

Autor: Amsberg, Gunhild v./ Bokemeyer, Carsten/ Steuber, Thomas **Jahrgang:** 112
Seite: 8 **Nummer:** 20
Quellrubrik: Supplement: Perspektiven der Onkologie

Kastrationsresistentes fortgeschrittenes Prostatakarzinom: Viele innovative Substanzen

Bis vor wenigen Jahren war die Kombination aus Chemotherapie plus Steroid die einzige lebensverlängernde Therapie. Das hat sich geändert. Medikamente mit unterschiedlichen Zielstrukturen, vom Androgenrezeptor bis zu Osteoklasten, sind wirksam - und Immuntherapien.

Für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) stand bis vor wenigen Jahren nur Docetaxel als lebensverlängernde Therapie zur Verfügung. Die neuen Wirkstoffe Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel, Sipuleucel T und Radium223 bieten diesen Patienten neue Möglichkeiten mit unterschiedlichen therapeutischen Ansatzpunkten. Zur besten Sequenz der Medikamente gibt es bislang nur wenige Erkenntnisse. Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Obwohl die Mortalität stetig abnimmt, sterben in Deutschland immer noch jährlich circa 13 000 Männer an dieser Erkrankung (1). Im fortgeschrittenen Stadium war bislang die Androgenablation mit GnRH-Analoga die Erstlinientherapie der Wahl. Für diese hormonaive Situation deutet sich nun ein Paradigmenwechsel an, da insbesondere Patienten mit hoher Tumorlast von einem frühzeitigen zusätzlichen Einsatz von Docetaxel zu profitieren scheinen (CHAARTED-Studie) (2).

Die Androgenablation führt durch Unterdrücken der gonadalen Testosteronsynthese zu einem Absenken des Serum-Testosteronspiegels bis auf Kastrationsniveau (3). Trotz der anfänglich meist guten Wirkung, kommt es nach durchschnittlich 1,5 bis 2,5 Jahren zu einem Progress der Tumorerkrankung. Steigt der PSA-Wert unter Kastrationsbedingungen an (drei aufeinanderfolgende ansteigende Werte und Zunahme > 25 Prozent) oder tritt ein

bildmorphologischer Progress auf, spricht man von einer Kastrationsresistenz. Dennoch sollte auch in dieser Situation die Androgendeprivationsbehandlung beibehalten werden.

In der Kastrationsresistenz war bis vor wenigen Jahren eine Chemotherapie mit Docetaxel in Kombination mit Prednison die einzige lebensverlängernde Behandlungsoption. Nun zeigt sich jedoch, dass trotz Kastrationsresistenz der Androgenrezeptor (AR) infolge unterschiedlicher Mechanismen, wie Rezeptormutation oder -amplifikation sowie ligandenunabhängige Modifikationen, eine treibende Kraft für das Tumorwachstum bleibt (4, 5).

Auf Basis dieser Erkenntnisse wurden Abirateron und Enzalutamid entwickelt. Abirateron hemmt die Cytochrom P450 17 (CYP17)-alpha-Hydroxylase/17,20-Lyase und unterbindet so die Androgenbiosynthese auch außerhalb des Hodens. Die Einnahme des Medikaments erfolgt gemeinsam mit Prednison. Enzalutamid hingegen ist ein oraler AR-Inhibitor der zweiten Generation, der an verschiedenen Schaltstellen des AR-Signaltransduktionsweges angreift. Er hemmt den AR mit hoher Affinität und Potenz und unterbindet die Translokation des AR in den Zellkern. Zudem löst er konformative Veränderungen aus, die einer Rezeptorkomplexbindung mit entsprechenden DNA-Abschnitten entgegenwirken und so die Aktivierung von Zielgenen der Tumorprogression verhindern (6).

Beide Medikamente zeigten in Phase-3-Studien bei Patienten mit mCRPC sowohl vor als auch nach Chemotherapie mit Docetaxel eine signifikante Zunahme des Gesamtüberlebens (7-11) und sind in Deutschland für diese Indikationen verfügbar. Vor Chemotherapie beschränkt sich die Zulassung auf Patienten mit geringer oder fehlender klini-

scher Symptomatik. Aufgrund der unterschiedlichen Studienvoraussetzungen kann Enzalutamid auch bei Patienten mit viszeralen Metastasen eingesetzt werden. Bei Docetaxel-vorbehandelten Patienten war Enzalutamid sogar bei ungünstiger Risikokonstellation, nämlich niedrigem Hämoglobin, schlechtem ECOG-Performance-Status, hoher alkalischer Phosphatase, viszeraler Metastasierung und ausgeprägter Schmerzsymptomatik wirksam (9).

Das semisynthetische Taxan Cabazitaxel hat eine geringe Affinität zu dem Chemotherapieresistenz-vermittelnden p-Glycoprotein und wirkt daher auch, wenn Docetaxel versagt (12). In der TROPIC-Studie führte Cabazitaxel nach Docetaxel-Versagen im Vergleich mit Mitoxantron zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens, einem besseren PSA- und Tumoransprechen sowie einer verbesserten Schmerzkontrolle (13).

Eine ernste Komplikation von Cabazitaxel ist die febrile Neutropenie. Bei Risikopatienten sollte daher frühzeitig G-CSF gegeben werden. Eine Senkung der Myelotoxizität durch Dosisreduktion wird derzeit im Rahmen von Studien untersucht.

Erste individuelle Immuntherapie bei metastasiertem Karzinom

Sipuleucel T ist eine individuelle Immuntherapie, bei der jeweils patienteneigene mononukleäre Zellen über eine Leukapherese gewonnen und mit einem Fusionsprotein aus prostataspezifischer saurer Phosphatase und GM-CSF inkubiert werden. Nach der Reinfusion stimulieren diese antigenpräsentierenden Zellen spezifische T-Zellen, die dann ihrerseits gezielt das Tumorgewebe angreifen. Sipuleucel T zeigte in zwei Phase-3-Studien ein verbessertes Gesamtüberleben im Vergleich zur Placebogruppe (14, 15). Dagegen war der

Einfluss auf den PSA-Progress oder das progressionsfreie Überleben nicht signifikant.

Sipuleucel T ist in Europa seit 2013 zur Therapie von Patienten mit asymptomatischem oder wenig symptomatischem mCRCP zugelassen, bei denen eine Chemotherapie noch nicht indiziert ist. Skelettale Ereignisse wie Schmerzen, Hyperkalzämie, pathologische Fraktur oder Rückenmarkskompression können den Krankheitsverlauf von Patienten mit mCRCP komplizieren. Bei Patienten mit ausschließlich ossärer Metastasierung steht mit Radium223-Dichlorid ein Alphastrahler zur Verfügung, der gezielt in Knochen eingebaut wird und dort durch Freisetzen dicht ionisierender Strahlung einen hohen lokalen Effekt am Tumorgewebe hat. Das gesunde Gewebe wird aufgrund der geringen Eindringtiefe der Alphastrahlen von zwei bis zehn Zelldurchmessern weitgehend geschont. Daher tritt eine schwere Myelosuppression auch nur selten auf. In einer internationalen Studie (ALSYMPCA) wurde bei Patienten mit einem mCRPC und symptomatischen Knochenmetastasen Radium223 kombiniert mit "best supportive care" verglichen mit alleiniger "best supportive care". Erwartungsgemäß verzögerte Radium223 das Auftreten skelettaler Ereignisse und führte zu einer besseren Schmerzkontrolle. Bemerkenswert ist, dass mit Radium223 auch eine signifikante mediane Überlebensverlängerung von 3,6 Monaten erzielt wurde (16).

Optimale Sequenz der neuen Medikamente noch nicht gefunden

Zur Behandlung des mCRPC stehen in Deutschland Docetaxel, Cabazitaxel, Abirateron, Enzalutamid, Sipuleucel T und Radium223 zur Verfügung. Weitere Wirkstoffe befinden sich in der klinischen und vorklinischen Entwicklung. Die optimale Therapiesequenz wird derzeit untersucht.

Mit Ausnahme des Cabazitaxels sind alle der oben genannten Medikamente bereits in der ersten Behandlungslinie bei Kastrationsresistenz zugelassen. Dies hat dazu geführt, dass im Praxisalltag der Einsatz von Docetaxel zu Beginn der Kastrationsresistenz stetig abgenommen hat (6). Aufgrund der überzeugenden Ergebnisse der CHARTED-Studie muss allerdings davon ausgegangen werden, dass Docetaxel in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie bei Patienten mit hoher Tumorlast (viszerale Metastasen und/oder mehr als vier Knochenmetastasen) zunehmend in

der hormonnaiven Situation zum Einsatz kommen wird (2).

Bei neu aufgetretener Kastrationsresistenz kann Abirateron oder Enzalutamid bei fehlender oder geringer klinischer Symptomatik angewandt werden. Von Vorteil ist das günstige Nebenwirkungsprofil der beiden Medikamente. Bei stärkeren Schmerzen und/oder hoher Tumorlast sollte allerdings weiterhin Docetaxel das Medikament der Wahl bleiben.

In der nächsten Behandlungslinie stehen alle zuvor nicht applizierten Substanzen zur Verfügung. Nach Docetaxel-Versagen wurde in einer retrospektiven Untersuchung ein PSA-Rückgang (> 50 Prozent) bei 37 Prozent der Patienten beobachtet (Abirateron 32 Prozent; Cabazitaxel 47 Prozent; Enzalutamid 37 Prozent), während in der Dritt- und Viertlinienbehandlung ein biochemisches Therapieansprechen nur noch bei 17 Prozent und sechs Prozent der Patienten auftrat (17). Dies bestätigte sich auch in anderen Untersuchungen zu Enzalutamid nach Docetaxel und Abirateron oder Abirateron nach Enzalutamid und Docetaxel (18-20).

Patienten, die bei Kastrationsresistenz als erste Therapie Abirateron erhalten hatten, wiesen ein besseres Ansprechen auf eine Folgetherapie mit Docetaxel als mit Enzalutamid auf (21). Eine Kreuzresistenz zwischen Abirateron und Enzalutamid, beispielsweise vermittelt durch die Androgenrezeptor-Splicevariante 7, ist eine mögliche Ursache (22). Die Sensitivität für eine Taxan-Behandlung wird dagegen durch die Androgenrezeptor-Splicevariante 7 nicht beeinflusst (23). Bemerkenswerterweise profitiert jedoch eine kleine Patientengruppe auch nach Resistenzentwicklung gegen Abirateron oder Enzalutamid deutlich von dem jeweils anderen Medikament (18). Radium223 ist eine attraktive Option für Patienten mit Knochenschmerzen bei ausschließlich ossärer Metastasierung. Cabazitaxel stellt für Chemotherapiegeeignete Patienten eine gute Behandlungsoption nach Docetaxel-Versagen dar.

In nächster Zeit werden Studien die optimale Therapiesequenz für Patienten mit CRPC aufzeigen müssen. Auch die Forschung nach Biomarkern zur Vorhersage der Effektivität der unterschiedlichen Therapien wird von großer Bedeutung sein. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand kann die Entscheidung über die jeweilige Therapiesequenz nur individuell für jeden Patienten unter Berücksich-

tigung der bestehenden Begleiterkrankungen getroffen werden.

DOI: 10.3238/PersOnko.2015.05.15.02
Priv.-Doz. Dr. med. Gunhild v. Amsberg

Klinik für Onkologie, Hämatologie und Knochenmarkstransplantation mit Sektion Pneumologie, Onkologisches Zentrum Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Prof. Dr. med. Thomas Steuber
Martini-Klinik am UKE GmbH, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Klinik für Onkologie, Hämatologie und Knochenmarkstransplantation mit Sektion Pneumologie, Onkologisches Zentrum Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Interessenkonflikt: Frau von Amsberg erhielt Honorare für Beratertätigkeiten und Vorträge von der Firma Astellas. Thomas Steuber erhielt Honorare für Beratertätigkeiten von den Firmen Janssen, Astellas, Sanofi-Aventis und Dendreon, sowie Honorare für Vorträge von den Firmen Janssen und Astellas. Carsten Bokemeyer erhielt Honorare für Beratertätigkeiten von der Firma Sanofi sowie Honorare für Vorträge von den Firmen Sanofi und Astellas.

@ L i t e r a t u r i m
Internet: www.aerzteblatt.de/lit2015

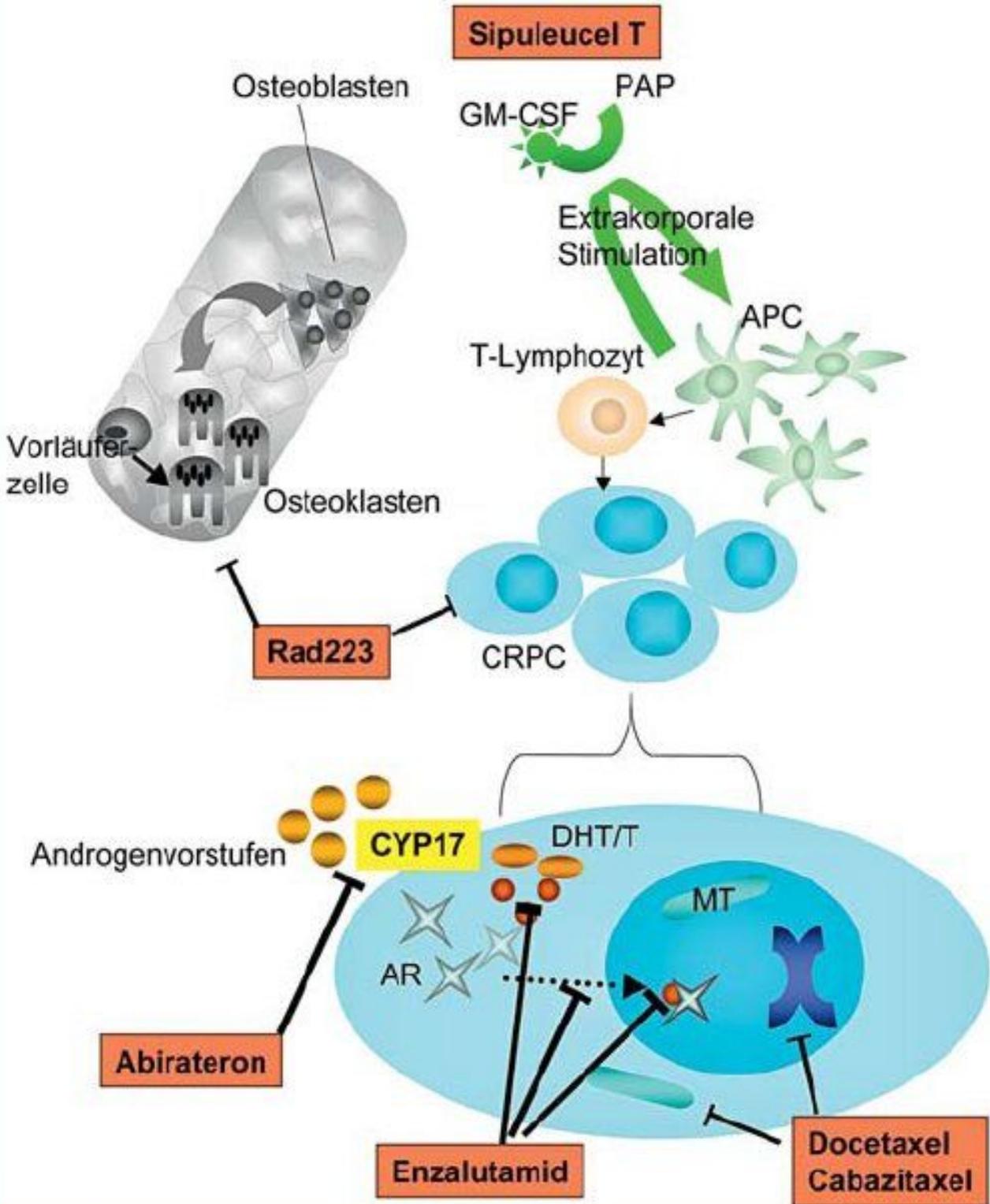
Literatur

1. www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/krebs_in_deutschland_2013.pdf.
2. Sweeney C, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger MA, 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 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA2).
3. Mottet N, et al.: EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. Eur Urol 2011; 59: 572-83 CrossRef MEDLINE
4. Harris WP, et al.: Androgen deprivation therapy: progress in understanding mechanisms of resistance and optimizing androgen depletion. Nat Clin Pract Urol 2009; 6: 76-85 CrossRef CrossRef MEDLINE PubMed Central
5. Mohler JL, et al.: The androgen axis in recurrent prostate cancer. Clin Cancer Res 2004; 10: 440-8 CrossRef MEDLINE
6. Flaig TW, Potluri RC, Ng Y, Todd

- MB, Mehra M: Treatment evolution for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with recent introduction of new oral agents: Retrospective analysis of real world data. *J Clin Oncol* 2014; 32: p. (suppl; abstr e16010).
- 7.de Bono JS, et al.: Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1995-2005 CrossRef MEDLINE PubMed Central
- 8.Ryan CJ, et al.: Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368: 138-48 CrossRef MEDLINE PubMed Central
- 9.Scher HI, et al.: Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1187-97 CrossRef MEDLINE
- 10.Beer TM, et al.: Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371: 424-33 CrossRef MEDLINE PubMed Central
11. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al.: Final overall survival (OS) analysis of COU-AA-302, a randomized phase 3 study of abiraterone acetate (AA) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts) without prior chemotherapy. *ESMO 2014 Abstract 753O*, 2014.
- 12.Mita AC, et al.: Phase I and pharmacokinetic study of XRP6258 (RPR 116258A), a novel taxane, administered as a 1-hour infusion every 3 weeks in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 723-30 CrossRef MEDLINE
- 13.de Bono JS, 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 CrossRef
- 14.Small EJ, et al.: Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3089-94 CrossRef MEDLINE
- 15.Kantoff PW, et al.: Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 411-22 CrossRef MEDLINE
- 16.Parker C, et al.: Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 213-23 CrossRef MEDLINE
- 17.Caffo O, Basso U, Facchini G, Gasparro D, Alesini D, Tucci M, et al.: Activity of subsequent new drugs (NDs) in post-docetaxel (DOC) failure for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts): A multicenter Italian experience. *J Clin Oncol* 32: 5s, 2014 (suppl; abstr 5089).
- 18.Schrader AJ, et al.: Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients progressing after docetaxel and abiraterone. *Eur Urol* 2014; 65: 30-6 CrossRef MEDLINE
- 19.Loriot Y, et al.: Antitumour activity of abiraterone acetate against metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and enzalutamide (MDV3100). *Ann Oncol* 2013; 24: 1807-12 CrossRef MEDLINE
- 20.Noonan KL, et al.: Clinical activity of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after enzalutamide. *Ann Oncol* 2013; 24: 1802-7 CrossRef MEDLINE
- 21.Zhang T, Dhawan MS, Healy P, George DJ, Oldan J, Chin B, Armstrong AJ: Clinical benefit of docetaxel or enzalutamide after progression on first-line abiraterone acetate and prednisone in men with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl; abstr e16031).
- 22.Antonarakis ES, Nakazawa M, Luo J: Resistance to androgen-pathway drugs in prostate cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 2234 MEDLINE
- 23.Antonarakis ES, Lu C, Chen Y, Lubber B, Wang H, Nakazawa M, De Marzo AM, Isaacs WB, et al.: AR splice variant 7 (AR-V7) and response to taxanes in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2015; 33, (suppl 7; abstr 138).
- 24.von Amsberg G, et al.: Current treatment concepts for castration resistant prostate cancer. *Dtsch Med Wochenschr* 2014; 139: 2086-90 MEDLINE
- 25.Fizazi K, et al.: Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 983-92 CrossRef
- 26.Ryan CJ, et al.: 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 CrossRef

GRAFIK

Schematische Darstellung der unterschiedlichen therapeutischen Optionen beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom



Modifiziert nach: Dtsch Med Wochenschr 2014; 139: 2086-90.

Grafik

TABELLE

Phase-3-Studien zu Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel, Sipuleucel T und Radium 223 beim metastasierten kastrationresistenten Prostata-Ca. Aufgrund der unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien wie dem Vorliegen viszeraler Metastasen lassen sich die Ergebnisse nicht direkt vergleichen.

Studientitel	Untersuchte Substanz	Kontrollgruppe	Anwendungszeitpunkt	Medianer Überlebensvorteil im Vergleich zur Kontrollgruppe
COU-AA-301 (25)	Abirateron/Prednison	Placebo + Prednison	nach Docetaxel	4,6 Monate
COU-AA-302 (26)	Abirateron/Prednison	Placebo + Prednison	vor Chemotherapie	4,4 Monate*
AFFIRM (7)	Enzalutamid	Placebo	nach Docetaxel	4,8 Monate
PREVAIL (10)	Enzalutamid	Placebo	vor Chemotherapie	2,2 Monate**
TROPIC (13)	Cabazitaxel/Prednison	Mitoxantron	nach Docetaxel	2,4 Monate
IMPACT (15)	Sipuleucel T	Placebo	vor und nach Chemotherapie***	4,1 Monate
ALSYMPCA (16)	Radium223	Placebo	vor und nach Docetaxel	3,6 Monate

* Entblindung nach Interimsanalyse aufgrund der Überlegenheit von Abirateron/Prednison

** Studienabbruch nach der ersten Interimsanalyse aufgrund der Überlegenheit von Enzalutamid; in der zweiten Interimsanalyse war das durchschnittliche Gesamtüberleben in der Enzalutamid-Gruppe noch nicht erreicht, in der Placebogruppe betrug es 31 Monate.

*** maximal zwei Chemotherapieregime vor Therapieeinleitung

Tabelle

© PMG Presse-Monitor GmbH