001$ ) [14, 15]. Daten zur Auswirkung dieser Therapie auf das Gesamtüberleben werden mit Spannung erwartet.

#### Paradigmenwechsel in der Therapie des 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 drei randomisierte Studien initiiert. Patienten mit einem hormonnaiven, metastasierten Prostatakarzinom (HNMPC) wurden hierzu mit einer alleinigen ADT vs. einer Kombination aus ADT und Docetaxel behandelt.

In der US-amerikanischen CHAARTED-Studie zeigte sich bei 790 Pa-

tienten mit einem Follow-up von 29 Monaten eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens für die Patienten mit CTX (Median 57,6 vs. 44 Monate; HR 0,61; 95%-KI: 0,47–0,80) [16]. Eine geplante Subgruppenanalyse zu hoher und niedriger Tumorlast zeigte einen noch deutlicheren Überlebensvorteil für die sogenannte High-Volume-Gruppe ( $\geq 4$  Knochenmetastasen und/oder viszerale Metastasen), während die Low-Volume-Patienten nicht signifikant von der Hinzunahme der CTX profitierten [17].

Dieses positive Ergebnis bestätigte die britisch-schweizerische STAMPEDE-Studie [18]. Diese multizentrische, vielarmige Multi-Stage-Studie analysierte 2.962 Männer mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Hochrisiko-PCa. Nach einem Follow-up von 42 Monaten war das OS signifikant verbessert für M1-Patienten (65 vs. 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 durchgeführt [18].

Die französische GETUG-AFU-15-Studie als kleinste und erste Studie ( $n = 385$ ) zeigte nach einem medianen Follow-up von 83,9 Monaten zwar ein längeres OS zugunsten der Kombination, jedoch ohne statistische Signifikanz (62,1 vs. 48,6 Monate; HR 0,88; 95%-KI: 0,68–1,14). Ursächlich hierfür dürfte eine relativ hohe Zahl von Patienten mit niedriger Tumorlast sowie die häufig fehlenden weiteren Behandlungsoptionen nach früherer Hormon-CTX sein [19].

#### ■ Kombinierte ADT-Abiraterontherapie

Ein wichtiger zellulärer Mechanismus der Resistenzentwicklung unter ADT ist die intrazelluläre Konversion steroidaler Vorstufen zu androge-

	ADT+ Abirateron/Prednisolon		ADT + Docetaxel			ADT + Enzalutamid (+/- Doce)	ADT + Apalutamid
	LATITUDE	STAMPEDE (Arm G)	CHAARTED	STAMPEDE (Arm C)	GETUG-AFU 15	ENZAMET	TITAN
Patientenzahlen, n	1.199	1.917	790	1.776	385	1.125	1.052
davon HNMPC (M1b/c)	100 %	61 %	100 %	100 %	52 %	100 %	100 %
Patienten mit High-Risk-/High- Volume-HNMPC	100 %	NE	65 %	NE	47,5 %	52 %	62 %
Medianes Follow-up (Monate)	30,4	40	54	43	84	34	22,9
Risikoreduktion, OS	0,62 (0,51–0,76) <0,001	0,61 (0,49–0,75) NA	0,73 (0,59–0,89) 0,0017	0,76 (0,62–0,92) 0,005	0,88 (0,68–1,14) 0,3	0,67 (0,52–0,86) 0,002	0,67 (0,51–0,89) 0,0053

Tab. 1: Darstellung der randomisierten Studien zum HNMPC, OS-Ergebnisse der metastasierten (M1) Patienten.

nen Steroiden. Die Inhibition von CYP17 in Kombination mit ADT erlaubt daher eine effektivere Androgendeprivation hormonnaiver Zellen. Zwei große Phase-III-Studien bestätigten, dass ADT kombiniert mit Abirateron plus Prednison gegenüber ADT alleine (standard-of-care) zu einem signifikanten Überlebensvorteil beim HNMPC führt [20].

Im Arm G der 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. Eine retrospektive Analyse zeigte jedoch, dass im Gegensatz zur Chemotherapie sowohl Patienten mit hoher als auch mit niedriger Tumormass von der Therapieintensivierung mit Abirateron profitierten [21].

Die LATITUDE-Studie ist eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, in der 1.199 HNMPC-Patienten analysiert wurden. Eingeschlossen wurden nur Patienten, die ein Hochrisiko-M1-PCa, definiert als  $\geq 3$  Metasta-

sen, mindestens Gleason-Score 8 und/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;  $p < 0,001$ ) [22].

#### ■ Enzalutamid und Apalutamid als neue Kombinationspartner

Auf dem diesjährigen amerikanischen Krebskongress (ASCO) wurden neue Daten zu Enzalutamid und Apalutamid in der hormonsensitiven Situation präsentiert: Die ENZAMET-Studie ist eine randomisierte Phase-III-Studie zur Therapieintensivierung mit Enzalutamid. Dabei wurde erstmals neben einer Kombination mit ADT auch die parallele Gabe von Docetaxel (6 Zyklen; etwa 45 % der Patienten/Studienarm) zusätzlich zu Enzalutamid untersucht. Enzalutamid führte zu einer signifikanten Zunahme des OS in der gesamten Patientenkohorte (HR 0,67;  $p = 0,002$ ). Zudem verbesserte die Kombination Docetaxel/Enzalutamid signifikant das PFS im Vergleich zur CTX-Monotherapie – ähnlich wie beim sequenziellen Einsatz von Docetaxel/Enzalutamid in der ARCHES-Studie [23].

Die 3-Jahres-Überlebensrate wurde hingegen durch die Hinzunahme

von Enzalutamid zur CTX mit 74 und 75 % nicht beeinflusst [23]. Auch eine Therapieintensivierung mit Apalutamid führte beim HNMPC zu einer Absenkung des Risikos zu versterben um 33 % (TITAN-Studie; HR 0,67;  $p = 0,0053$ ). Das Risiko eines radiologischen Progresses wurde durch Apalutamid um 52 % gesenkt [25].

Damit konnte nun für den Einsatz von vier Substanzen (Abirateron, Apalutamid, Docetaxel und Enzalutamid) beim HNMPC eine signifikante Zunahme des OS nachgewiesen werden. Während die Chemotherapie diesen Effekt allerdings nur bei Patienten mit hoher Tumormass erzielen konnte, gilt dies für die AR-gerichteten Therapien unabhängig von der Metastasenzahl und -lokalisation.

#### Leitlinienempfehlungen des HNMPC

Aufgrund der überzeugenden Datenlage wurde in der aktuellen S3-Leitlinie der Paradigmenwechsel der Therapie des HNMPC vollzogen, indem eine Empfehlung zum frühen Einsatz von 6 Zyklen Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> oder Abirateron 1.000 mg und Kombination mit 5 mg Prednison gegeben wurde (Empfehlungsgrad B, Level of Evidence 1+) [26] (► Abb. 1). Dabei sollte im individuellen Fall berücksichtigt wer-

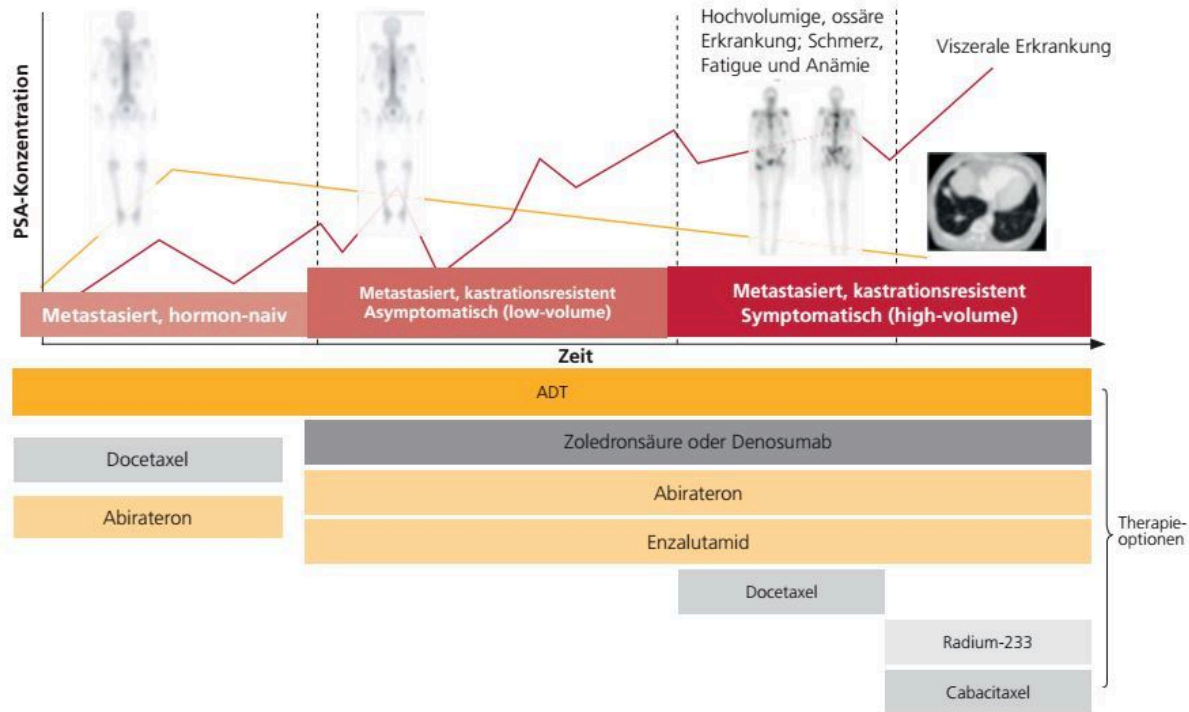


Abb. 1: Die Therapieoptionen des metastasierten Prostatakarzinoms.

den, 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 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 auf die Leitlinienempfehlung beantragt werden.

Enzalutamid und Apalutamid finden bislang aufgrund der Neuheit der Daten noch keine Erwähnung in den S3-Leitlinien und sind für das HNPC noch nicht zugelassen. Es darf aber angenommen werden, dass sie ebenfalls mindestens eine Grad-B-Empfehlung erhalten, da die Sub-

gruppenanalysen zu Patienten mit hoher und niedriger Tumormass bereits vorgeplant war.

Explorativen Analysen ist zu entnehmen, dass in Ermangelung an Head-to-Head-Studien von einer Äquieffizienz der verschiedenen Behandlungsansätze auszugehen ist, sodass die Therapieentscheidung individuell mit dem Patienten anhand des Nebenwirkungsprofils sowie Dosierungsschema und -dauer zu diskutieren ist (► Tab. 1) [27].

### Die sequenzielle Behandlung des mCRPC

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

Untersuchungen zu den Folgetherapien in der GETUG-AFU15-Studie zeigen, dass nach dem frühen Ein-

satz von Docetaxel in der hormonsensitiven Situation eine Re-Exposition in der Kastrationsresistenz mit einem Wirkverlust des Chemotherapeutikums einhergeht [28]. So verkürzt sich das mittlere progressionsfreie Überleben von 6 auf 4 Monate. Zudem sank 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 ist auf eine zwischen Abirateron und Enzalutamid häufig bestehende Kreuzresistenz zurückzuführen. So erreichten in der randomisierten prospektiven Phase-



	Gesamt	Abirateron	Cabazitaxel	Enzalutamid
<b>Zweitlinie</b>				
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)
<b>Drittlinie</b>				
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)
<b>Viertlinie</b>				
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. 2: Therapieansprechen in Abhängigkeit von der Therapielinie nach Docetaxel-Erstlinienbehandlung basierend auf und modifiziert nach einer retrospektiven Datenerhebung von Caffo et al. [32].

IV-Studie PLATO nach PSA-Progression unter Enzalutamid beim CRPC nur 2 % der Patienten mit mCRPC nach Umstellung auf Abirateron ein PSA-Ansprechen  $\geq 50$  % und sogar nur 1 % der Patienten, die nach Enzalutamid-Versagen eine kombinierte Behandlung mit Abirateron/Enzalutamid erhielten [29]. Eine randomisierte Phase-II-Cross-over-Studie zeigt, dass selbst bei PSA-Ansprechen auf die zweite AR-gerichtete Therapie die Ansprechdauer kurz ist ( $< 3$  Monate) [30].

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 OS-Wahrscheinlichkeit auswirkt [31]. So wurde eine 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 78,3 % für die Sequenz Docetaxel  $\rightarrow$  Cabazitaxel  $\rightarrow$  AR-gerichtetes Medikament ermittelt, aber nur 26,1 % für die Sequenz Docetaxel gefolgt von beiden AR-gerichteten Therapien Abirateron und Enzalutamid [31].

Insgesamt nimmt jedoch die Ansprechwahrscheinlichkeit auf die unterschiedlichen Substanzen mit jeder weiteren Therapielinie ab [32] (► Tab. 2). Daher sollte jeweils

kritisch hinterfragt werden, ob die Nutzen-Risiko-Relation im Rahmen der palliativen Gesamtsituation gegeben ist.

### Therapie der Prostata bei metastasierter Erkrankung

Die Durchführung einer Lokaltherapie durch Prostatektomie und/oder Radiatio in Kombination mit einer Androgendeprivation ist Teil eines multimodalen Behandlungskonzepts bei lymphogen metastasiertem Tumor (N1), wurde aber bisher bei Vorliegen einer Fernmetastasierung (M1) nicht empfohlen. Es häuften sich jedoch Hinweise aus retrospektiven Register- und Case-Control-Studien, dass gut selektionierte Patienten mit einer metastasierten Erkrankung Vorteile im Gesamtüberleben haben, wenn zusätzlich zur systemischen Therapie auch eine Behandlung der Prostata erfolgt [33, 34]. Daher wurden prospektive Studien initiiert, um die Rolle der Lokaltherapie bei systemischen Tumoren zu überprüfen.

Ausgewertet und publiziert wurden bisher die holländische HORRAD-Studie [35] sowie der Arm H der STAMPEDE-Studie [36]: In beiden Studien wurden metastasierte Patienten entweder nur systemisch

behandelt (ADT +/- Docetaxel-Chemotherapie) oder systemisch mit zusätzlicher Prostatabestrahlung. Während die Bestrahlung in der Gesamtpopulation jeweils keinen Prognosevorteil erbrachte, konnte in beiden Studien übereinstimmend beobachtet werden, dass Patienten mit  $\leq 5$  bzw. 3 Knochenmetastasen (low-volume disease) im Sinn eines signifikanten Vorteils im Gesamtüberleben von einer Radiatio profitieren haben (HORRAD: HR 0,68, 0,42–1,10; STAMPEDE: HR 0,68, 0,52–0,90).

Auch dieses Therapiekonzept wird mit hoher Wahrscheinlichkeit aufgrund seines hohen Evidenzlevels Einzug in die Leitlinien finden und die Prostatabestrahlung bei Patienten mit limitierter Tumorlast als weiteren Baustein etablieren.

Eine weitere relevante Studie ist die deutsche g-RAMPP-Studie der AUO. Hier werden oligo-metastasierte ( $< 6$  Metastasen) Patienten 1:1 in Systemtherapie allein (ADT  $\pm$  Docetaxel/Abiraterone) vs. Systemtherapie + radikale Prostatektomie randomisiert. Aufgrund der frühzeitigen Veröffentlichung der positiven Daten aus HORRAD und STAMPEDE wurde eine Randomisierung in die g-RAMPP-Studie jedoch ethisch problematisch, angesichts der lebensverlängernden Wirkung der Prostatabestrahlung, woraufhin g-RAMPP frühzeitig geschlossen werden musste.

Derzeit kann die sogenannte zytorreduktive radikale Prostatektomie unter sorgfältiger Aufklärung oligo-metastasierter Männern angeboten werden, sofern Kontraindikationen oder Einwände seitens des Patienten gegen eine Prostatabestrahlung bestehen oder aber um lokale Symptome wie Blutung oder Blasenentleerungsstörungen zu behandeln.

Die Ergebnisse weiterer wissenschaftlicher Studien zur Rolle der operativen Prostataentfernung bei metastasiertem Prostatakarzinom wie die englische TROMBONE-Studie oder die amerikanische Phase-II-Studie des M. D. Anderson (NCT01751438) müssen abgewartet werden, um die Rolle der Prostatektomie beim metastasierten Prostatakarzinom abschließend bewerten zu können.

### Fazit

Beginnend mit der alleinigen ADT vor mehr als 70 Jahren durch chirurgische Kastration hat sich die medikamentöse Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms erheblich diversifiziert. Durch ein neues Verständnis über Resistenzmechanismen gegenüber ADT sowie Chemotherapie stehen derzeit fünf zugelassene Medikamente zur Therapie zur Verfügung, die sich unterschiedlicher Wirkmechanismen bedienen. Durch Verschiebung der Therapiezeitpunkte in Richtung eines frühen Einsatzes beim HNMPC konnten weitere signifikante Überlebensvorteile erzielt werden.

Neue Studien zur Sequenz und/oder Kombination der vorhandenen Präparate setzen weiteres Potenzial der Therapieoptimierung des mCRPC frei. Zudem besteht klare Evidenz, dass bei Patienten mit limitierter Tumorlast zusätzlich zur systemischen Behandlung auch die Lokaltherapie der Prostata zu einem verbesserten Behandlungsergebnis führen kann. Diese Strategien werden möglicherweise durch innovative Therapiekonzepte wei-

terhin verbessert. Aus unserer Sicht wird die Therapie des metastasierenden PCa in Zukunft multimodal und individuell gestaltet werden müssen, um eine Chronifizierung der Tumorerkrankung bei guter Lebensqualität zu erreichen.

### Literatur:

- Hellerstedt BA, Pienta KJ. *CA Cancer J Clin.* 2002;52(3): 154–79.
- Tannock IF et al. *N Engl J Med.* 2004;351(15):1502–12.
- Kellokumpu-Lehtinen PL et al. *Lancet Oncol.* 2013;14(2):117–24.
- Mita AC et al. *Clin Cancer Res.* 2009;15(2):723–30.
- de Bono JS et al. *Lancet.* 2010; 376(9747):1147–54.
- Eisenberger M et al. *J Clin Oncol.* 2017; 35(28):3198–206.
- Oudard S et al. *J Clin Oncol.* 2017; 35(28):3189–97.
- Harris WP et al. *Nat Clin Pract Urol.* 2009; 6(2):76–85.
- Scher HI et al. *N Engl J Med.* 2012; 367(13):1187–97.
- Logothetis CJ et al. *Lancet Oncol.* 2012; 13(12):1210–7.
- Beer TM et al. *N Engl J Med.* 2014; 371(5):424–33.
- Parker C et al. *N Engl J Med.* 2013; 369(3):213–23.
- Ag BV. Phase III trial of radium-223 dichloride in combination with abiraterone acetate and prednisone/prednisolone for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer unblinded early. *Pressemitteilung.* November 2017.
- Hussain M et al. *N Engl J Med.* 2018; 378(26):2465–74.
- Smith MR et al. *N Engl J Med.* 2018; 378(15):1408–18.
- Sweeney CJ et al. *N Engl J Med.* 2015; 373(8):737–46.
- Gravis G et al. *Eur Urol.* 2018; 73(6):847–55.
- James ND et al. *Lancet.* 2016; 387(10024):1163–77.
- Gravis G et al. *Lancet Oncol.* 2013; 14(2):149–58.
- Rydzewska LHM et al. *Eur J Cancer.* 2017; 84:88–101.
- Hoyle AP AS et al. *Effects of Abiraterone Acetate plus Prednisone/Prednisolone in High and Low Risk Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer.* *ES-MO LBA 4.* 2018.
- Fizazi K et al. *N Engl J Med.* 2017; 377(4):352–60.
- Armstrong AJ et al. *J Clin Oncol.* 2019; JCO1900799.
- Davis ID et al. *N Engl J Med.* 2019.
- Chi KN et al. *N Engl J Med.* 2019; 381(1):13–24.
- Onkologie L. *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms.* 2018.
- Sydes MR et al. *Ann Oncol.* 2018; 29(5):1235–48.
- Lavaud P et al. *Eur Urol.* 2017.
- Attard G et al. *J Clin Oncol.* 2018; 36(25):2639–46.
- Khalaf D AM et al. *J Clin Oncol.* 2018 36:(suppl; abstr 5015).
- Maines F et al. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015;96(3):498–506.
- Caffo O et al. *Eur Urol.* 2015; 68(1):147–53.
- Steuber T, Beyer B. [Primary Tumour Treatment in Patients with Metastatic Prostate Cancer]. *Aktuelle Urol.* 2016;47(5):388–94.
- Ost P et al. *J Clin Oncol.* 2018; 36(5):446–53.
- Boeve LMS et al. *Eur Urol.* 2019; 75(3):410–8.
- Parker CC et al. *Lancet.* 2018.

### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Gunhild von Amsberg  
Klinik für Onkologie, Hämatologie und Knochenmarkstransplantation mit Sektion Pneumologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Martini-Klinik am UKE GmbH, Hamburg  
g.von-amsberg@uke.de



Prof. Dr. med.  
Gunhild  
von Amsberg