

# Metastasiertes Prostatakarzinom – Behandlungsmöglichkeiten nach der Hormontherapie

Aurelius Omlin<sup>a</sup>, Martin Kälin<sup>a</sup>, Arnoud Templeton<sup>a</sup>, Manuel Jungi<sup>a</sup>, Silke Gillissen<sup>a</sup>, Hans-Jörg Graf<sup>b</sup>, Christian Rothermundt<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Fachbereich Onkologie/Hämatologie, Kantonsspital St.Gallen, <sup>b</sup> FMH Innere Medizin, Schaffhausen

## Quintessenz

- Das Prostatakarzinom ist der häufigste maligne Tumor des Mannes.
- Standardbehandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms ist eine Chemotherapie mit Docetaxel (Taxotere®). Bei Vorliegen von Knochenmetastasen senkt Zoledronat das Risiko skelettaler Komplikationen.
- Neurologische Symptome müssen ernstgenommen und schnellstmöglich abgeklärt werden, um eine Myelonkompression frühzeitig zu erkennen und zu behandeln.
- In der Schweiz sind verschiedene Studien für Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom offen, die neue Therapiemöglichkeiten in der Erst- oder Zweitlinienbehandlung prüfen.

## Hintergrund

Das Prostatakarzinom ist in der westlichen Welt der häufigste bösartige Tumor des Mannes. In der Schweiz wird jährlich bei mehr als 5000 Männern ein Prostatakarzinom diagnostiziert, und mehr als 1300 Männer sterben jedes Jahr daran.

Dem Urologen Charles Huggins wurde 1966 für die Entdeckung der wachstumsfördernden Wirkung von Androgenen, insbesondere Testosteron, auf Prostatakarzinomzellen und der Wachstumshemmung durch Entzug der männlichen Sexualhormone der Nobelpreis für Medizin verliehen. Androgenentzug mittels Orchiektomie oder GnRH-Analoga ist seither bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom die Therapie der ersten Wahl. Ein frühzeitiger Hormonentzug führt gegenüber dem verzögerten Therapiebeginn (erst bei Auftreten von Symptomen) zu einem kleinen, aber statistisch signifikanten Überlebensvorteil nach 10 Jahren gemäss einer Cochrane-Review. Der Vorteil zeigt sich in einem längeren Überleben von 5,5% nach 10 Jahren bei frühzeitig behandelten Männern. Die Entscheidung bezüglich des Therapiebeginns wird individuell gefällt unter Berücksichtigung von Aggressivität des Tumors (Gleason-Score), Alter des Patienten und vorliegenden Komorbiditäten. Die Nebenwirkungen des Hormonentzugs sollten ebenfalls berücksichtigt und mit dem Patienten besprochen werden: Neben Libidoverlust, erektiler Dysfunktion und Wallungen kann die Androgenablation zu Anämie, Osteoporose, kognitiver Dysfunktion, Fatigue, Muskelverlust und Erhöhung des kardiovaskulären Risikos führen [1].

Im Median tritt nach 20 Monaten eine Resistenz gegen den Androgenentzug auf, was sich meist am Anstieg

des prostataspezifischen Antigens (PSA) ablesen lässt. Wenn trotz supprimiertem Testosteron (<1,7 nmol/l) das PSA steigt oder eine Tumorprogredienz dokumentiert wird, spricht man neu vom «kastrationsresistenten Prostatakarzinom» (früher: hormonrefraktäres Prostatakarzinom). Der Hormonentzug mit GnRH-Analoga oder mittels beidseitiger Orchiektomie führt nicht zur vollständigen Androgenblockade, da ein Teil des Testosterons von den Nebennieren gebildet wird. Durch Medikamente, die durch kompetitive Hemmung den Androgenrezeptor blockieren, sog. Antiandrogene, kann die Hormontherapie ausgebaut werden (komplette Androgenblockade). Bei ca. einem Drittel der Patienten kommt es durch die zusätzliche Gabe eines Antiandrogens zu einem erneuten vorübergehenden PSA-Rückgang (für weitere Informationen verweisen wir beispielsweise auf die ASCO-Guidelines, [www.asco.org](http://www.asco.org)). Im folgenden Artikel werden diagnostische, therapeutische und präventive Strategien beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom beschrieben.

## Begriffsdefinitionen

Androgenablation: medikamentös (GnRH-Analoga) oder chirurgisch (Orchiektomie)

Komplette Androgenablation: Kombination von GnRH-Analoga oder Orchiektomie mit einem Antiandrogen

CRPC: *Castration-resistant prostate cancer*, das heisst Tumorprogredienz trotz supprimiertem Testosteron (<1,7 ng/l)

mCRPC: *Metastatic castration-resistant prostate cancer*

## Standard: Chemotherapie mit Docetaxel

Bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom kann durch eine palliative Chemotherapie mit Docetaxel ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber der ehemaligen Standardtherapie Mitoxantron erreicht werden.

Die Entscheidung, wann im Krankheitsverlauf eine Chemotherapie begonnen werden soll, ist von vielen Faktoren abhängig und nicht immer einfach zu treffen. Die Indikation ist im Allgemeinen bei symptomatischen Patienten gegeben, bei drohenden Komplikationen, bei einer kurzen PSA-Verdoppelungszeit (<55 Tage) oder beim Vorliegen von viszerale Metastasen. Vor Therapiebeginn sollte neben dem PSA bildgebend die Tumorlast bestimmt werden, wobei insbesondere Knochenmetastasen (Skelettszintigraphie) und Lymphknoten-/Organmetastasen (Computertomographie) gesucht werden.

Zwei im Oktober 2004 im *New England Journal of Medicine* veröffentlichte Studien zeigten den Überlebensvorteil durch die Verabreichung von Docetaxel (Ta-



Aurelius Omlin

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 478 oder im Internet unter [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch).

xotere®) unter Fortführung der Therapie mit GnRH-Analoga. Die TAX 327-Studie von Tannock et al. verglich bei 1006 Patienten die Wirkung einer 3-wöchentlichen Therapie von Docetaxel/Prednison mit der damaligen Standardbehandlung mit Mitoxantron/Prednison. Das Docetaxel-Behandlungsschema führte zu einem statistisch signifikanten ( $p = 0,004$ ) und klinisch relevanten längeren Überleben von 19,2 (95% CI, 17,5–21,3 m) Monaten im Vergleich zu 16,3 (95% CI, 14,3–17,9 m) Monaten unter Mitoxantron/Prednison [2, 3]. Eine Subgruppenanalyse von älteren Patienten (>68 Jahre) ergab für diese Populationen ebenfalls einen Trend in Richtung eines Überlebensvorteils.

Bereits 1999 publizierte Tannock Resultate einer randomisierten Studie, die belegten, dass Mitoxantron plus Prednison versus Prednison alleine bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom zu einer signifikanten Verbesserung von Schmerz, Schlaflosigkeit und

Docetaxel ist zur Zeit die effektivste Behandlung für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom

globaler Lebensqualität führte. Bei 35% der Patienten kam es unter Docetaxel im Rahmen der grossen Phase-III-Studie zu einer Schmerzreduktion, im Vergleich zu 22% unter

Mitoxantron ( $p = 0,01$ ). Die Lebensqualität war mit der Docetaxelbehandlung signifikant höher, und diese konnte bei 22% der Patienten sogar gesteigert werden gegenüber 13% unter Mitoxantron ( $p = 0,009$ ) [2, 3].

Grundsätzlich wird die Therapie mit Docetaxel und Prednison meist gut vertragen. Bekannte Nebenwirkungen sind Knochenmarktoxizität, insbesondere Neutropenie, welche bei 32% der Patienten im Rahmen der Studie auftrat. Fieber unter Neutropenie wurde aber nur in <3% beobachtet. Weitere häufige Nebenwirkungen sind Alopezie (65%), kumulative sensorische Neuropathie (30%) und Stomatitis (20%). Durch den Einsatz einer Kühlhaube während der Therapie kann der Haarverlust häufig vermindert oder sogar verhindert werden [4]. Auch Nagelaffektionen (30%) können mit Kühlhandschuhen teilweise vermieden werden.

Das britische *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* hat nach eingehender Prüfung der vorhandenen Daten 2006 formuliert, dass Docetaxel zur Zeit die effektivste Behandlung für Patienten mit metastasiertem CRPC darstelle, eine akzeptable Kosteneffizienz aufweise und somit zur Behandlung von Patienten mit CRPC zugelassen werde. Die Kosten pro qualitätskorrigiertes Lebensjahr beliefen sich allerdings gemäss einem ökonomischen Modell auf 33 000 britische Pfund.

## Evaluation des Therapieansprechens

Die Evaluation des Therapieansprechens basiert auf Klinik, PSA-Messung und Bildgebung. Eine Arbeitsgruppe hat sich mit Endpunkten klinischer Studien beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom befasst, welche auch im klinischen Alltag hilfreich sind. Das Ansprechen auf eine Chemotherapie sollte danach frühestens 12 Wo-

chen nach Therapiebeginn beurteilt werden (vorausgesetzt, dass keine klinische Verschlechterung eintritt). Tabelle 1 fasst die Kriterien einer Progression (fehlendes Therapieansprechen) zusammen.

## Erneute Therapie mit Docetaxel

Bei Patienten, die gut auf die Chemotherapie mit Docetaxel angesprochen haben, kann bei stabiler Krankheitssituation nach 4–6 Monaten Therapie eine Behandlungspause eingelegt werden. Aktuelle Daten weisen darauf hin, dass bei Progredienz während einer Pause erneut eine Therapie mit Docetaxel eingeleitet werden kann (Abb. 1). Bei bis zu 70% der Patienten kann ein erneutes PSA-Ansprechen dokumentiert werden.

## Zweitlinientherapie nach Docetaxel

Bislang gab es keine etablierte Zweitlinientherapie mit guter Evidenz, dennoch finden nach Docetaxel verschiedene Substanzen Verwendung, u.a. Anthrazykline, Vincalikoide und Platine. Anfang 2010 wurden Daten einer randomisierten Phase-III-Studie präsentiert (Cabazitaxel versus Mitoxantron), die erstmals einen Überlebensvorteil in der Zweitliniensituation nach Versagen von Docetaxel – für das semisynthetische Taxan-Derivat Cabazitaxel – zeigten (15,1 versus 12,7 Monate,  $p = 0,0001$ ).

## Supportive Therapie der Knochenmetastasen

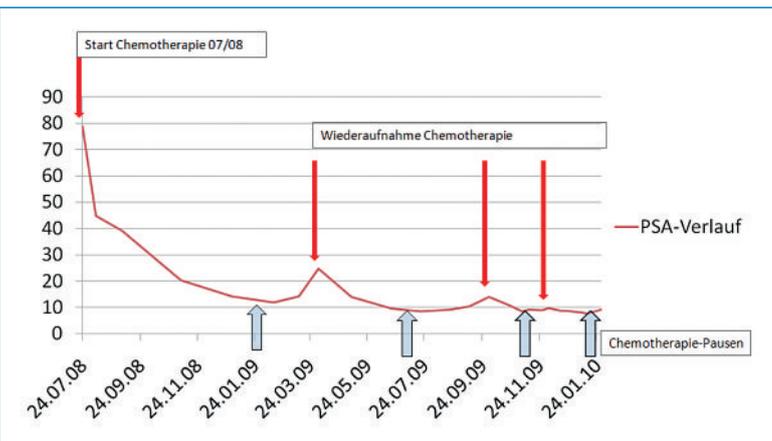
Massgeblich für die Morbidität beim metastasierten Prostatakarzinom ist die Skelettmetastasierung. Neben der palliativen Strahlentherapie und einer sorgfältig angepassten Schmerztherapie haben sich Bisphosphonate als effektiv erwiesen. Insbesondere für Zoledronat (Zometa®) konnte neben einer Verbesserung von Schmerzen eine Abnahme der *Skeletal-Related Events* (SRE) gegenüber einer unbehandelten Gruppe gezeigt werden, mit einem 30% verminderten Risiko ( $P = 0,0003$ ) (vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen, Myelonkompression, Knochenbestrahlung und knochenchirurgische Eingriffe). Vor Einleitung einer Bisphosphonattherapie sollten zur Senkung des Risikos von Kieferosteonekrosen die Zähne kontrolliert und gegebenenfalls saniert werden. Ferner ist auf eine Dosisanpassung bei einer eingeschränkten Nierenfunktion zu achten (ab Clearance <60 ml/min) [5].

## Neurokompression als Notfall

Die tumoröse Myelonkompression stellt eine Notfallsituation dar. Klinische Zeichen der Myelokompression sind Schmerzen (93%), motorische Ausfälle (25%) und Blasenstörungen in 3%. Leider vergehen z. Zt. durchschnittlich fast drei Monate vom Auftreten erster Beschwerden bis zur Diagnose einer Myelonkompression. Bei vorhandener Plegie/Parese können trotz rasch

**Tabelle 1. Kriterien der Progression beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom.**

PSA	Anstieg um $\geq 25\%$ vom Ausgangswert, bestätigt durch eine zweite Bestimmung nach drei Wochen
Knochenmetastasen	Szintigraphisch zwei oder mehr neue ossäre Läsionen
Weichteilläsionen	Die Summe der längsten Durchmesser aller messbaren Läsionen hat um $\geq 20\%$ zugenommen
Symptome	Symptome sind unabhängig von den anderen Kriterien zu beachten: z.B. Zunahme von Schmerzen, höherer Gebrauch von Analgetika



**Abbildung 1**  
Patientenbeispiel mit PSA-Verlauf nach wiederholter Therapie mit Docetaxel. Der Patient wird im Rahmen einer Studie behandelt, weshalb die Wiederaufnahme der Chemotherapie bei PSA-Anstieg unabhängig vom klinischen Verlauf vorgegeben war.

eingeleiteter Massnahmen nur 5% der Patienten die Gehfähigkeit wieder erlangen.

Der Ort des gefühlten Schmerzes stimmt nicht immer mit der Höhe der Kompression überein, und in 20% liegt eine Neurokompression auf mehr als einem Niveau vor, weshalb die ganze Wirbelsäule mittels MRI untersucht werden sollte. Bei neurologischen Ausfällen aufgrund einer Myelonkompression muss die operative Dekompression umgehend eingeleitet werden. Eine entlastende Laminektomie kann auch bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand meist durchgeführt werden.

Wenn ein Patient nicht operabel ist, kommt alternativ auch eine Radiotherapie in Frage. Hochdosierte Steroide sollten zusätzlich eingesetzt werden.

### Besonderheiten

Die Ausführungen zur Therapie des Prostatakarzinoms gelten für die Mehrzahl der Patienten, die histologisch ein Adenokarzinom haben. Es gibt in der Prostata auch

andere histologische Typen. Patienten mit kleinzellig differenziertem Prostatakarzinom sollten analog zu anderen kleinzelligen Karzinomen frühzeitig mit einer platinbasierten Therapie behandelt werden.

### Ausblick

#### Laufende Studien in der Schweiz

Verschiedene Studien versuchen die therapeutischen Möglichkeiten beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom zu verbessern. Eine Studie mit einem m-TOR-Inhibitor (Everolimus) ist zur Zeit für Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom vor einer Behandlung mit Docetaxel schweizweit an verschiedenen Zentren offen.

#### Neue Hormontherapien

Abirateronazetat ist ein orales Medikament, welches selektiv das mikrosomale Enzym CYP17 blockiert und damit die Androgensynthese hemmt. Resultate aus einer Phase-I/II-Studie lassen bei relativ guter Verträglichkeit Wirksamkeit beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom vermuten; die Resultate grösserer Studien bleiben aber abzuwarten.

#### Danksagung:

Wir danken den Kollegen der Pathologie am Kantonsspital St. Gallen für die Bereitstellung des histologischen Bildmaterials.

#### Korrespondenz:

Dr. med. Aurelius Omlin  
Onkologie  
Kantonsspital  
CH-9007 St. Gallen  
[aurelius.omlin@kssg.ch](mailto:aurelius.omlin@kssg.ch)

#### Literatur

- Hoffmann P, Schulman C. Complications of androgen-deprivation therapy in prostate cancer: the other side of the coin. *BJU Int.* 2009; 103(8):1020-3.
- Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(15):1502-12.
- Berthold DR, Pond GR, Roessner M, de Wit R, Eisenberger M, Tannock AI; TAX-327 investigators. Treatment of hormone-refractory prostate cancer with docetaxel or mitoxantrone: relationships between prostate-specific antigen, pain, and quality of life response and survival in the TAX-327 study. *Clin Cancer Res.* 2008;14(9): 2763-7.
- Macduff C, Mackenzie T, Hutcheon A, Melville L, Archibald H. The effectiveness of scalp cooling in preventing alopecia for patients receiving epirubicin and docetaxel. *Eur J Cancer Care. (Engl.)* 2003; 12(2):154-61.
- Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, Coleman RE, Colomer R, Costa L, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumors: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol.* 2008;19(3):420-32.

Eine detaillierte Literaturliste ist bei den Autoren auf Anfrage erhältlich.