

Fortgeschrittenes Prostatakarzinom – eine heterogene Erkrankung

# Chemotherapie bietet massgeschneiderte Therapie für optimalen Therapieoutcome bei mCRPC

Mit der Einführung neuer Wirkstoffe zur Therapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) konnten in den letzten Jahren deutliche Fortschritte in der Behandlung dieser Erkrankung erzielt werden. Die Herausforderung für den behandelnden Arzt besteht heute darin, aus dem Spektrum an therapeutischen Optionen eine für den Patienten individuell massgeschneiderte Therapie zum richtigen Zeitpunkt auszuwählen. Der Chemotherapie kommt dabei nach wie vor eine zentrale Bedeutung bei der mCRPC-Behandlung zu. Die Vorteile für die Patienten sind eine signifikante Verlängerung des Überlebens sowie eine wirksame Schmerzbehandlung bei einem beherrschbaren Sicherheitsprofil (1–5). Daneben spielt auch die Reihenfolge der Behandlungen eine entscheidende Rolle. Über das Therapiemanagement bei mCRPC und ihre Erfahrungen in der Praxis diskutierten Experten im Rahmen eines Symposiums, das im April 2014 in Stockholm<sup>a</sup> stattfand.

Mit der Einführung neuer Wirkstoffe haben sich die therapeutischen Möglichkeiten beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) in den letzten Jahren dramatisch verändert, erklärte Prof. John M. Fitzpatrick, Dublin, im Rahmen des EAU-Symposiums. Mit dem modernen Taxan Jevtana<sup>®</sup> (Cabazitaxel) steht beispielsweise ein Chemotherapeutikum zur Verfügung, das im Rahmen einer Zweitlinientherapie bei mCRPC-Patienten nach vorausgegangener Docetaxel-Therapie wirksam eingesetzt werden kann (1–4). Ausserdem werden als weitere Therapieoptionen die neuen Wirkstoffe Abirateron und Enzalutamid beim mCRPC angewendet.

### Heterogener Krankheitsverlauf kann Wirkung antiandrogenen Therapien hemmen

Der Krankheitsverlauf des Prostatakarzinoms weist eine starke Heterogenität auf (6,7). Aus diesem Grund sprechen die einzelnen Patienten auch uneinheitlich auf eine antiandrogene Behandlung an, erläuterte Prof. Fitzpatrick. Für diese Heterogenität und das damit verbundene unterschiedliche Therapieansprechen existieren folgende Erklärungsmodelle: Zum einen gibt es die adaptive Theorie. Sie geht davon aus, dass die Prostatakrebszellen einem Androgenentzug entgegenwirken, indem sie den Androgenrezeptor (AR) reaktivieren. Dies erfolgt entweder durch die Produktion eigener Androgene oder durch Mutationen im AR-Gen (8–10). Zum anderen

existiert die klonale Theorie, die besagt, dass durch den Androgenentzug ein selektives Wachstum aggressiver Androgenrezeptor-negativer Zellen induziert wird, die aufgrund ihrer besonderen zellulären und molekularen Eigenschaften kastrationsresistent sind (8–10). Dies bedeutet, dass die Wirksamkeit antiandrogenen Behandlungen durch solche Mechanismen mehr oder weniger stark reduziert werden kann. Aus diesem Grund profitieren auch nicht alle Patienten gleichermaßen von einer Hormontherapie.

### Benefits unter Taxanen: Längeres Überleben, weniger Schmerzen und gute Verträglichkeit

Docetaxel ist als Erstlinientherapie bei mCRPC-Patienten sehr gut etabliert. Dies konnte bereits in der TAX327-Studie nachgewiesen werden, in der das Gesamtüberleben um 2,9 Monate im Vergleich zu Mitoxantron verlängert wurde (5, 11). Für die Zweitlinientherapie steht mit Jevtana<sup>®</sup> ein weiteres Taxan zur Verfügung, das bei mCRPC effizient eingesetzt werden kann. Dass mCRPC-Patienten in der Praxis von einer Therapie mit Jevtana<sup>®</sup> auch langfristig profitieren können, belegen die Ergebnisse der Phase-III-Studie TROPIC und deren Update (1–4):

- Unter Jevtana<sup>®</sup> verlängerte sich das Gesamtüberleben signifikant auf 15,1 Monate gegenüber 12,7 Monaten unter Mitoxantron. Dies entspricht einer 28%-igen Reduktion des Mortalitätsrisikos ( $p < 0,0001$ ).

- Dieser Überlebensvorteil bestand auch noch nach 2 Jahren, wie ein Update zeigte (2–4).
- Das Taxan Jevtana<sup>®</sup> erwies sich zudem als analgetisch wirksam. Der täglich gemessene, durchschnittliche Schmerz gemäss PPI<sup>®</sup> war unter Jevtana<sup>®</sup> um 0,138 Punkte niedriger als unter Mitoxantron ( $p = 0,035$ ) (3). Die Anwendung von Jevtana<sup>®</sup> ermöglicht in der Praxis demnach eine mindestens ebenso gute Schmerzkontrolle wie das für seine analgetische Wirksamkeit bekannte Mitoxantron (1, 3, 4).

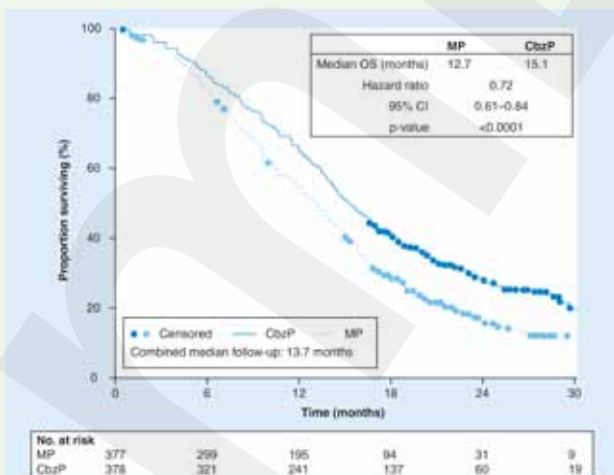
### Therapiewahl basierend auf klinischen Parametern

In der täglichen Praxis steht der behandelnde Arzt vor der Herausforderung, aus den vorhandenen Behandlungsoptionen eine auf die Bedürfnisse des Patienten individuell massgeschneiderte Therapie auszuwählen. Eine wichtige Rolle spielt dabei die Reihenfolge, in der die einzelnen Substanzen eingesetzt werden, betonte Prof. Fitzpatrick. Es existieren derzeit noch keine Biomarker, die die Voraussage erlauben, ob mCRPC-Patienten besser auf eine Chemotherapie mit Taxanen oder eine Hormontherapie ansprechen. Aus diesem Grund muss die Wahl der Behandlung aufgrund der klinischen Symptomatik jedes Patienten getroffen werden. Als Entscheidungsgrundlage dienen dafür die entsprechenden Leitlinien der Fachgesellschaften (12, 13). Demnach ist in der Erstlinie eine Chemotherapie mit Docetaxel bei folgenden Parametern in Betracht zu ziehen:

- bei mCRPC-Patienten mit viszeralen Metastasen oder ausgeprägter Symptomatik, z.B. Schmerzen. Diese Patienten waren in der Studie zur Wirksamkeit von Abirateron bei Chemotherapie-naïven Patienten ausgeschlossen worden.
- bei rascher Krankheitsprogression, z.B. kurzer PSA-Verdopplungszeit;
- bei szintigrafisch nachweislich neu aufgetretenen Knochenläsionen;
- bei einem nur kurzfristigen Ansprechen auf einen vorherigen Androgenentzug (12–14).

Schreitet die Erkrankung unter einer Therapie mit Docetaxel fort, steht für mCRPC-Patienten mit Jevtana<sup>®</sup> eine wirksame Zweitlinien-Chemotherapie zur Verfügung (1–4). Hier gilt: Ein regelmäßiges Monitoring der mCRPC-Patienten ist von zentraler Bedeutung, um rechtzeitig eine Krankheitsprogression erkennen zu können. So kann bei Bedarf das Therapiemanagement geändert werden.

Abirateron und Enzalutamid sind weitere Therapieoptionen für die Behandlung von mCRPC-Patienten. Dabei muss jedoch beachtet werden, dass es Hinweise auf mögliche Kreuzresistenzen beim Einsatz dieser antiandrogen wirkenden Substanzen gibt (15–19). Das heisst: Nach vorangegangener Therapie mit Abirateron sprechen die Patienten weniger gut auf eine nachfolgende Behandlung mit Enzalutamid an (15, 18). Gleiches gilt bei umgekehrter Therapiesequenz (16, 17). Dies wiederum gibt Hinweise darauf, dass mCRPC-Patienten, die vor einer



**Abb. 1:** Gesamtüberleben von mCRPC-Patienten in der TROPIC-Studie. Unter Jevtana<sup>®</sup> überlebten 60 Patienten (27%) zwei Jahre und länger gegenüber 31 (16%) unter der Vergleichstherapie (4).

Docetaxel-Therapie Abirateron erhalten haben, nach der Behandlung mit dem Taxan eine Chemotherapie mit Jevtana® erhalten sollten, anstatt eine Hormontherapie mit Enzalutamid.

**Der Schlüssel zum Erfolg ist ein multidisziplinäres Vorgehen**

Um die Behandlungsstrategie und das Therapiemanagement des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms optimal umsetzen zu können, ist eine enge Zusammenarbeit zwischen Onkologen, Urologen, weiteren Fachärzten und spezialisierten Pflegekräften gemäss den Experten am Symposium ausschlaggebend. Für die moderne Therapie des Prostatakarzinoms ist daher ein multidisziplinärer Ansatz in Betracht zu ziehen, der den Patienten in den Mittelpunkt rückt. Hierzu gehört auch, dass bei jeglichen Anzeichen einer Krankheitsprogression ein Tumorboard zu Rate gezogen werden sollte, damit die beste Behandlungsstrategie für den Patienten festgelegt werden kann. Die aktuellen EAU-Guidelines empfehlen bei mCRPC-Patienten generell ein multidisziplinäres Vorgehen und damit die Vorstellung des Falls in einem Tumorboard (12).

**Literatur:**

- De Bono, J.S., et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 376, 1147–1154 (2010).
- Bahl, A., et al. Cabazitaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Final quality-of-life (QoL) results with safety data from the United Kingdom (UK) Early Access Programme (EAP) (NCT01254279). *Genitourinary Cancers Symposium. General Poster Session A: Prostate Cancer. Abstract 91* (2013).
- Bahl, A., et al. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. *Ann. Oncol.* 24, 2402–2408 (2013).
- Oudard, S. TROPIC: Phase III trial of cabazitaxel for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol* 7, 497–506 (2011).
- Tannock, I.F., et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 351, 1502–1512 (2004).
- Logothetis, C.J., et al. Molecular classification of prostate cancer progression: foundation for marker-driven treatment of prostate cancer. *Cancer Discov* 3, 849–861 (2013).
- Rathkopf, D., Scher, H.I. Androgen receptor antagonists in castration-resistant prostate cancer. *Cancer J* 19, 43–49 (2013).
- Tombal, B. Castration-resistant Prostate Cancer: Adaptation or Clonal Selection? Insight from the EORTC 30891 Trial. *Eur. Urol. pii: S0302-2838(13)01311-0* (2013). [Epub ahead of print]
- Berthold, D.R., et al. What is the pathophysiology of a hormone-resistant prostate tumour? *Eur. J. Cancer* 47 Suppl 3, S179–188 (2011).
- Zong, Y., Goldstein, A.S. Adaptation or selection mechanisms of castration-resistant prostate cancer. *Nat Rev Urol* 10, 90–98 (2013).
- Berthold, D.R., et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 26, 242–245 (2008).
- Heidenreich, A., et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur. Urol.* 65, 467–479 (2014).
- Mohler, J.L., et al. Prostate cancer, version 1.2014. *J Natl Compr Canc Netw* 11, 1471–1479 (2013).
- Fitzpatrick, J.M., et al. Optimal management of metastatic castration-resistant prostate cancer: Highlights from a European Expert Consensus Panel. *Eur J Cancer.* 50(9):1617–1627 (2014).
- Bianchini, D., et al. Antitumour activity of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) pretreated with docetaxel and abiraterone. *Eur. J. Cancer* 50, 78–84 (2014).
- Loriot, Y., et al. Antitumour activity of abiraterone acetate against metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and enzalutamide (MDV3100). *Ann. Oncol.* 24, 1807–1812 (2013).
- Noonan, K.L., et al. Clinical activity of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after enzalutamide. *Ann. Oncol.* 24, 1802–1807 (2013).
- Schrader, A.J., et al. Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients progressing after docetaxel and abiraterone. *Eur. Urol.* 65, 30–36 (2014).
- Fitzpatrick, J.M., De Wit, R. Taxane mechanisms of action: potential implications for treatment sequencing in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur. Urol.* 65: 1198–204 (2014).

<sup>a</sup> Congress of European Association of Urology (EAU), Stockholm, Sweden; sanofi-sponsored Satellite Symposium "Understanding the heterogeneity of mCRPC to optimize survival", 11 April 2014; faculty: J.M. Fitzpatrick, Dublin, G. Ahlgren, Malmö, R. de Wit, Rotterdam, Z. Malik, Liverpool.  
<sup>b</sup> PPI: Pain Performance Index

**Kontakt:** sanofi-aventis (schweiz) ag, Route de Montfleury 3, 1214 Vernier

Die Marktzulassung von Jevtana® erfolgte in der Schweiz durch die Swissmedic im April 2011, in der EU durch die Europäische Kommission im März 2011 und in den USA durch die FDA im Juni 2010.



Interview mit Prof. John Fitzpatrick, Dublin

«Chemotherapie ist ein essenzieller Baustein im Therapie-Management des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms»

John M. Fitzpatrick, Urologist, Professor of Surgery in the Mater Misericordiae Hospital and University College Dublin, Head of Research at the Irish Cancer Society, Dublin, Ireland

**? Erläutern Sie die Heterogenität der Erkrankung mCRPC und wie dieses Wissen für die richtige Therapiewahl genutzt werden kann.**

*Prof. Fitzpatrick:* Die Heterogenität von mCRPC kann – basierend auf dem Androgen-Rezeptor – nach zwei unterschiedlichen Theorien erklärt werden (8–10): Nach der Adaptortheorie reagieren die Prostatakrebszellen auf einen Androgenentzug, indem sie den Androgenrezeptor reaktivieren. Dies erfolgt dadurch, dass entweder die Prostatakrebszellen selbst eigene Androgene produzieren oder Mutationen am Androgenrezeptorgen vorliegen, so dass weniger oder kein Ligand mehr benötigt wird, um den Androgenrezeptor zu aktivieren. Die Klontheorie besagt, dass aufgrund eines Androgenentzugs ein selektives Wachstum aggressiver Klone von kastrationsresistenten Prostatakrebszellen induziert wird. Diese Klone zeigen besondere zelluläre und molekulare Eigenschaften, welche die parentalen androgen-abhängigen Krebszellen nicht aufweisen. Es entstehen somit separate Klone, deren Zellen Androgenrezeptor-negativ sind.

Wegen dieser Heterogenität sprechen nicht alle Patienten auf die unterschiedlichen Therapien gleich gut an. Dies gilt auch für die modernen antiandrogen wirkenden Therapien Abirateron und Enzalutamid, die im Prä- und Post-Docetaxel-Setting eingesetzt werden können. Hinzu kommt, dass durch die Heterogenität der Erkrankung die Dauer des Ansprechens unterschiedlich bzw. begrenzt ist. Da das Prostatakarzinom ein chemosensitiver Tumor ist, gelten die Chemotherapien mit Taxanen nach wie vor als essenzielle Bausteine im Therapiemanagement der fortgeschrittenen Erkrankung.

**? Welche Parameter helfen bei der Entscheidung, ob besser ein Taxan oder eine antiandrogene Behandlung bei der Erstlinientherapie zum Einsatz kommen sollte?**

Für Biomarker, die zwischen Androgen-resistenten und -sensitiven mCRPC-Patienten differenzieren lassen, ist es heute noch zu früh. Die Therapieentscheidungen werden momentan aufgrund der klinischen Symptome und der Indikationen für die verschiedenen Behandlungen gefällt, die auf klinischen Studien und retrospektiven Analysen basieren. Auch die aktuellen EAU- und NCCN-Guidelines werden herangezogen, um die bestmögliche Therapie zu wählen. Beispielsweise sollten symptomatische mCRPC-Patienten mit Knochenschmerzen, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust eine Chemotherapie als Erstlinienbehandlung erhalten. Ausserdem sollten Docetaxel-refraktäre mCRPC-Patienten zunächst vorzugsweise mit Cabazitaxel und nicht mit einer antihormonellen Therapie behandelt werden. Bei mCRPC-Patienten mit viszeralen Metastasen ist Cabazitaxel wirksam und sollte deshalb als erste Therapie nach vorgängiger Docetaxel-Therapie in Betracht gezogen werden (19). Für die Vorhersage der weiteren Krankheitsentwicklung wird meist der PSA-Verlauf herangezogen.

**? Berichten zufolge gibt es eine Kreuzresistenz unter den antiandrogen wirkenden Therapien – was heisst das für die klinische Praxis?**

Eine solche Kreuzresistenz wurde bisher anhand von kleinen, retrospektiven klinischen Studien gezeigt (15–19). Bekamen die mCRPC-Patienten vor einer Abirateronbehandlung Enzalutamid, so war das Ansprechen auf Abirateron schlechter

als ohne eine vorherige Enzalutamidtherapie. Auch der umgekehrte Effekt, d.h. ein geringeres Therapieansprechen auf Enzalutamid nach vorheriger Behandlung mit Abirateron, konnte beobachtet werden. Der Einfluss auf die klinische Praxis kann derzeit noch nicht beurteilt werden. Hierzu sind grössere klinische Studien notwendig, um diese Ergebnisse zu verifizieren (19).

**? Wie zentral ist eine sorgfältige Überwachung des Patienten und seines Krankheitsverlaufs?**

Die engmaschige Überwachung spielt bei mCRPC-Patienten eine grosse Rolle. Da mittlerweile verschiedene Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen, kann der Outcome sehr gut optimiert werden – vorausgesetzt, der Patient wechselt bei Krankheitsprogression rechtzeitig auf eine neue Therapie, so dass er für die weitere Behandlung noch fit genug ist. Ein enges Monitoring ist Voraussetzung dafür, dass ein solches Fortschreiten der Krankheit frühzeitig erkannt wird und dann rasch ein Therapiewechsel eingeleitet werden kann.

In Gedenken an Professor John Fitzpatrick.

**IMPRESSUM**

**Berichterstattung:** Dr. Ellen Heitlinger

**Quelle:** Satellitensymposium "Understanding the heterogeneity of mCRPC to optimize survival", Congress of European Association of Urology (EAU), Stockholm, Schweden; 11. April 2014

**Redaktion:** Thomas Becker

Unterstützt von sanofi-aventis (schweiz) ag, Vernier  
© Aertzteverlag medinfo AG, Erlenbach

036187.06-2014