

Journal für

# Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

## Aktuelles zum Prostatakarzinom

*Journal für Urologie und*

*Urogynäkologie 2016; 23 (Sonderheft*

*1) (Ausgabe für Österreich), 3-5*

Homepage:

[www.kup.at/urologie](http://www.kup.at/urologie)

Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



[www.kup.at/urologie](http://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

# Aktuelles zum Prostatakarzinom

Zusammengefasst von Dr. Claudia Uhlir

*Das Jahr 2015 brachte wichtige Neuerungen bezüglich der Therapie des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms. Sowohl die europäische Leitlinie der European Association of Urology (EAU) als auch die amerikanische Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) zum Prostatakarzinom wurden aktualisiert. Entscheidende neue Erkenntnisse stammen aus der CHARTED-Studie und der STAMPEDE-Studie. Beide zeigen, dass eine kombinierte Chemohormontherapie das Gesamtüberleben von Patienten mit Hormontherapie-naivem, fortgeschrittenem Prostatakarzinom signifikant verbessern kann. Weiterhin in Diskussion stehen der optimale Zeitpunkt für einen Therapiebeginn, die beste Medikamentensequenz und potenzielle prädiktive Biomarker.*

## ■ Stellenwert der Lokaltherapie bei Oligometastasierung

Bei Patienten mit Prostatakarzinom (PCa) mit geringer Metastasenlast, beispielsweise mit singulären Knochenmetastasen, gehen die Ansichten über das optimale weitere therapeutische Vorgehen auseinander. Retrospektive Studien liefern Hinweise darauf, dass eine lokale Tumortherapie das Gesamtüberleben dieser Patienten verbessert. Strittig ist auch der Benefit einer Lokaltherapie einzelner Metastasen. In Deutschland ist nun eine prospektive Studie zum Einfluss unterschiedlicher Therapieoptionen auf das Gesamtüberleben geplant. Die Ergebnisse müssen abgewartet werden, bevor eine Lokaltherapie bei metastasiertem PCa als neue Standardtherapie etabliert werden kann.

## ■ Alleinige Hormontherapie versus Chemohormontherapie beim metastasierten, hormonsensitiven PCa

Bei Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem PCa und hoher Metastasenlast verlängerte die Kombination von 6 Zyklen einer Chemotherapie mit Docetaxel plus Standardhormontherapie das Gesamtüberleben im Vergleich zur alleinigen Hormontherapie um mehr als ein Jahr. Dieses Ergebnis fand in der NCCN-Leitlinie Niederschlag. Bei Patienten mit fortgeschrittenem metastasiertem, hormonnaivem PCa wird nun die Kombination von 6 Zyklen Chemotherapie plus Hormontherapie empfohlen.

Auch der deutsche Arbeitskreis Onkologie (AKO) und die Arbeitsgemeinschaft urologische Onkologie (AUO) halten in einer gemeinsamen Stellungnahme fest, dass die Ergebnisse von insgesamt 3 Phase-III-Studien ausreichende Evidenz

Nach einem Vortrag von Prof. Dr. med. Peter Hammerer, Urologische Klinik des Städtischen Klinikums Braunschweig, Deutschland, im Rahmen des Takeda UROcyclicum 2015

für den Nutzen der Chemohormontherapie liefern. Empfohlen wird, Patienten mit hormonsensitivem, metastasiertem PCa eine kombinierte Chemohormontherapie anzubieten.

Von einer Überlebensverlängerung durch die kombinierte Chemohormontherapie profitieren vor allem Patienten mit hoher Metastasenlast. Entsprechend den Patientencharakteristika der CHARTED- und der STAMPEDE-Studie sollten nur Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) eine solche Therapie erhalten. Eine weitere Spezifizierung des Patientenkollektivs ist auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich.

Zu beachten ist, dass Docetaxel für Patienten mit hormonsensitivem PCa nicht zugelassen ist. Die Anwendung in dieser Indikation stellt prinzipiell einen Off-Label-Use dar. Vor Therapiebeginn muss mit Hinweis auf die Studienlage die Genehmigung der Kostenübernahme bei der zuständigen Krankenkasse beantragt werden. Die formalen Voraussetzungen für den Off-Label-Use nach § 2 Abs. 1a SGB V [Anmerkung: der Bundesrepublik Deutschland] sind gegeben.

## ■ CRPC ohne Nachweis von Metastasen (CRPCa M0)

Bei CRPC ohne Nachweis von Metastasen in der Bildgebung sind gemäß den aktuellen Leitlinien eine Fortsetzung der Hormonblockade und eine Kontrolle des Testosteronspiegels „Standard of Care“. Aktuell laufen 2 Studien mit Patienten mit CRPCa M0 und PSA-Verdoppelungszeit < 10 Monaten, die eine zu Enzalutamid (Xtandi®), die andere zu ARN-509. Primärer Endpunkt beider Studien ist das metastasenfremde Überleben, sekundäre Endpunkte sind unter anderem das Gesamtüberleben und die Zeit bis zur symptomatischen Progression.

## ■ Ossär metastasiertes CRPC

Für Patienten mit PCa mit ossärer Metastasierung stehen nach den aktuellen Leitlinien verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Die Therapie orientiert sich an der Beschwerdesymptomatik, der Dauer des primären Ansprechens auf die Hormonblockade und die Art der Metastasierung. Die Therapieplanung sollte im Rahmen einer multidisziplinären Tumorkonferenz erfolgen.

## ■ Prävention und Therapie von Knochenmetastasen

### Denosumab, Zoledronsäure

Das metastasierte PCa zählt zu den Tumoren mit der höchsten Prävalenz von überwiegend osteoplastischen Knochenmetastasen. Die Prävention und Therapie von Knochenkomplikationen („skeletal related events“ [SRE]) ist eine interdisziplinäre Aufgabe. Die Interventionen reichen von der Schmerztherapie über die medikamentöse Behandlung mit Zoledronsäure oder

Denosumab bis zur radiologischen und/oder chirurgischen Intervention.

Patienten mit persistierenden lokalisierten Knochenschmerzen, drohender spinaler Kompression, erhöhtem Frakturrisiko oder nach operativer Stabilisierung einer pathologischen Fraktur sollten eine lokale perkutane Bestrahlung erhalten.

Im kastrationsresistenten Tumorstadium mit ossärer Metastasierung sollte zur Prävention von SRE nach entsprechender Nutzen-Risiko-Abwägung und Aufklärung der Patienten Denosumab (Xgeva®) oder Zoledronsäure (Zometa®) angeboten werden. Beide Substanzen sind mit einem erhöhten Risiko für Kieferosteonekrosen assoziiert. Dieses steigt mit zunehmender Expositionsdauer. Die Inzidenz lag in den Studien bei 1,1 % während des ersten Behandlungsjahres und stieg auf knapp 4,6 % in den folgenden Jahren. Um Kieferosteonekrosen vorzubeugen, sind vor Therapiebeginn eine zahnärztliche Untersuchung und gegebenenfalls eine zahnärztliche Sanierung indiziert. Patienten sollten zu besonders gewissenhafter Mundhygiene aufgefordert werden.

Eine weitere schwerwiegende Nebenwirkung von Denosumab und Zoledronsäure ist die symptomatische Hypokalzämie. Diese kann zu jedem Therapiezeitpunkt auftreten. Typische Symptome sind Veränderungen des mentalen Status, Tetanie, Krampfanfälle sowie QT-Zeit-Verlängerung. Eine bereits bestehende Hypokalzämie muss vor Beginn der Therapie korrigiert werden. Unter Therapie ist die Substitution mit mindestens 500 mg Kalzium und 400 IE Vitamin D obligat.

### Radium-223

Bei alleiniger ossärer Metastasierung eines symptomatischen, progredienten CRPC kann die Behandlung mit dem Alpha-Partikel-Strahler Radium-223 (Alpharadin, Xofigo®) als Erstlinientherapie angeboten werden. Radium-223, das eine Halbwertszeit von 11,4 Tagen hat, wird selektiv in osteoplastische Knochenmetastasen eingebaut und führt im Tumorgewebe durch Freisetzung ionisierender Strahlung zu DNA-Doppelstrangbrüchen. Aufgrund der geringen Eindringtiefe von  $< 100 \mu\text{m}$  wird das benachbarte Knochenmark wenig belastet. Die Behandlung beinhaltet 6 Injektionen im 4-wöchigen Intervall. Die Nebenwirkungen sind gering (v. a. Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie).

Die Behandlung mit einem Alpha-Strahler stellt einen neuen Standard für die Behandlung von CRPC-Patienten mit Knochenmetastasen dar.

## ■ Weitere Optionen zur Therapie des symptomatischen, progredienten CRPC

### Docetaxel

Mit Docetaxel (Taxotere®) plus Prednison (10 mg/d) in einer Dosierung von  $75 \text{ mg/m}^2$  alle 3 Wochen konnte erstmals eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Mitoxantron erzielt werden (Tax327-Studie). Docetaxel war Mitoxantron auch hinsichtlich sekundärer Endpunkte wie Schmerzen oder Lebensqualität überlegen. Eine aktuell publizierte Studie zeigt die geringere Nebenwirkungsrate der

2-wöchentlichen Docetaxel-Gabe ( $50 \text{ mg/m}^2$ ) gegenüber der 3-wöchentlichen Gabe, dies bei vergleichbar langem Intervall zum Therapieversagen.

### Abirateron

Abirateron (Zytiga®) ist ein hochwirksamer Inhibitor der Androgenbiosynthese und für die Therapie Docetaxel-naiver und -vorbehandelter Patienten mit mCRPC zugelassen.

Abirateron hemmt selektiv die Cytochrom-P450-17- (CYP17)  $\alpha$ -Hydroxylase und die Cytochrom-17,20- (C17,20) Lyase. Abirateron wurde 2011 zur Behandlung des mCRPC nach Docetaxel-Therapie zugelassen. Seit 2013 steht es auch für die Behandlung Chemotherapie-naiver Patienten ohne oder mit nur geringen Beschwerden zur Verfügung. Abirateron (1000 mg/d) wird 1x täglich nüchtern in Kombination mit Prednison (10 mg/d) eingenommen.

Grundlage für die Zulassung sind 2 randomisierte, multizentrische, placebokontrollierte Phase-III-Studien. Bei Patienten nach Docetaxel-haltiger Chemotherapie wurde in der Abirateron/Prednison-Gruppe ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben im Vergleich zur Prednison-Monotherapie beobachtet (15,8 Monate vs. 11,2 Monate). Auch hinsichtlich der Zeit bis zum PSA-Progress, des progressionsfreien Überlebens und des PSA-Rückgangs um  $> 30 \%$  (sekundäre Endpunkte) zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Abirateron/Prednison. Bei Chemotherapie-naiven Patienten konnte eine signifikante Verbesserung des radiologischen progressionsfreien Überlebens (rPFS; primärer Endpunkt) nachgewiesen werden.

Abirateron wird meist gut vertragen. Klinisch relevante Nebenwirkungen sind Leberenzymerrhöhung, Flüssigkeitsretention mit Ödembildung sowie Hypertonie und Hypokaliämie. Ein entsprechendes regelmäßiges Monitoring ist indiziert.

### Enzalutamid

Enzalutamid (Xtandi®), ein oraler Androgenrezeptor- (AR) Signalweginhibitor, ist zugelassen für die Therapie Docetaxel-naiver und -vorbehandelter Patienten. Enzalutamid wird in der Dosierung von 160 mg/d ohne zusätzliche Gabe von Kortison verabreicht. Enzalutamid beeinflusst die AR-Signaltransduktionswege auf unterschiedliche Weise (kompetitive Hemmung des AR, Unterbindung der Translokation des AR in den Zellkern, Induktion konformativer Veränderungen mit verminderter Rezeptorkomplexbindung).

Die Zulassung für Docetaxel-vorbehandelte Patienten basiert auf der internationalen, multizentrischen, doppelblinden Phase-III-Studie AFFIRM. Eingeschlossen wurden Patienten mit mCRPC mit Progression während oder nach Chemotherapie mit Docetaxel. Für Enzalutamid wurde ein Überlebensvorteil von 4,8 Monaten gezeigt. Bemerkenswert ist, dass dieser Überlebensvorteil auch bei Patienten mit ungünstiger Risikokonstellation (niedriges Hämoglobin, schlechter ECOG-Performance-Status, hohe alkalische Phosphatase, viszerale Metastasierung und ausgeprägte Schmerzsymptomatik) nachweisbar war.

Im Rahmen der PREVAIL-Studie verlängerte Enzalutamid bei Chemotherapie-naiven Männern das Gesamtüberleben und

das rPFS im Vergleich zu Placebo. Eingeschlossen waren Patienten mit mCRPC vor Chemotherapie. Als häufigste Nebenwirkungen wurden Fatigue, Diarrhö, Hitzewallungen sowie Muskel- und Kopfschmerzen dokumentiert.

### Cabazitaxel

Cabazitaxel (Jevtana®) ist zur Behandlung des mCRPC nach Chemotherapie mit Docetaxel zugelassen. Das semisynthetische Taxan zeichnet sich durch eine geringe Affinität zum Adenosintriphosphat-abhängigen P-Glykoprotein aus, das für die Resistenzentwicklung gegen Docetaxel verantwortlich ist. In der TROPIC-Studie verlängerte Cabazitaxel in Kombination mit Prednison (10 mg/d) das Gesamtüberleben im Vergleich zu Mitoxantron signifikant um 2,4 Monate. Zu beachten ist allerdings das erhöhte Risiko für febrile Neutropenien und septische Komplikationen. Der Einsatz von G-CSF zur Verkürzung des Leukozyten-Nadirs sollte erwogen werden.

Patienten, die nach einer Chemotherapie mit Docetaxel einen Progress aufweisen und sich in gutem Allgemeinzustand befinden, sollte eine Behandlung mit Abirateron, Enzalutamid oder Cabazitaxel angeboten werden. Die Daten der hierzu durchgeführten Phase-III-Studien zeigen für alle diese Substanzen signifikante Überlebensvorteile. Ein Vergleich dieser Studien ist aufgrund der unterschiedlichen Patientenkollektive nicht möglich. Die Ansprechraten einer Behandlung mit Abirateron oder Enzalutamid waren nach vorangegangener Therapie mit Enzalutamid oder Abirateron deutlich geringer.

### ■ Therapiesequenzen beim mCRPC

Aktuell stehen mit Docetaxel, Cabazitaxel, Abirateron, Enzalutamid und Radium-223 fünf verschiedene Optionen für die Therapie des mCRPC mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Verfügung.

Abirateron und Enzalutamid sind aufgrund des günstigen Nebenwirkungsspektrums für Patienten ohne oder mit nur geringer klinischer Symptomatik geeignet. Für Abirateron und Enzalutamid gilt die Empfehlung, eine bereits etablierte hormonablativ Therapie (LHRH-Agonist oder -Antagonist) beizubehalten.

Patienten mit stärkeren Schmerzen oder viszerale Metastasen in gutem Allgemeinzustand sollten primär einer Docetaxel-Therapie zugeführt werden.

Zur optimalen Sequenz sowie zur Wahl der Zweit- bzw. Drittlinientherapie gibt es noch keinen Konsens. Prognostische Faktoren wie Tumordifferenzierung, Dauer des Ansprechens auf die primäre Hormontherapie, Zeitspanne bis zum Auftreten einer Kastrationsresistenz und Parameter wie ECOG-Status, Schmerzscore sowie mögliche Begleiterkrankungen beeinflussen die weitere Therapieauswahl.

Es gibt Hinweise auf eine Kreuzresistenz zwischen Abirateron und Enzalutamid. Eine nachgeschaltete Behandlung bringt in der Regel schlechtere Ergebnisse als eine Primärtherapie.

### Prognostische Tests und Parameter

Ein potenzielles Testverfahren für die Auswahl der optimalen Therapiesequenz ist die Bestimmung von AR-Mutationen. Insbesondere Mutationen der Splice-Variante AR-V7 in zirkulierenden Tumorzellen scheinen mit dem Ansprechen auf Abirateron und Enzalutamid zu korrelieren.

Von den aktuell verfügbaren biochemischen Parametern haben Prostata-spezifisches Antigen (PSA) und alkalische Phosphatase (AP) die höchste prognostische Aussagekraft. Allgemeine Tumorparameter wie Laktatdehydrogenase (LDH), C-reaktives Protein (CRP) und Hämoglobin (Hb) geben Hinweise auf den Tumor und den Allgemeinzustand des Patienten. Einer aktuellen Studie zufolge scheint ein hoher Chromogranin-A-Spiegel auf eine schlechte Prognose hinzuweisen.

Unter den bildgebenden Verfahren scheinen die Ganzkörper-Kernspintomographie (MRT) und die PSMA-PET (Positronen-Emissions-Tomographie)/CT oder die PET/MRT-Untersuchung eine größere diagnostische Aussagekraft zu haben als die Computertomographie (CT) von Thorax bzw. Abdomen und die Knochenszintigraphie.

### Therapiewechsel

Ein Therapiewechsel sollte erst bei klinischem Progress mit Verschlechterung der Laborparameter, Zunahme des Schmerzscore oder einem eindeutigen bildgebenden Progress nach RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria and Solid Tumors) erwogen werden.

Die Wahl des Medikaments sollte auf die Bedürfnisse und Begleiterkrankungen des jeweiligen Patienten individuell abgestimmt sein. Die optimale Therapiesequenz muss in prospektiven Studien evaluiert werden.

### Literatur beim Verfasser

#### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Peter Hammerer  
Klinik für Urologie und Uroonkologie  
Klinikum Braunschweig  
D-38126 Braunschweig,  
Salzdahlumer Straße 90  
E-Mail:  
urologie@klinikum-braunschweig.de



# 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](#)