

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Paradigmenwechsel bei der
Chemotherapie des metastasierten
Prostatakarzinoms**

Pless M

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2017; 24 (1)

(Ausgabe für Schweiz), 28-30

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2017; 24 (1)

(Ausgabe für Österreich), 27-30

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

Paradigmenwechsel bei der Chemotherapie des metastasierten Prostatakarzinoms

M. Pless

Zusammenfassung

Beim metastasierten Prostatakarzinom ist es in den letzten Jahren zu einem Umbruch der nichthormonellen Systemtherapie gekommen. Die wichtigsten Neuigkeiten sind:

1. Die Chemotherapie mit Docetaxel sollte bereits im hormonsensitiven Stadium eingesetzt werden, das haben 3 große randomisierte Studien zeigen können.
2. Ein Einsatz schon in der adjuvanten Situation zeigt keinen Benefit.
3. Docetaxel bleibt das Mittel der Wahl in der Erstlinien-Chemotherapie.
4. Cabazitaxel ist ein wirksames Zweitlinienmedikament und gut verträglich, wenn mit einer Dosis von 20 mg/m² eingesetzt.
5. Radium-223 ist für Patienten mit rein ossärer Metastasierung eine attraktive, gut verträgliche Option, welche das Überleben signifikant verlängert.
6. Eine anti-resorptive Therapie mit Denosumab wird standardmäßig bei kastrationsrefraktären Prostatakarzinomen eingesetzt, aber nicht im hormonsensiblen Stadium. Es senkt die Rate von ossären Komplikationen, hat aber keinen Einfluss auf das Überleben.
7. Die Immuntherapien sind in klinischer Entwicklung, haben aber mit Ausnahme von Sipuleucel-T bisher noch nicht überzeugt.

Einleitung

Bis vor Kurzem war bei der Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms die Strategie einheitlich: Es wurde zunächst eine „androgen deprivation therapy“ (ADT) eingesetzt, bis sich Resistenzen entwickelten. Das Ansprechen in dieser Phase dauert in der Regel 1–2 Jahre. Danach wurden die neueren antihormonellen Medikamente versucht: Abirateron oder Enzalutamid. Beide haben in randomisierten Studien verglichen mit Placebo zu einer signifikanten Lebensverlängerung bei Kastrationsre-

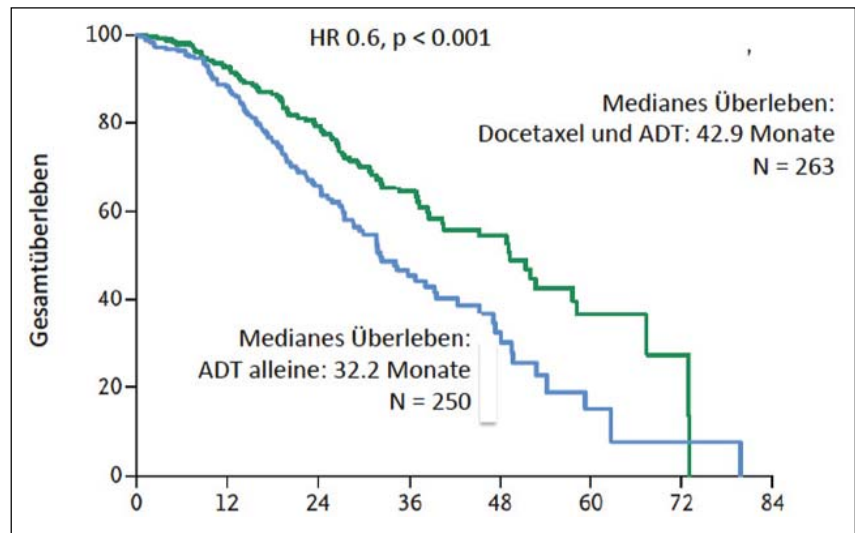


Abbildung 1: Benefit durch Docetaxel bei „High-volume“-Krankheit. Adaptiert aus [4].

sistenz vor oder nach Einsatz einer Chemotherapie geführt [1, 2].

Die palliative Chemotherapie wurde dann als letzte Option bei kastrationsrefraktären Prostatakarzinomen eingesetzt – dies aufgrund der TAX-324-Studie von Tannock et al. [3]: Sie zeigte in dieser Patientengruppe durch den Einsatz von Docetaxel einen signifikanten medianen Überlebensvorteil von 2,4 Monaten und eine Sterblichkeitsreduktion von 24 % (Hazard Ratio [HR] 0,76). Dieser Überlebensvorteil wurde allerdings mit einer beträchtlichen Toxizität erkauft: Nausea, Fatigue, Haarausfall, Neuropathie, Dysgeusie und vor allem die Myelotoxizität mit der Gefahr des neutropenen Fiebers, um nur einige zu nennen.

Neuere randomisierte Studien zeigen nun, dass ein früherer Einsatz der Chemotherapie, noch bei hormonsensitiven Prostatakarzinomen, das Überleben deutlich besser verlängern kann. In den vergangenen 2 Jahren hat sich darum der Therapiestandard grundlegend geändert. Inzwischen gibt es auch etablierte Zweitlinien-Chemotherapien und neue Radionuklidbehandlungen, die nicht nur palliative Wirkung zeigen,

sondern das Überleben signifikant verlängern können. Der folgende Artikel gibt einen kurzen Überblick.

Aktueller Wissensstand

Chemotherapie beim hormonsensitiven metastasierten Prostatakarzinom

Gleich 3 wichtige Studien wurden zu diesem Thema in den letzten Jahren publiziert:

CHAARTED

Die amerikanische CHAARTED-Studie der ECOG, publiziert von Sweeney et al., randomisierte 790 Patienten mit unbehandeltem, hormonsensitivem metastasiertem Prostatakarzinom entweder in eine Gruppe mit antihormoneller Therapie alleine (ADT, Standardarm) oder aber zu einer ADT mit Docetaxel 75 mg/m² über 6 Zyklen [4]. Das mediane Überleben nahm von 47 auf 58 Monate signifikant zu (HR 0,73). Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass nur Patienten mit hoher Tumormasse (4 oder mehr Knochenmetastasen, davon mindestens eine außerhalb der Wirbelsäule oder des Beckens, oder viszerale Metastasen) profitierten, mit einer Verbesserung des medianen Überlebens von 34 auf 51

Monate (HR 0,63; Abb. 1), aber die Patienten mit einer so genannten „Low-volume“-Erkrankung nicht.

STAMPEDE

In dieser großen englisch-schweizerischen Studie wurden 2962 Männer mit hormonsensitivem Prostatakarzinom entweder mit Metastasen oder mit Hoch-Risiko-Eigenschaften eingeschlossen (T3/4, Gleason 8–10 oder PSA > 40 ng/ml; mindestens 2 Kriterien mussten erfüllt sein) [5]. Sie wurden in einem 2x2-Konzept randomisiert zu entweder ADT mit Zoledronat und/oder Docetaxel 75 mg/m² für 6 Zyklen. Der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Während Zoledronat keine Wirkung zeigte, wurde das Überleben durch Docetaxel von 71 auf 81 Monate signifikant erhöht (HR 0,78) und zwar in beiden Patientengruppen (metastasiert oder „high-risk“).

GETUG-AFU15

Diese französische Studie untersuchte 385 Männer mit metastasiertem Prostatakarzinom [6]. Sie wurden randomisiert in entweder ADT oder ADT mit Docetaxel 75 mg/m² für 9 Zyklen. Die Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens betrug zwar 13 Monate (von 49 auf 62 Monate, HR 0,88), erreichte aber die statistische Signifikanz nicht.

In allen Studien war die Toxizität durch den Einsatz von Chemotherapie erheblich, vor allem die Myelosuppression mit neutropenen Infekten war ein Problem. Darum wurde im Lauf der GETUG-Studie die Gabe von G-CSF routinemäßig angeordnet. Präliminäre Berichte von der CHAARTED-Studie zeigen, dass die Lebensqualität in den ersten 3 Monaten nach Beginn der Chemotherapie zwar schlechter ist als mit ADT alleine, in der Folge aber gleich oder sogar besser wird und dies über einen längeren Zeitraum [7].

Diese 3 Studien haben zur Erkenntnis geführt, dass zumindest Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG Performance-Status 0–1) und hoher Krankheitslast die Chemotherapie mit Docetaxel schon im hormonsensitiven Stadium erhalten sollten; mit den anderen Patienten (gemäß der STAMPEDE-Studie) sollte die frühe Chemotherapie offen diskutiert werden. Diese Diskussion kann in aller Ruhe erfolgen, der Beginn

der Chemotherapie durfte in den oben genannten Studien bis 3 Monate nach Start der ADT erfolgen.

Adjuvante Chemotherapie beim nichtmetastasierten Prostatakarzinom

Bei diesen sehr ermutigenden Daten liegt es nahe, die Chemotherapie noch früher, nämlich in der adjuvanten Situation, zu testen. Eine erste Studie, die SPGC12-Studie, wurde am ASCO 2016 von Dr. Ahlgren vorgestellt [8]. In dieser Studie wurden 459 Männer mit Hochrisiko, aber lokalisiertem Prostatakrebs randomisiert. Hochrisiko wurde definiert als: pT2 mit Gleason 4+3 oder 8–10 und R1; pT3a und Gleason von 4+3 oder höher; jeder pT3b-Tumor mit Gleason von 4+3 oder höher oder jedes Grading von 4 mit pT3b; jeder Nodalbefall bei Gleason Grad 4 oder mehr (pT2–3). Nach radikaler Prostatektomie wurde randomisiert in entweder 6 Zyklen adjuvante Chemotherapie mit Docetaxel (75 mg/m² alle 3 Wochen) oder Beobachtung. Der primäre Endpunkt war das biochemische krankheitsfreie Überleben (BDFS), definiert als PSA-Anstieg > 0,5 ng/ml. In der Chemotherapie-Gruppe erhielten 79,1 % aller Männer die 6 Zyklen Chemotherapie wie geplant. Dennoch gab es keine signifikanten Unterschiede im BDFS, nach 15 Monaten kreuzte gar die Überlebenskurve des Chemotherapie-Armes den Kontrollarm und verlief von da an 10 % schlechter. Es schien also, dass eine Monotherapie mit Docetaxel die biochemische Progression eher begünstigte. Adjuvante Chemotherapien sind darum heute keine akzeptierte Therapie und sollten nur im Rahmen von klinischen Studien erfolgen.

Cabazitaxel: Besser als Docetaxel?

Im Jahr 2010 publizierten de Bono et al. die erste Studie, die eine Chemotherapie nach erfolgter Behandlung mit Docetaxel untersuchte: Cabazitaxel war signifikant besser als Mitoxantron und verlängerte das mediane Gesamtüberleben um 2,7 Monate (HR 0,7) [9]. Seither ist Cabazitaxel, auch ein Taxan, die Standard-Zweitlinienchemotherapie. Die Haupttoxizität liegt in der Myelosuppression.

In einer neuen Studie wurde nun Cabazitaxel gegen den bisherigen Standard in der ersten Linie verglichen: In der

Firstana-Studie, am ASCO 2016 präsentiert, wurden 1168 Patienten zwischen Docetaxel und Cabazitaxel randomisiert [10]. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben und es sollte eine Überlegenheit von Cabazitaxel gezeigt werden. In einem dritten Arm wurde eine tiefere Dosis von Cabazitaxel untersucht (20 mg/m² statt 25 mg/m²), um das Toxizitätsprofil zu verbessern. Es gab keine signifikanten Überlebensunterschiede in den 3 Armen und die Verträglichkeit war mit Cabazitaxel 20 mg/m² tatsächlich am besten. Diese Studie hat zwei unmittelbare Konsequenzen: (1) Docetaxel bleibt Standard in der ersten Linie, denn es ist gleich wirksam wie Cabazitaxel, aber in der zweiten Linie hat bisher nur Cabazitaxel Wirksamkeit gezeigt. (2) Cabazitaxel sollte in einer Dosis von 20 mg/m² verwendet werden.

Systemische Bestrahlung? Rolle von Radium-223

Eine neuartige, spannende Form der systemischen Tumorkontrolle kann seit Kurzem mit Radium-223 erzielt werden. Radium-223 ist ein Alpha-Strahlen-emittierendes Kalzium-Mimetikum, das sich in Knochen einlagert und dort sehr hohe Strahlenenergie über eine sehr kurze Distanz (< 100 µm) abgeben kann. Das hat den Vorteil einer guten Strahlenwirkung ohne schwere Knochenmarksbelastung.

In einer großen randomisierten Phase-III-Studie wurde Radium-223 bei 921 Patienten gegen Placebo getestet [11]. Einschlusskriterien waren kastrationsresistentes, metastasiertes Prostatakarzinom mit ausschließlichem Knochenbefall, vorgängige Chemotherapie mit Docetaxel oder ein Allgemeinzustand, der eine solche Chemotherapie nicht zuließ. Es wurden 6 Gaben Radium-223 verabreicht und der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Das mediane Überleben wurde von 11,3 auf 14,9 Monate signifikant verbessert (HR 0,7), bemerkenswerterweise ohne Zunahme der Toxizität. Alle Patienten-Subgruppen profitierten von Radium-223, inklusive solche, die unter Bisphosphonaten standen. Auch der wichtigste sekundäre Endpunkt, die Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis, wurde signifikant verbessert.

Ein Managementproblem besteht darin, dass sich unter Radium-223 trotz Tu-

morkontrolle das PSA erhöhen kann. Das ist bei rein ossärem Befall ein Problem, weil andere verlässliche Verlaufsparemeter fehlen; hier kann die alkalische Phosphatase als Surrogatmarker verwendet werden. Es ist kontrovers, wann der beste Zeitpunkt zum Einsatz von Radium-223 ist. Möglicherweise kann es bei Kastrationsresistenz noch vor der Chemotherapie zum Zug kommen, wenn es dem Patienten relativ gut geht und nur ein Knochenbefall vorliegt. Interessante randomisierte Studien in Kombination mit Abirateron und Enzalutamid sind am Laufen.

Antiresorptive Therapie: Wann und welche?

Obwohl das Prostatakarzinom hauptsächlich osteoblastische Knochenmetastasen verursacht, die weniger ossäre Komplikationen verursachen als osteolytische Metastasen, wurde die Wirksamkeit von Bisphosphonaten schon früh in dieser Indikation untersucht. Zoledronat hatte beim hormonsensitiven Prostatakarzinom keinen Einfluss auf skelettale Ereignisse. Beim kastrationsrefraktären Karzinom war es Placebo aber signifikant überlegen – sowohl bezüglich der Anzahl skelettaler Ereignisse (38 % vs. 49 %) als auch bezüglich der Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses (488 vs. 321 Tage) [12].

Ein neueres Medikament, Denosumab, ist ein monoklonaler Antikörper gegen RANK-Ligand. Es hat gegenüber Zoledronat verschiedene Vorteile: Es kann subkutan verabreicht und auch bei Niereninsuffizienz problemlos gegeben werden. Die gefürchtete, seltene Komplikation der Kieferosteonekrose tritt aber gleich häufig auf wie unter Zoledronat. In einem direkten Vergleich zwischen Zoledronat und Denosumab wurden 1904 Männer randomisiert [13]. Die mediane Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis war der primäre Endpunkt und lag bei 20,7 Monaten für Denosumab vs. 17,1 Monaten bei Zole-

dronat (HR 0,82; $p = 0,008$). Die Verträglichkeit war vergleichbar, aber Denosumab führte häufiger zu schweren Hypokalzämien. Aufgrund dieser Studie wird heute in der Regel Denosumab zur Verminderung von skelettalen Ereignissen beim kastrationsrefraktären Prostatakarzinom eingesetzt. Einen Überlebensvorteil konnte diese Behandlung aber, im Gegensatz zu Radium-223, nicht zeigen.

Immunotherapie

Aktuell werden bei vielen Tumoren große Erfolge mit den neueren Immuncheckpoint-Inhibitoren beobachtet, entweder mit Antikörpern gegen CTLA-4 oder gegen PD1 bzw. PD-L1. Leider sind die Ergebnisse beim Prostatakarzinom bisher eher enttäuschend ausgefallen. Es gibt allerdings eine aufsehenerregende Studie mit Sipuleucel-T: Das sind autologe mononukleäre Zellen aus dem peripheren Blut, welche *ex vivo* mit einem rekombinanten Fusionsprotein (P2024) aktiviert werden. P2024 ist ein Fusionsmolekül von GM-CSF mit saurer Prostataphosphatase (PAP). In einer randomisierten Phase-III-Studie mit 512 Patienten konnte das mediane Gesamtüberleben gegenüber Placebo signifikant verbessert werden; von 21,7 auf 25,8 Monate (HR 0,78) [14]. Wichtigste Nebenwirkungen waren Fieber und Schüttelfrost, abgesehen davon war die Verträglichkeit sehr gut. Da die Herstellung dieser Immunotherapie sehr aufwendig ist, hat sich Sipuleucel-T in Europa bisher nicht durchgesetzt.

■ Schlussfolgerung

Die Fortschritte bei der Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms beschränken sich nicht nur auf die Verbesserung der Hormontherapien: Auch die Chemotherapie hat an Stellenwert ganz erheblich gewonnen. Dazu kommen ganz neue innovative Konzepte wie Radium-223 oder Immuntherapien. Hier sind in naher Zukunft noch wesentli-

che Fortschritte zu erwarten, z. B. durch die Entwicklung von aktiven T-Zellen (CAR-T cells) gegen PSA oder PSMA.

Literatur:

1. Beer TM, Tombal B. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371: 1755–6.
2. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368: 138–48.
3. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502–12.
4. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 737–46.
5. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1163–77.
6. 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.
7. Patrick-Miller LJ, Chen YH, Carducci M, et al. Quality of life (QOL) analysis from CHAARTED: Chemohormonal androgen ablation randomized trial in prostate cancer (E3805). *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl 2S, abstr 286).
8. Ahlgren G, Flodgren P, Tammela T, et al. A randomized phase III trial between adjuvant docetaxel and surveillance after radical prostatectomy for high risk prostate cancer: Results of SPCG12. *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl; abstr 5001).
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. Sartor AO, Oudard S, Sengelov L, et al. Cabazitaxel vs docetaxel in chemotherapy-naïve (CN) patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): A three-arm phase III study (FIRSTANA). *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl; abstr 5006).
11. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 213–23.
12. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 879–82.
13. 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. *Lancet* 2011; 377: 813–22.
14. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 411–22.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Miklos Pless
 Chefarzt Medizinische Onkologie und
 Leiter Tumorzentrum
 Kantonsspital Winterthur
 CH-8401 Winterthur
 E-Mail: miklos.pless@ksw.ch

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](#)