

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Aktuelle Prostatakarzinom-Therapie
aus onkologischer Sicht –
Herausforderungen in der Praxis**

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2015; 22 (Sonderheft

5) (Ausgabe für Österreich), 6-8

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Aktuelle Prostatakarzinom-Therapie aus onkologischer Sicht – Herausforderungen in der Praxis

C. Uhlir

Trotz umfangreicher Forschung müssen viele Fragen zur Therapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) in der Praxis ohne breite wissenschaftliche Evidenz aus prospektiven randomisierten Studien beantwortet werden.

■ Offene Fragen zum Management des CRPC

Wie eine Umfrage im Rahmen des letzten European Multidisciplinary Meeting on Urological Cancers (EMUC) 2014 zeigte, beschäftigen europäische Urologen, Onkologen und Strahlentherapeuten vor allem folgende Fragen:

- Soll die Androgenentzugstherapie bei Progression abgesetzt werden?
- Wie ist das ideale Timing der neuen Therapieoptionen des CRPC?
- Mit welcher Therapie sollte begonnen werden?
- Wie sollte die sequenzielle Therapie bei Chemotherapie-naiven Patienten und wie bei Patienten nach Chemotherapie erfolgen?

■ Definition des mCRPC

Vor Einführung der ersten neuen Substanzen zur Therapie des CRPC im Jahr 2012 war das Prostatakarzinom eine Domäne des Androgenentzugs. Die chemische Kastration oder die Orchiektomie als chirurgische Kastration waren die Basistherapie beim biochemischen Rezidiv. Bei PSA-Anstieg nach initialem PSA-Abfall wurde eine sekundäre nichtsteroidale oder steroidale Hormonmanipulation durchgeführt. Bei metastasierten symptomatischen Patienten war die Chemotherapie Mittel der Wahl, gefolgt nur noch von „best supportive care“.

Die EAU definiert das CRPC in ihren Guidelines 2015 [1] mit einem Serumtestosteronspiegel < 50 ng/ml plus entweder

- biochemische Progression (3 aufeinanderfolgende PSA-Anstiege im Abstand von einer Woche mit PSA > 2 ng/ml) oder
- radiologische Progression (≥ 2 neue Metastasen oder eine Weichteilläsion unter Verwendung von RECIST [Response Evaluation Criteria in Solid Tumors]).

Das Versagen einer sekundären Hormonmanipulation ist gemäß EAU-Guidelines 2015 keine zwingende Voraussetzung für die Diagnose des CRPC mehr [1]. Es kann demnach bereits nach Versagen einer Androgenentzugstherapie mit der Behandlung mit Abirateron, Enzalutamid oder Chemotherapie mit Docetaxel begonnen werden. In bisherigen Studien wurden diese Substanzen allerdings nur nach sekundärer Hormonmanipulation geprüft.

Vortrag von Priv.-Doz. Dr. Maria De Santis, Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien, Center for Oncology and Hematology and LBI-ACR and ACR-ITR VIEnna

Neue Erkenntnisse brachte die TERRAIN-Studie [2], für die Patienten mit mCRPC nach biochemischem oder radiologischem Progress zu Bicalutamid (klassische 2. Hormonmanipulation) oder Enzalutamid randomisiert wurden. Ersten offiziellen Informationen zufolge war das progressionsfreie Überleben unter Enzalutamid gegenüber Bicalutamid signifikant verlängert [2]. Dies ist ein Argument dafür, Bicalutamid bei Patienten mit mCRPC mit biochemischem oder radiologischem Progress nicht mehr einzusetzen.

■ Aktuelle Therapieoptionen bei mCRPC

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die aktuellen Therapieoptionen beim metastasierten CRPC (mCRPC) [3–7]. Zugelassen sind derzeit Abirateron sowie Enzalutamid bei Chemotherapie-naiven Patienten wie auch bei Patienten nach Chemotherapie. Docetaxel hat weiterhin einen wichtigen Stellenwert in der Therapie des mCRPC. Diskutiert wird der frühere Einsatz von Docetaxel bereits im hormonsensitiven Stadium des mCRPC (siehe unten). Cabazitaxel ist als Zweitlinien-Chemotherapeutikum zugelassen. Radium 223 hat eine Zulassung sowohl bei Chemotherapie-naiven Patienten als auch bei Patienten nach Chemotherapie, wurde in Studien aber ausschließlich bei Patienten mit symptomatischen Knochenmetastasen untersucht. Sipuleucel-T, die erste individualisierte Immuntherapie, ist für mCRPC zugelassen, steht in Österreich außerhalb von Studien aber noch nicht zur Verfügung.

Die Zulassungsstudien lassen den optimalen Zeitpunkt für den Therapiebeginn (zu diskutierende Optionen: bei Auftreten der ersten Progressionszeichen, nach Auftreten der ersten Symptome oder bei kurzer PSA-Verdoppelungszeit) völlig offen. Es fehlen auch Richtlinien für die Medikamentenwahl und Kriterien für die Patientenselektion für Abirateron, Enzalutamid oder Chemotherapie. Es herrscht auch kein Konsens darüber, ob der PSA-Verlauf alleine für den Nachweis einer Progression als Entscheidungsgrundlage für eine weiterführende Therapie ausreicht. Ebenso fehlen praxistaugliche Parameter für die Indikation eines Therapieabbruchs.

■ Radiologischer Progress unter Abirateron oder Enzalutamid

Bei Patienten mit mCRPC, die unter 3-monatiger Therapie mit Abirateron oder Enzalutamid zwar asymptomatisch bleiben, aber zum Beispiel nur einen geringen PSA-Abfall (< 50 %) zeigen und weitere Knochenmetastasen entwickeln, stellt sich die Frage, ob Abirateron fortgesetzt oder auf eine andere Therapie umgestellt werden soll. Dabei ist zu beachten, dass es innerhalb der ersten 3 Monate unter Abirateron – wie auch unter Enzalutamid und manchmal auch unter Docetaxel – zu einem „bone scan flare“ im Sinne eines Neuauftretens von Knochenmetastasen kommen kann, die sich in der Folge nicht weiterentwickeln, also nicht bestätigt werden. Die Ursache für ei-

Tabelle 1: Therapieoptionen beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC): Erstlinientherapie mit Überlebensvorteil.

Behandlung	Studie	Viszerale Erkrankung erlaubt	HR	Überleben (Monate)
Docetaxel/Prednison vs. Mitoxantron/Prednison	TAX 327 [3]	Ja	0,79	18,9 vs. 16,5
Sipuleucel-T vs. Kontrolle	IMPACT [4]	Nein	0,78	25,8 vs. 21,7
Abirateron/Prednison vs. Placebo/Prednison	COU-302 [5]	Nein	0,75	NYR vs. 27,2
Enzalutamid vs. Placebo	PREVAIL [6]	Ja	0,70	32,4 vs. 30,4
Radium 223 vs. Placebo/BSC	ALSYMPCA [7]	Nein	0,70	16,1 vs. 11,5

NYR: noch nicht erreicht.

nen solchen falsch positiven Knochenscan-Befund ist unklar. In Studien wird diesem Phänomen dadurch Rechnung getragen, dass für die Diagnose einer radiologischen Progression der Nachweis zusätzlicher neuer Knochenmetastasen in einem Kontrollscan nach > 4 Wochen gefordert wird. Unter Abirateron (COU-AA-302-Studie) [8, 9] wiesen 85 % der Patienten zu Woche 8 einen falsch positiven Knochenscan auf (unter Prednison alleine waren es 61 %) [10]. Basierend auf dem falsch positiven Knochenscan wäre bei diesen Patienten die erfolgreiche Abirateron-Therapie zu früh abgesetzt worden.

■ Variable PSA-Verläufe unter Abirateron bzw. Enzalutamid

Auch der PSA-Wert alleine liefert unter Therapie mit Abirateron oder Enzalutamid keinen zuverlässigen Aufschluss über einen Progress, denn der PSA-Wert verläuft unter diesen Therapien durchaus sehr variabel. So kann der PSA-Wert drastisch abfallen, um anschließend langsam wieder anzusteigen – dies bei fehlender radiologischer Progredienz über mehrere Monate oder Jahre. Umgekehrt kann ein steiler initialer Anstieg von PSA beobachtet werden, gefolgt von einem langsamen Abfall bis auf ein Niveau über dem Ausgangswert, oder auch undulierende Werte über viele Monate ohne einen radiologischen Progress [11].

■ Stellenwert von Labor und bildgebenden Verfahren

Der PSA-Wert alleine sollte daher nicht die einzige Grundlage für eine Therapieumstellung sein. Andere Parameter, wie Hämoglobin, LDH, vor allem auch die alkalische Phosphatase und eventuell Albumin, sollten ergänzend herangezogen werden, um das Bild zu vervollständigen. Der Knochenumbaumarker alkalische Phosphatase ist ein besonders wertvoller Parameter, speziell für die Therapieentscheidung bzw. die Verlaufsbeurteilung unter Therapie mit Radium 223.

Auch Knochenscans sind oft schwierig zu beurteilen. In der Praxis sollten zum Staging ebenso andere bildgebende Verfahren wie Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) oder eventuell PET-CT – auch zum Nachweis oder Ausschluss von viszerale oder Lymphknotenmetastasen – herangezogen werden. Anhand von CT bzw. MRT zu Monat 3 sollte eine primäre Resistenz gegen eine Hormontherapie mit Abirateron oder Enzalutamid ausgeschlossen werden, auch wenn der PSA-Wert adäquat abfällt.

Symptomatische Patienten müssen besonders sorgfältig abgeklärt werden. Zu bedenken ist, dass zum Beispiel Rückenschmerzen bei Patienten mit mCRPC nicht zwingend durch Knochenmetastasen bedingt sein müssen. Auch zum Beispiel osteoporotische Frakturen sind eine mögliche Ursache.

■ Patientenselektion in der ersten Therapielinie

In der ersten Therapielinie fällt die Entscheidung in der Regel zwischen Abirateron, Enzalutamid und Chemotherapie, nur in seltenen Fällen kommt primär Radium 223 zum Einsatz. Kriterien für die Therapiewahl sind:

- Metastasierungsmuster (Knochen, Lymphknoten, viszeral; Diagnostik mit CT)
- Tumorlast
- Symptomatik (asymptomatisch, gering symptomatisch, symptomatisch)
- Performance-Status

Symptomatische Patienten benötigen eine Chemotherapie, da weder Abirateron noch Enzalutamid in diesem Kollektiv untersucht wurde. Patienten mit viszerale Metastasen waren in der Studie zu Abirateron ausgeschlossen und für Enzalutamid in dieser Situation stehen nur wenige Daten zur Verfügung, da nur 11 % des Patientenkollektivs in der PREVAIL-Studie [6] zu Enzalutamid viszerale Metastasen aufwiesen. In einer Subgruppenanalyse zeigte sich bei viszeral metastasierten Patienten unter Enzalutamid vor Chemotherapie kein Überlebensvorteil [12].

Bei symptomatischen Patienten mit hoher Tumorlast, Lymphknotenmetastasen oder viszerale Metastasen sollten nach derzeitiger Datenlage Abirateron und Enzalutamid nur eingesetzt werden, wenn eine Chemotherapie beispielsweise aufgrund von Komorbiditäten nicht infrage kommt.

■ Therapieplan: Was ist das Ziel?

Für alle zugelassenen Substanzen ist eine Verlängerung des Gesamtüberlebens belegt. Daneben ist der längere Erhalt der Lebensqualität ein entscheidendes Therapieziel, das ebenfalls in allen Studien gezeigt wurde. Nachgewiesen wurde vor allem, dass mit den neuen Therapien die Zeit bis zu einer Verschlechterung der Erkrankung, der Lebensqualität und bis zum Auftreten von Beschwerden signifikant verlängert werden konnte.

■ Chemotherapie bei hormonsensitivem mCRPC

Die im vergangenen Jahr präsentierte, noch unpublizierte CHAARTED-Studie brachte ein für die Onkologie herausragendes Ergebnis. Sie zeigt, dass eine Androgenentzugstherapie („androgen deprivation therapy“ [ADT]) plus 6 Zyklen Docetaxel ohne Prednison bei Hormontherapie-naiven Patienten mit Prostatakarzinom und hoher Tumorlast das Gesamtüberleben um 17 Monate gegenüber einer alleinigen Androgenentzugstherapie verlängert [13]. Hohe Tumorlast war definiert als ≥ 4 Knochenmetastasen, zumindest eine davon außerhalb von Wirbelsäule und Becken, und/oder viszerale Metastasen. Eine weitere kleinere Studie (GETUG 15) [14] mit ähnlichem Design, aber mit Patienten mit geringerer Tumorlast, brachte ein negatives Ergebnis.

Die Kombination von Docetaxel plus Androgenentzugstherapie könnte in Zukunft eine Therapieoption für Patienten mit primär hoher Tumorlast darstellen, die möglicherweise aufgrund ihres sich häufig im Verlauf der Erkrankung verschlechternden Allgemeinzustands keine Chemotherapie mehr vertragen könnten. Im Kontrollarm der CHAARTED-Studie erhielten nur 33 % der mit alleiniger Androgenentzugstherapie behandelten Patienten später eine Docetaxel-Therapie. Dies waren weit weniger Patienten als in der negativ verlaufenden kleineren GETUG-15-Studie. Möglicherweise war dies einer der Gründe für den unterschiedlichen Ausgang der beiden Studien.

Die demnächst zu erwartenden Ergebnisse des Docetaxel-ADT-Armes der STAMPEDE-Studie werden eventuell den Ausschlag für einen neuen Therapiestandard in der täglichen Praxis in dieser eher kleinen Patientengruppe geben.

■ Was im Hinterkopf behalten werden sollte

Primäre Resistenz gegen Hormontherapie

Nicht vergessen werden sollte, dass 20–30 % der Patienten mit mCRPC eine Resistenz gegen Hormontherapien (Abirateron, Enzalutamid, andere) aufweisen. Daher sind in den ersten 3 Therapiemonaten engere klinische Kontrollen obligat. Hormontherapieresistente Patienten präsentieren sich zu Beginn der Abirateron-Therapie häufig mit einem geringen PSA-Abfall oder geringem Anstieg ohne weitere Knochenmetastasen im Knochenscan, aber mit viszerale Metastasen. Oft weisen diese Patienten entdifferenzierte Tumoren auf. Eine Fortsetzung einer Hormontherapie (außer ADT) ist bei diesen Patienten nicht indiziert.

Neuroendokrine Klone

Besonders bei Patienten mit niedrigem PSA, Gleason 8–10 und viszerale Metastasen sollte auch an die mögliche Ent-

wicklung von groß- oder kleinzelligen neuroendokrinen Klonen unter Therapie gedacht werden. Bei solchen neuen Metastasen ist eine Biopsie sinnvoll, um neuroendokrine Metastasen zu identifizieren, die eine platinhaltige Kombinations-Chemotherapie erfordern.

Patienten an die LHRH-Therapie erinnern

Das Vergessen auf die „Dreimonatsspritze“ mit einem LHRH-Agonisten kann bei Patienten mit mCRPC fatale Folgen haben. Auch unter Therapie mit Abirateron oder Enzalutamid kann es in Einzelfällen zu einem deutlichen Anstieg des Testosteronspiegels und damit zu einem Krankheitsprogress kommen.

Literatur:

1. Noch unpubliziert.
2. TERRAIN Study; press release 01/2015.
3. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al.; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502–12.
4. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al.; IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 411–22.
5. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al.; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368: 138–48.
6. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al.; PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371: 424–33.
7. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al.; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 213–23.
8. Rathkopf DE, Smith MR, de Bono J, et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol* 2014; 66: 815–25.
9. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al.; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 152–60.
10. Ryan CJ, Morris MJ, Molina A, et al. Association of radiographic progression-free survival (RPFs) adapted from Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2) consensus criteria (APCWG2) with overall survival (OS) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *ESMO* 2012; Abstract 8940 (oral presentation).
11. Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al.; Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1148–59.
12. Evans C, Higano CS, Keane T, et al. Late-breaking abstract: The PREVAIL Study: Primary and non-visceral/visceral disease subgroup results for enzalutamide-treated men with metastatic prostate cancer (MCP) that had progressed on ADT. *J Urol* 2014; 191: e223–e224; AUA 2014, Abstract Pl-05.
13. Sweeney C, Chen YH, Carducci MC, et al. Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2014; 32 (5s): Abstract LBA2.
14. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 149–58.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. Maria De Santis
3. Med. Abteilung – Zentrum für Onkologie und Hämatologie
Kaiser-Franz-Josef-Spital – SMZ Süd
A-1100 Wien, Kundratstraße 3
E-Mail: maria@desantis.cc



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)