

Neues zur Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms

Aurelius Omlin^{a, b}, Silke Gillessen^a, Arnaud Templeton^{a, c}

^a Fachbereich Onkologie/Hämatologie, Kantonsspital St. Gallen

^b The Royal Marsden NHS Foundation Trust and the Institute of Cancer Research ICR, Sutton, United Kingdom

^c Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, Canada

Quintessenz

- Beim metastasierten Prostatakarzinom besteht auch nach Versagen der Androgendeprivation eine Abhängigkeit von Hormonen.
- Die Androgenrezeptor-Aktivität ist beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom ein Schlüsselement; die Aktivität kann durch verschiedene Therapieansätze gehemmt werden.
- Eine wachsende Anzahl von Medikamenten mit unterschiedlichem Wirkmechanismus hat in den letzten drei Jahren zur Verbesserung des Gesamtüberlebens von Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom geführt: CYP17-Inhibition mit Abirateron, Androgenrezeptor-Blockade mit Enzalutamid, Radioisotop-Behandlung mit Alpharadin und Chemotherapie mit Cabazitaxel.
- Die neuen Möglichkeiten und die zunehmende Komplexität bei der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom erfordern differenzierte Behandlungsentscheidungen und weitere klinische Forschung, insbesondere zu Sequenz und Kombinationen der neuen Therapien.

Seit unserer Übersicht im Swiss Medical Forum 2010 (2010;10[28–29]:483–5) hat im Bereich des metastasierten Prostatakarzinoms eine kleine Revolution stattgefunden: In kürzester Zeit wurden mehrere neue Therapien etabliert, die zum Teil sowohl die Lebensqualität als auch das Gesamtüberleben verbessern können, und dies bei einem meist günstigen Nebenwirkungsprofil. Ziel dieser Übersicht ist es, die Grundzüge dieser neuen Therapien zusammenfassend darzustellen.

Therapie der ersten Wahl beim metastasierten Prostatakarzinom ist unverändert die Androgendeprivation. Diese erfolgt in der Regel durch Blockierung der hypophysären LH- und FSH-Sekretion durch GNRH-Agonisten wie Goserelin (Goserelin Cimex[®], Zoladex[®]), Leuprorelin (Eligard[®], Leuprorelin Sandoz[®], Lucrin[®]), Triptorelin (Decapetpyl[®], Pamorelin[®]). Alternativ kommt weiterhin die bilaterale subkapsuläre Orchiektomie oder der Einsatz eines GNRH-Antagonisten (z.B. Degarelix, Firmagon[®]) in Frage. Letzte Substanzklasse führt nicht zu einem initialen Testosteron-Anstieg, hat ansonsten jedoch im klinischen Alltag keine nennenswerten Vorteile gegenüber den günstigeren GNRH-Agonisten.



Kommt es trotz Androgendeprivation zur Krankheitsprogression, was nach median 1,5–2 Jahren der Fall ist, wird vom kastrationsresistenten Prostatakarzinom gesprochen (früher: hormonrefraktär), da sich gezeigt hat, dass sehr wohl noch eine Hormonabhängigkeit besteht. Dies wird seit langem therapeutisch durch den Einsatz von Antiandrogenen genutzt (z.B. Bicalutamid,

Casodex[®] oder Generikum); die Ansprechrate (PSA-Abfall $\geq 50\%$) liegt jedoch nur im Bereich von 25%, und die klinische Relevanz im Sinne einer Verlängerung des Gesamtüberlebens ist bis heute nicht sicher geklärt. Die Androgendeprivation wird auch im Status der Kastrationsresistenz lebenslanglich weitergeführt, da es beim Absetzen zu einem Anstieg des Testosteronspiegels kommen kann.

Standardtherapie bei steigendem PSA ist trotz kombinierter Androgenblockade mit GNRH-Agonisten zurzeit die Chemotherapie mit Docetaxel (Taxotere[®] oder Generika), die zu einem PSA-Abfall von $\geq 50\%$ bei knapp der Hälfte der Patienten führt. Diese Therapie verlängert das mediane Gesamtüberleben um 2,9 Monate und kann die Lebensqualität verbessern, geht aber mit Nebenwirkungen wie Alopezie, Hämato- und Neurotoxizität einher [1]. Trotz supprimiertem Testosteron bleibt das Prostatakarzinom hormonabhängig, und Tumorprogression wird durch fortgesetzte Aktivität des Androgenrezeptors vermittelt. Verschiedene molekularbiologische Mechanismen sind beschrieben, welche die fortgesetzte Aktivität des Androgenrezeptors erklären. Eine interessante Beobachtung ist, dass Antiandrogene, welche die Aktivität des Androgenrezeptors blockieren, durch Auftreten neuer Mutationen in der Ligandenbindungsdomäne des Rezeptors zu Agonisten werden können. Dieses Phänomen erklärt den Antiandrogen-Entzugseffekt, den gelegentlich beobachteten temporären PSA-Abfall nach Sistieren der Antiandrogentherapie.

Neue Therapieoptionen

Abirateron

Die fortgesetzte Hormonabhängigkeit des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms wird seit kurzem medikamentös genutzt: Mittels CYP17-Inhibition (ein Enzym in der Synthese von Androgenen aus Cholesterin) wird die verbleibende testikuläre Androgensynthese, vor allem die Androgenproduktion in der Nebennierenrinde, sowie die autokrine Androgensynthese der Prostatakarzinomzellen gehemmt (Abb. 1 ). Der Hauptvertreter dieser Substanzklasse ist Abirateron (Zytiga[®]), das in Kombination mit Prednison bei mit Docetaxel vorbehandelten Patienten eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens um 4,6 Monate bei positiven Effekten auf die Lebensqualität gezeigt hat (Tab. 1  [2]. Bei Chemotherapie-naiven Patienten zeigte sich in der Interimanalyse einer grossen Phase-III-Studie eine signifikante Verlängerung des radiologisch progressionsfreien Überlebens (das heisst Zeit von Abirateron-Start bis zur dokumen-



Aurelius Omlin

A. Omlin:
Angestellter des ICR, das ein kommerzielles Interesse an Abirateron hat.
S. Gillessen:
Advisory Boards Bayer, CellSearch, Curevac, Janssen Cilag, Millenium, Astellas, ProteomediX, Sanofi Aventis.
A. Templeton:
Advisory Board Janssen Cilag; Honorare Astellas, Janssen Cilag.

tierten radiologischen Progression) und ein Trend für ein verlängertes Gesamtüberleben [3]. Nebenwirkungen von Abirateron sind erklärbar durch einen sekundären Mineralokortikoid-Exzess (Feedback-Mechanismus als Reaktion auf die CYP17-Inhibition): Hypertonie (22% Abirateron und Prednison vs. 13% Prednison und Placebo), Hypokaliämie (17% vs. 13%), Flüssigkeitsretention oder Ödeme (28% vs. 24%). Zusätzlich sind kardiale Ereignisse (19% vs. 16%) und Anstieg der Transaminasen (12% vs. 5%) beschrieben.

In frühen klinischen Studien wurde Abirateron als Monotherapie verabreicht; es konnte gezeigt werden, dass die Zugabe von Prednison (zweimal täglich 5 mg) das sekundäre Mineralokortikoid-Exzess-Syndrom mehrheitlich verhindern kann. Prednison gehört deshalb zur Standardtherapie. Kommt es unter Therapie mit Abirateron dennoch zu Flüssigkeitsretention, kann in Ausnahmefällen der Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist Eplere-none (Inspra®) eingesetzt werden. Präklinische Daten

und Fallberichte zeigen, dass Spironolacton (z.B. Aldactone®) zur Aktivierung des Androgenrezeptors und damit Stimulierung des Prostatakarzinoms führen kann. Spironolacton sollte deshalb nicht zur Behandlung einer Flüssigkeitsretention unter Abirateron eingesetzt werden. Aufgrund des Risikos einer Verstärkung der Hypokaliämie sollten auch Schleifendiuretika nach Möglichkeit vermieden werden. Zurzeit ist Abirateron in Kombination mit Prednison in der Schweiz nach Versagen von Docetaxel zugelassen; für Docetaxel-naive Patienten ist Abirateron bisher in den USA und der EU zugelassen.

Enzalutamid

Ein weiterer neuer, in den USA und der EU bereits zugelassener Wirkstoff ist Enzalutamid (Xtandi®), ein 2.-Generation-Antiandrogen (etwa fünffach potenter als Bicalutamid, Casodex®), das zusätzlich den Transport des Androgenrezeptors in den Zellkern und dessen Bindung an die DNA hemmt. Bei Docetaxel-vorbehandelten und

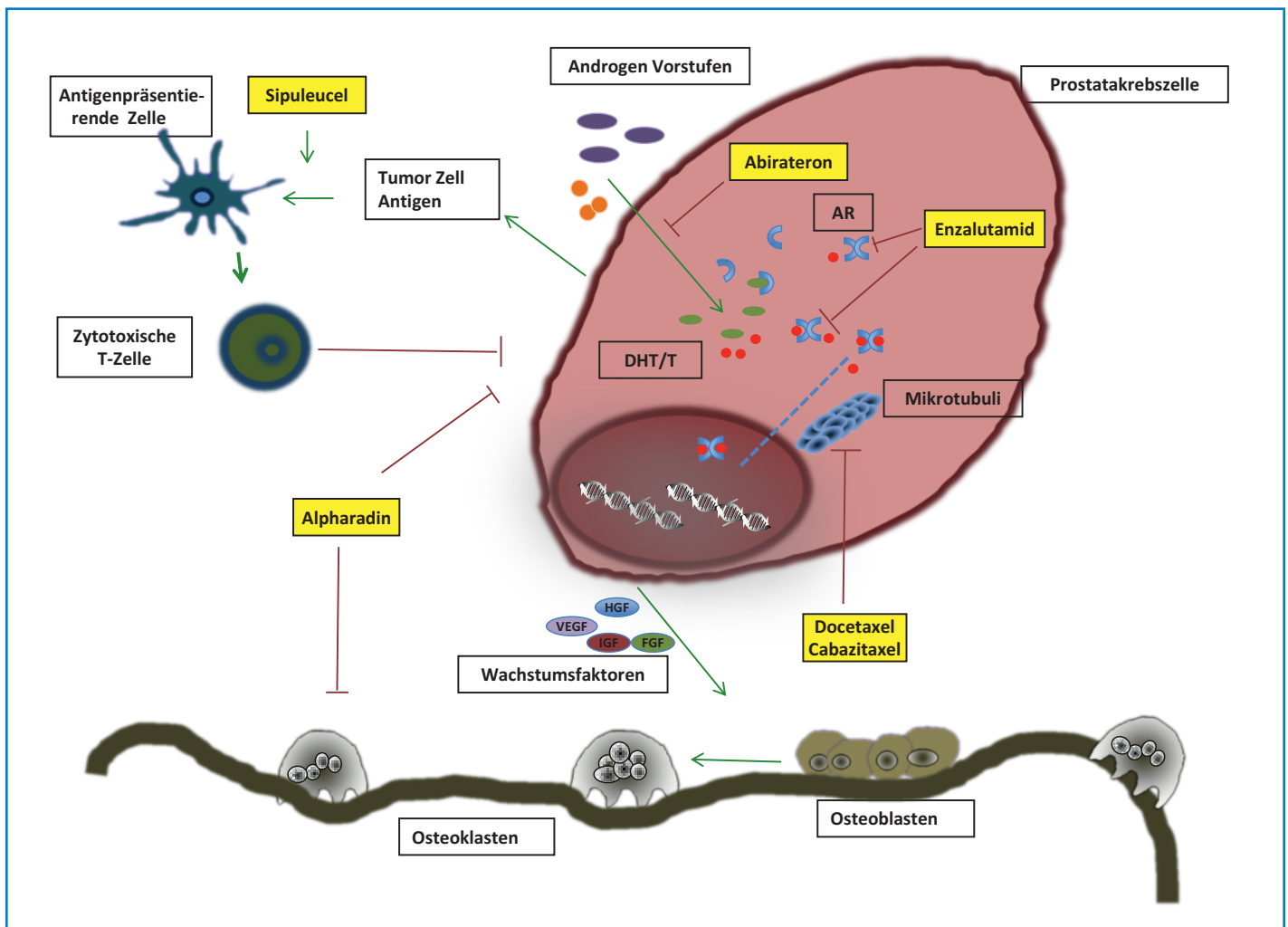


Abbildung 1

Übersicht über die aktuellen Therapiemöglichkeiten beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom.

Abirateron: CYP17-Inhibitor

Enzalutamid: Antiandrogen, Blockade des AR-Transports in den Zellkern, Blockade der Interaktion des aktivierten AR mit der DNA im Zellkern

Docetaxel und Cabazitaxel: Hemmung der Polymerisation von Tubulin zu Mikrotubuli und der Depolymerisation, potentiell auch Hemmung des Transports des aktivierten Androgenrezeptors in den Zellkern

AlphaRadon: α -Strahler, Radioisotop

Prostvac, Sipuleucel-T: Immuntherapie

DHT = Dihydrotestosteron, T = Testosteron, AR = Androgenrezeptor

Tabelle 1

Übersicht über neue Therapien beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom.

| Wirkstoff und Wirkmechanismus [Referenz] | Patienten-Population und Intervention | Medianes Gesamtüberleben, PSA-Abfall $\geq 50\%$ | Limitatio und Preis für die Substanz für 12 Wochen gemäss Spezialitätenliste (Publikumspreis), gemäss www.bag.admin.ch |
|--|--|---|--|
| Abirateron (Zytiga®), CYP17-Inhibitor [2, 3] | n = 1196, nach Vorbehandlung mit Docetaxel; Abirateron + Prednison vs. Placebo + Prednison | 15,8 vs. 11,2 Monate (HR 0,74, 95% CI 0,64–0,86, p <0,001) 38% vs. 10% | Bei Progredienz nach Docetaxel-Behandlung. Preis für 12 Wochen: CHF 20520 |
| | n = 1088, asymptomatisch oder minimal symptomatisch, Chemotherapie-naiv; Abirateron + Prednison vs. Placebo + Prednison | 35,3 vs. 30,1 Monate (HR 0,75, 95% CI 0,61–0,94, p = 0,01) 62% vs. 24% | In der Schweiz nicht zugelassen |
| Enzalutamid, Antiandrogen der 2. Generation [4] | n = 1199, nach Vorbehandlung mit Docetaxel; Enzalutamid vs. Placebo | 18,4 vs. 13,6 Monate (HR 0,63, 95% CI 0,53–0,75, p <0,001) 54% vs. 2% | In der Schweiz nicht zugelassen; US-Preis für 12 Wochen: 22350 US-Dollar |
| Docetaxel (Taxotere® oder Generika), Taxan-Chemotherapie [1] | n = 1006, kastrationsresistentes Prostatakarzinom; Docetaxel alle 3 Wochen (vs. Docetaxel wöchentlich) vs. Mitoxantron (jeweils mit Prednison) | 19,2 vs. 16,3 Monate (HR 0,76, 95% CI 0,62–0,94, p <0,001) 45% vs. 32% | Fortgeschrittenes Prostatakarzinom nach Versagen von Androgen-deprivation; Kosten für 12 Wochen (4 Applikationen): CHF 3577 |
| Cabazitaxel (Jevtana®), Taxan-Chemotherapie [5] | n = 755, nach Vorbehandlung mit Docetaxel; Cabazitaxel + Prednison vs. Mitoxantron + Prednison | 15,1 vs. 12,7 Monate (HR 0,70, 95% CI 0,59–0,83, p <0,001) 39% vs. 18% | Bei Progredienz innerhalb von 6 Monaten oder Nichtansprechen auf Docetaxel-Behandlung, Preis für 12 Wochen (4 Applikationen): CHF 22163 |
| Alpharadin (Radium-223), Alphastrahler, Radionuklid | n = 922, nach Vorbehandlung mit Docetaxel oder nicht fit genug für Chemotherapie; Radium-223 vs. Placebo | 14,9 vs. 11,3 Monate (HR 0,70, 95% CI 0,55–0,86, p <0,001) | In der Schweiz nicht zugelassen, Kosten bisher nicht bekannt |

Abirateron-naiven Patienten führte Enzalutamid zu einer medianen Verlängerung des Gesamtüberlebens von 4,8 Monaten und einer Verbesserung der Lebensqualität bei 25% der Patienten (43% Enzalutamid vs. 18% Placebo). Im Gegensatz zu Abirateron wird Enzalutamid ohne konkomitierende Steroide verabreicht. Die Verträglichkeit von Enzalutamid ist ebenfalls gut mit mehr Hitze-wallungen (20% vs. 10%), Kopfschmerzen (12% vs. 6%), Fatigue (34% vs. 29%), muskuloskelettalen Schmerzen (14% vs. 10%) und kardialen Ereignissen (6% vs. 8%) im Vergleich zur Placebogruppe [4]. Enzalutamid geht mit einem erhöhten Risiko für zerebrale Krampfanfälle einher (0,6% vs. 0%). In der Phase-III-Studie traten bei fünf Patienten Krampfanfälle auf, bei verschiedenen Patienten lagen jedoch prädisponierende Faktoren wie zerebrale Metastasierung oder Alkoholexzess vor. Es wird deshalb empfohlen, bei Patienten mit einer Vorgeschichte von zerebralen Krampfanfällen, zerebralem oder meningeaem Tumorbefall, zerebrovaskulären Ereignissen oder unerklärbarem Bewusstseinsverlust Enzalutamid nicht einzusetzen.

Trotz mehrheitlich guter Toleranz von Abirateron und Enzalutamid müssen die Patienten regelmässig kontrolliert werden, um Toxizität und Krankheitsprogression frühzeitig zu erfassen. Es wird empfohlen, bei Patienten mit PSA-Anstieg ohne symptomatische Verschlechterung oder radiologisch dokumentierter Progression die Therapie unter regelmässiger Überwachung weiterzuführen.

Radium-223

Der seit langem etablierte Ansatz, Radioisotope wie Samarium oder Strontium zur Behandlung von Metastasen-

bedingten Knochenschmerzen zu verwenden, wurde durch den Einsatz von Radium-223 (Alpharadin) revolutioniert. Radium-223 ist ein Alphastrahler aus derselben Elementengruppe wie Calcium und wird in Knochen eingelagert, vorzugsweise in Bereichen mit erhöhtem Knochenumsatz, wie dies bei Knochenmetastasen der Fall ist. Wegen der kurzen Reichweite von Alphapartikeln hat Radium-223 eine geringere Wirkung auf das Knochenmark als Betastrahler wie Samarium und Strontium. Eine Phase-III-Studie bei Patienten mit Knochenmetastasen, die mit Docetaxel vorbehandelt waren (60%) oder als nicht fit genug für eine Chemotherapie eingestuft wurden (40%), führte die sechsmalige Verabreichung (alle 4 Wochen) zu einer signifikanten Abnahme von Knochenschmerzen, einer medianen Verlängerung des Gesamtüberlebens um 3,6 Monate und einer Verzögerung des Auftretens skelettaler Ereignisse. Diarrhoe (22% vs. 13%), Nausea (34% vs. 32%) und Erbrechen (17% vs. 13%) waren die häufigsten Nebenwirkungen. Hämatologisch wurde Alpharadin sehr gut toleriert mit tiefen Raten an schwerer Neutropenie (4% vs. 1%) und Thrombopenie (8% vs. 6%). Alpharadin ist zurzeit in gewissen Schweizer Zentren im Rahmen eines erweiterten Zulassungsprogramms erhältlich.

Cabazitaxel

Nachdem 1996 für Mitoxantron eine Verbesserung der Lebensqualität gezeigt und 2004 Docetaxel in die Behandlung des Prostatakarzinoms eingeführt wurde, konnte erst 2010 mit Cabazitaxel (Jevtana®) eine neue Chemotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms etabliert werden. Im Vergleich zu Mitoxantron führte dieses neue Taxan in Kombination

mit Prednison bei Patienten nach Versagen von Docetaxel zu einer medianen Verlängerung des Gesamtüberlebens von 2,4 Monaten [5]. Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben. Speziell erwähnenswerte Therapienebenwirkungen umfassen Diarrhoe (47% vs. 39%), Neutropenie (94% vs. 88%) und Fieber bei Neutropenie (8% vs. 1%). Die Erfahrung zeigt, dass durch vorsichtiges Management mit guter Patienteninstruktion und prophylaktischer Abgabe eines Antidiarrhoikums wie Loperamid diese Therapie meist gut toleriert wird. Für Mitoxantron wurde nie ein Gesamtüberlebensvorteil bei der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom nachgewiesen; Mitoxantron wurde wegen des positiven Effekts auf die Lebensqualität zugelassen.

Sipuleucel-T

Mit Vorsicht zu interpretieren sind die Resultate zu Sipuleucel-T (Provenge®), der ersten Immuntherapie, die von der amerikanischen Behörde FDA zur Behandlung des Prostatakarzinoms zugelassen wurde. Sipuleucel-T besteht aus aktivierten antigenpräsentierenden Zellen aus autologen peripheren mononukleären Zellen, welche *ex vivo* mit einem rekombinanten Protein stimuliert wurden (Prostata-spezifische saure Phosphatase [PAP] fusioniert mit GM-CSF). Sipuleucel-T wird als Infusion dreimal im Abstand von zwei Wochen verabreicht. In die Zulassungsstudie wurden Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom eingeschlossen. Die Autoren berichteten für die stark selektionierte Patientenpopulation über eine Verlängerung des Gesamtüberlebens von 4,1 Monaten (25,8 Monate für Sipuleucel-T vs. 21,7 Monate für Placebo). Aus zunächst nicht vorliegenden Unterlagen scheint aber hervorzugehen, dass nicht alle Daten wie im Studienprotokoll geplant analysiert wurden und dass eine erstaunlich hohe Mortalität bei älteren Männern im Placebo-Arm beobachtet wurde (bei welchen ebenfalls intensive Leukapheresen durchgeführt wurden). Kritisch zu werten ist ferner die Tatsache, dass sich in der Sipuleucel-T-Gruppe kein messbares Tumoransprechen zeigte (PSA-Abfall oder entsprechende Bildgebung) und sich das progressionsfreie Überleben in den Behandlungsarmen nicht unterschied. Diese teure Behandlung (aktuell 93 000 US-Dollar für drei intravenöse Applikationen) ist weder in der Schweiz noch der EU zugelassen.

Denosumab

Seit 2004 kommt insbesondere Zoledronat (Zometa® oder Generikum) beim Prostatakarzinom mit Knochenmetastasen zum Einsatz, um skelettale Ereignisse wie pathologische Frakturen, Operation oder Bestrahlung von Knochenmetastasen sowie Myelokompression zu verhindern. Durch einige der erwähnten neuen Medikamente kann auch eine Reduktion der skelettalen Ereignisse erreicht werden: Unter Abirateron (post-Docetaxel) betrug die Zeit, bis zu der 25% der Patienten ein skelettale Ereignis hatten, 9,9 Monate (vs. 4,9 Monate in der Placebogruppe). Die Zeit bis zum Auftreten eines ersten skelettalen Ereignisses unter Alpharadin betrug 13,6 Monate (vs. 8,4 Monate in der Placebogruppe). Kürzlich wurde gezeigt, dass der gegen RANK-Liganden gerichtete Antikörper Denosumab (Xgeva®) verglichen

mit Zoledronat in der Lage ist, das Auftreten skelettaler Ereignisse zu verzögern, wobei die mediane Zeit bis zum Auftreten eines der definierenden Ereignisse 3,6 Monate länger war als mit Zoledronat (20,7 vs. 17,1 Monate). Eine Myelokompression war im Beobachtungszeitraum seltener (3,8% vs. 2,7%), die progressionsfreie Zeit und das Gesamtüberleben waren gleich wie mit Zoledronat. Denosumab wird subkutan verabreicht und muss im Gegensatz zu Zoledronat nicht an die aktuelle Nierenfunktion angepasst werden. Denosumab ist in der Regel gut verträglich, Kieferosteonekrosen (2,3%) und fatale Hypokalzämien (selten) sind die schwerwiegendsten Nebenwirkungen. Ob von Zoledronat oder Denosumab ein zusätzlicher Nutzen in der Ära der neuen Medikamente gegen das Prostatakarzinom erwartet werden kann, ist bisher nicht bekannt.

Ausblick

Die neuen Therapiemöglichkeiten bringen neue Herausforderungen in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom mit sich, insbesondere in den Bereichen Evaluation des Therapieansprechens, prädiktive Biomarker und in der rationalen sequentiellen Anwendung.

Möglicherweise können neue bildgebende Verfahren wie zum Beispiel die multiparametrische Ganzkörper-Magnetresonanztomographie (MRT) mit Diffusionskomponente, wie sie bereits beim lokalisierten Prostatakarzinom teilweise angewendet wird, die Limitationen der Knochenszintigraphie und der Computertomographie überwinden. Die Beurteilung des Ansprechens auf eine Therapie kann bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom erschwert sein durch die Tatsache, dass die Mehrheit der Patienten zwar Knochen-, aber keine objektiv messbaren Metastasen (Lymphknoten oder viszerale Metastasen) aufweist. Das Auftreten neuer Läsionen in der Knochenszintigraphie vor allem in den ersten drei Monaten nach Beginn einer neuen Therapie kann mit Knochenszintigraphie und Computertomographie nicht von Sklerose im Sinne eines Therapieansprechens unterschieden werden.

Als Biomarker am weitesten fortgeschritten ist die Erfassung von zirkulierenden Tumorzellen (*circulating tumour cells*, CTC) im Blut von Prostatakrebs-Patienten. So korreliert zum Beispiel die Anzahl von CTC im Blut von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom vor dem Start einer Chemotherapie mit Docetaxel mit dem Gesamtüberleben; eine sogenannte Konversion, das heisst ein Abfall der CTC unter einer neuen Therapie von CTC ≥ 5 pro 7,5 ml Blut zu < 5 pro 7,5 ml Blut, ist mit einer etwas besseren Prognose assoziiert. Entsprechend wird in mehreren grossen Phase-III-Studien die Wertigkeit von CTC als Surrogat-Endpunkt für das Gesamtüberleben untersucht.

Daten zur sequentiellen Verwendung der verschiedenen Therapien beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom lassen vermuten, dass möglicherweise gemeinsame Resistenzmechanismen die Ansprechwahrscheinlichkeit auf weitere Therapien reduzieren. Retrospektive Daten zeigen zum Beispiel eine verminderte therapeutische

Aktivität für Docetaxel nach Abirateron-Vorbehandlung oder für Abirateron bei Patienten mit vorgängiger Enzalutamid-Therapie.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass insbesondere mit den neueren endokrinen Therapien in kurzer Zeit relevante Durchbrüche bei der Behandlung des kastrationsresistenten metastasierten Prostatakarzinoms zu verzeichnen waren. Es erscheint wünschenswert, dass alle Patienten spätestens zum Zeitpunkt der Kastrationsresistenz (steigendes PSA trotz Androgen-deprivation) über die zur Verfügung stehenden Optionen beraten werden. Dies erscheint insbesondere wichtig, da die neuen Therapien gut toleriert werden (Abirateron, Enzalutamid, Alpharadin) und neben einer Verlängerung des Gesamtüberlebens auch zu einer Verbesserung der Lebensqualität beitragen können.

Die Entwicklung von anderen neuen Therapien geht weiter, und verschiedene vielversprechende Substanzen werden zurzeit in Phase-III-Studien geprüft, so zum Beispiel Cabozantinib (cMET/VEGFR-Inhibitor), Orteronel (TAK-700, CYP17-Inhibitor), Galeteron (TOK-001, CYP17-Inhibitor und zugleich potentes Antiandrogen), Ipilimumab (Yervoy®, ein monoklonaler anti-CTLA4-Antikörper) oder Prostavac (eine therapeutische Vakzine). Herausforderungen für die Zukunft in der Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms sind die optimale Patienten-Selektion, die sequentielle Verabreichung der neuen Therapien, Kombinationen neuer Medikamente und nicht zuletzt die Finanzierung der immer höheren Kosten.

Danksagung

Die Autoren bedanken sich sehr herzlich bei Nadia Kherbèche, Hausärztin in Gossau, für die kritische Durchsicht des Manuskripts und ihre wertvollen Anregungen. A. Omlin und A. Templeton bedanken sich zudem bei der Krebsliga Schweiz bzw. Krebsforschung Schweiz für die finanzielle Unterstützung des Auslandsaufenthalts. Wir danken Johann de Bono und Ruth Riisnaes vom Royal Marsden und ICR für die Bereitstellung des histologischen Bildmaterials und Carmel Pezaro für die Mitarbeit an der Abbildung.

Korrespondenz:

Dr. med. Aurelius Omlin
The Royal Marsden NHS Foundation Trust and
The Institute of Cancer Research
Downs Road
UK-SM2 5PT Sutton
aurelius.omlin@kssg.ch

Ausgewählte Literatur

- 1 Tannock I F, de Wit R, Berry W R, Horti J, Pluzanska A, Chi K N, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:1502–12.
- 2 de Bono J S, Logothetis C J, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364:1995–2005.
- 3 Ryan C J, Smith M R, de Bono J S, Molina A, Logothetis C J, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013;368:138–48.
- 4 Scher H I, Fizazi K, Saad F, Taplin M E, Sternberg C N, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367:1187–97.
- 5 de Bono J S, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J P, Kocak I, 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.

Weiterführende Literatur ist bei den Autoren erhältlich.