

Systemische Therapien beim Prostatakarzinom

Hormonablative und chemotherapeutische Optionen

In der Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms hat sich neben verschiedenen Formen der antihormonellen Behandlung, welche jetzt auch neoadjuvant und adjuvant eingesetzt werden, die Chemotherapie bei hormonrefraktären Karzinomen etabliert. Dieser Artikel gibt einen Überblick über die verschiedenen Möglichkeiten mit Schwerpunkt auf Indikation und Nebenwirkungen.

RICHARD CATHOMAS

Das hormonsensitive Prostatakarzinom

Bereits 1941 wurden erstmals die positiven Effekte einer Kastration oder Injektion von Östrogenpräparaten bei Patienten mit metastasiertem Prostatakrebs beschrieben und somit die ausgeprägte Testosteronabhängigkeit dieses Karzinoms festgestellt (1). Die systemische hormonablative Therapie (im Weiteren auch als ADT = *Androgen Deprivation Therapy* bezeichnet) stellt nach wie vor die wichtigste systemische Behandlung beim Prostatakarzinom dar. ADT wurde lange Zeit erst in der metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Situation angewandt.

In den vergangenen zwei Jahrzehnten hat sich die Population der Patienten mit Prostatakarzinom sehr verändert. Durch vermehrtes opportunistisches PSA-Screening werden in der westlichen Welt immer mehr Prostatakarzinome diagnostiziert. Dabei werden deutlich weniger primär metastasierte Fälle diagnostiziert, wohingegen die Anzahl Patienten mit lokalisierten Tumoren zunimmt. Dem gegenüber steht ein Anstieg von Tumoren mit höherem Gleason-Score (= Gradierung für das Prostatakarzinom) (2). Ab Gleason-Score 7 besteht ein erhöhtes Rezidivrisiko. Neue Studien zeigen, dass für Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom und höherem Gleason-Score eine adjuvante ADT nach Radiotherapie sinnvoll sein kann (3–5). Insgesamt hat dies zu einer deutlichen Zunahme an durchgeführten hormonablativen Therapien geführt. Im Folgenden wird auf die möglichen hormonablativen Behandlungen, die unterschiedlichen Indikationen sowie auf die Nebenwirkungen dieser Behandlung eingegangen.

Formen der Androgen Deprivation Therapy (ADT)

In Tabelle 1 sind die aktuellen Therapieprinzipien einer hormonablativen Therapie zusammengefasst (6). Die Behandlung mit LHRH-Agonisten oder die bilaterale subkapsuläre Orchiectomie stellen dabei die Standardtherapien dar. Es ist dabei wichtig zu beachten, dass zu Beginn der Behandlung mit LHRH-Agonisten ein markanter Anstieg des Testosterons (flare phenomenon) auftritt, was initial zu einer Verschlechterung des Prostatakarzinoms führen kann. Dies muss mittels einer zusätzlichen kurzzeitigen (2 Wochen vor Beginn der mit LHRH-Agonisten eingeleiteten) Therapie mit einem Antiandrogen (z.B. Bicalutamid) verhindert werden. Das Antiandrogen soll zwei Wochen nach Einsatz des LHRH-Agonisten wieder abgesetzt werden.

Eine einfache und kostengünstige Massnahme ist die bilaterale subkapsuläre Orchiectomie. Oft wird diese Massnahme von den Patienten abgelehnt, wohl in erster Linie aus psychologischen Gründen, da es sich dabei um eine nicht reversible Massnahme handelt. Kosmetisch ist ein Unterschied zum früheren Status jedoch kaum zu erkennen. Interessanterweise zeigt eine Studie, die die Anwendung von LHRH-Agonisten und Orchiectomie vergleicht, dass Patienten nach Orchiectomie ein signifikant besseres körperliches Befinden sowie deutlich weniger Angst bezüglich ihres Prostatakarzinoms haben, und zwar bei gleicher Wirksamkeit beider Therapien (7).

Die neu entwickelte Medikamentenklasse der GnRH-Antagonisten führt nicht mehr zu einem «flare phenomenon». Die Einführung dieser neuen Medikamente war bisher infolge gehäuft auftretender Anaphylaxien (bis 5%) verzögert. Ketokonazol (in sehr

hohen Dosen) wird manchmal als hormonelle Zweitlinientherapie bei Patienten eingesetzt, die eine Chemotherapie ablehnen oder nicht dafür qualifizieren. Die früher oft eingesetzten Östrogenpräparate und deren Abkömmlinge (z.B. Diethylstilbestrol, DES) werden aufgrund von stark gehäuft auftretenden kardiovaskulären Komplikationen und thromboembolischen Ereignissen nicht mehr routinemässig verwendet.

ADT in der adjuvanten Therapie

Da bei lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinomen (T2c oder höher, positive Lymphknoten) sowie erhöhtem Gleason-Score (Gleason ≥ 7) auch nach optimaler lokaler Therapie ein Rezidivrisiko von bis zu 50% vorliegt, wurden in den letzten Jahren verschiedene Studien mit adjuvanter hormonablativer Therapie durchgeführt. Dabei konnte gezeigt werden, dass eine mit der Radiotherapie konkomittierend und nachher adjuvant weitergeführte ADT einen signifikanten Vorteil sowohl für das progressionsfreie Überleben als auch für das Gesamtüberleben aufweist (3–5). Die 2002 publizierte EORTC-Studie 22863 (3) zeigte, dass eine zur Radiotherapie konkomittierend durchgeführte ADT, gefolgt von drei Jah-

ren adjuvanter ADT das Fünf-Jahres-Überleben von 62% auf 78% verbessern konnte. D’Amico zeigte 2004, dass auch eine sechsmonatige adjuvante ADT einen signifikanten Überlebensvorteil bringt (4). Als letzte dieser grossen Studien wurde am ASCO-Jahresmeeting 2007 in Chicago die neueste EORTC-Studie 22961 vorgestellt: Dabei zeigte sich, dass eine sechsmonatige adjuvante ADT nach konkomittierender Radiotherapie der adjuvanten ADT über drei Jahre unterlegen ist (5). Ein Kritikpunkt dieser Studien ist, dass die Radiotherapie mit etwas niedrigeren Dosen durchgeführt wurde, als heute Standard ist. Möglicherweise handelt es sich beim nachgewiesenen Vorteil also nur um eine Verbesserung von ungenügender Bestrahlung. Zudem wurde nicht zwischen einzelnen Risikogruppen unterschieden. Somit ist es schwierig, aufgrund der Datenlage aktuelle Empfehlungen abzugeben. Insgesamt scheint aber eine konkomittierende ADT mit Radiotherapie sowie eine adjuvante ADT über sechs Monate für Patienten mit mindestens T2c und Gleason-Score 7 indiziert. Bei Gleason-Score ≥ 8 oder initialem PSA $> 20 \mu\text{g/l}$ sollte eine adjuvante Hormontherapie während

insgesamt drei Jahren durchgeführt werden.

Für Patienten, bei denen eine radikale Prostatektomie wegen eines lokalen Prostatakarzinoms durchgeführt wurde, fehlen klare Daten für eine adjuvante Behandlung mit hormonablativer Therapie. Die einzige positive Studie wurde vor acht Jahren publiziert; daran nahm allerdings nur ein kleines Kollektiv von Patienten mit positiven Lymphknoten teil (8). Die Tumoren dieser Männer müssen aber eigentlich wegen des positiven Lymphknotenstatus als metastasierte Prostatakarzinome angesehen werden; die Therapie kann somit nicht als adjuvant gelten. Demgegenüber konnte eine gross angelegte Studie bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom (T1b-4, N0-Nx; N+ nicht eingeschlossen) keinen Vorteil einer adjuvanten Therapie mit Antiandrogenen nach radikaler Prostatektomie aufzeigen (9). Eine ADT nach radikaler Prostatektomie wird daher aufgrund mangelnder Daten nicht empfohlen.

ADT bei PSA-Anstieg nach radikaler lokaler Therapie

Nach radikaler Prostatektomie, kurativ intendierter perkutaner Radiotherapie oder Brachytherapie kommt es je nach

Tabelle 1:
Formen der hormonablativen Therapie (ADT) beim Prostatakarzinom

Wirkstoff/Eingriff	Medikamente	Wirkungsort	Wirkmechanismus	Besondere Risiken
bilaterale Orchiektomie	–	subkapsuläre Hodenentfernung	vollständige Entfernung des testosteronprod. Hodengewebes	operativer Eingriff Psychologie?
LHRH-Agonisten	Goserelin (Zoladex®) Leuprorelin (Lucrin®, Eligard®)	Hypophysenvorderlappen	Reduktion der LH-Ausschüttung über Downregulation von GnRH-Rezeptoren	initialer Anstieg des Testosterons (flare phenomenon)
GnRH-Antagonisten	Abarelix	Hypophysenvorderlappen	direkte Hemmung der GnRH-Rezeptoren	Anaphylaxie
Androgen-Rezeptor-Antagonisten	Bicalutamid (Casodex®) Flutamid (Flucinom®)	Prostata	Blockade des Androgenrezeptors über kompetitive Bindung	Gynäkomastie und Mastodynie; Leberenzymanstieg
Ablation der Nebennieren	Ketokonazol (Nizoral®)	Nebenniere	vermindert Androgensynthese aus Steroidvorläufern durch Hemmung von CYP-450-Enzymen	Cortisonsubstitution notwendig infolge Nebenniereninsuffizienz
5- α -Reduktase-Inhibitoren	Finasterid (Proscar®)	Prostata	verhindert Bildung von Dihydrotestosteron (DHT) aus Testosteron durch Hemmung der 5- α -Reduktase	Verwendung in Prophylaxe eines Prostatakarzinoms? keine gesicherte Rolle beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom

Stadium und Gleason-Score in bis zu 50% zu einem Wiederanstieg des prostata-spezifischen Antigens PSA (PSA failure). Dies ist heutzutage die häufigste Indikation für den Beginn einer hormon-ablativen Therapie. Möglicherweise wird diese Indikation aber etwas zu früh und zu häufig gestellt. Es hat sich gezeigt, dass nicht bis zum Auftreten von Symptomen zugewartet werden soll. Dem-gegenüber können jedoch der absolute PSA-Wert, die PSA-Kinetik (PSA-Verdop-pelungs-Zeit) und der Gleason-Score be-stimmen, ob bei einem Patienten mit «PSA failure» ein erhöhtes Mortalitätsri-siko besteht oder nicht (10). So schwankt die Zehn-Jahres-Mortalität bei Patienten mit «PSA failure» von 2% bis 99% je nach Gleason-Score und PSA-Verdoppelungs-Zeit.

Folgende Richtlinien wurden kürzlich aufgestellt und sollten bei der Entschei-dungsfindung helfen (11):

- ▲ Bei Patienten mit einer PSA-Verdop-pelungs-Zeit von < 1 Jahr oder einem Gleason-Score \geq 8 und einem PSA von 10 bis 20 $\mu\text{g/l}$ sollte eine hor-monablative Therapie begonnen werden. (Diese stellen insgesamt die Minderheit dar.)
- ▲ Bei den übrigen Patienten mit «PSA failure» sollte eine ADT erst ab einem PSA-Wert von > 20 $\mu\text{g/l}$ (für Patienten < 70 Jahren) oder ab einem PSA-Wert von > 50 $\mu\text{g/ml}$ (für Patienten > 70 Jahre) durchgeführt werden.

ADT bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Prostatakarzinom

Die von der amerikanischen Gesellschaft für Klinische Onkologie (ASCO) publi-zierten Richtlinien (12, 13) beziehen sich detailliert auf die Frage, ob eine früh-zeitige ADT (early ADT) oder ein abwar-tendes Vorgehen bis zum Auftreten von Symptomen (deferred ADT) bei Patien-ten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Prostatakarzinom sinn-voll ist. Dabei kann keine klare Empfeh-lung für die frühzeitige Durchführung einer hormonablativen Therapie abge-geben werden. Zwei kürzlich publi-zierte, grosse, randomisierte Studien haben diese Frage untersucht (10, 14). In der EORTC-Studie 30891 (10) wurden Patienten mit T1-4N0-2 M0-Prostatakar-zinom ohne vorangehende Lokalthera-

**Tabelle 2:
Nebenwirkung von hormonablativer Therapie (ADT)**

Nebenwirkung	Häufigkeit	Besonderes	Behandlung
Libidoverlust	60–70%	weniger bei Antidrogenen	Beratung/Gesprächstherapie
erektiler Dysfunktion	70–80%	PDI-Typ 5 nur bei erhaltener Libido wirksam	mechanische Hilfen Beratung/Gesprächstherapie
Hitzewallungen	70–80%	bessert nicht im Verlauf	Antidepressiva Vermeiden von Auslösern
Gynäkomastie	10–80%	LHRH-Agonisten selten Bicalutamid bis 80%	bei Bicalutamid 150 mg/Tag prophylaktische Radiatio
Müdigkeit (Fatigue)	10–20%	oft mit Depression multifaktoriell	andere Ursachen suchen Antidepressiva
Anämie	90% Abfall von 10% 15% Abfall 25%	beginnt nach 1 Monat, niedrigster Wert nach 6 Monaten	andere Ursachen suchen, wenn symptomatisch allenfalls Epoetin erwägen
Osteopenie/-porose	40% mit Orchiectomie haben nach 15 Jahren Fraktur (15% erwartet)	vor ADT 30% mit Osteopenie und 5% mit Osteoporose	Baseline Osteodensitometrie Kalzium und Vitamin D ₃
metabolisches Syndrom	50–60%	muss aktiv gesucht werden	Behandlung gemäss internistischen Richtlinien

pie in zwei Gruppen randomisiert: so-fortige ADT oder ADT erst bei Auftreten von Symptomen. 26% der Patienten in der «watchful waiting»-Gruppe verstar-ben, ohne jemals eine Therapie erhalten zu haben. Insgesamt konnte nur ein nicht signifikanter Überlebensvorteil für die Gruppe mit frühzeitiger ADT gefunden werden. Dieser Vorteil war nur bezüglich nicht prostatakarzinombedingter Morta-lität zu sehen. Eine SAKK-Studie zeigte ähnliche Resultate: kein Überlebensvor-teil für eine frühzeitige hormonablative Therapie (14). Eine MRC-Studie (= Medi-cal Research Council) zeigte, dass eine frühzeitige ADT eine signifikante Reduk-tion von schwerwiegenden Komplika-tionen wie Spinalkanalkompression, Ure-thraobstruktion und extraskelletalen Metastasen mit sich bringt. Zudem war das krankheitsspezifische Überleben verlängert, nicht jedoch das Gesamtüberle-ben (15). Alle erwähnten Studien haben die inzwischen bekannten Risikofaktoren nicht berücksichtigt. Heute ist es emp-fehlenswert, den Beginn einer ADT beim lokal fortgeschrittenen und metastasier-ten Stadium von den gleichen Kriterien wie oben beschrieben (PSA-Verdoppe-lungs-Zeit, Gleason-Score, PSA-Wert) abhängig zu machen.

Nebenwirkungen der ADT

Aufgrund des vermehrten Einsatzes der antihormonellen Therapien beim Mann sind auch deren Nebenwirkungen in den vergangenen Jahren vermehrt in den Vordergrund gerückt. Die obigen Aus-führungen zeigen, dass in gewissen Si-tuationen nur geringe Vorteile einer früh-zeitigen ADT bestehen; deswegen sollte im Gespräch mit dem Patienten immer eine Risikoabwägung bezüglich der zu erwartenden Vor- und Nachteile einer ADT stattfinden.

Die wichtigsten Nebenwirkungen sind in *Tabelle 2* zusammengefasst. Für den Patienten stehen sicherlich primär die auch «big three» genannten Nebenwir-kungen – *Libidoverlust, erektiler Dysfunk-tion und Hitzewallungen* – im Vorder-grund (16). Dabei ist jedoch interessant zu wissen, dass zwar in bis zu 80% eine Impotenz unter ADT besteht (in 30% aber auch ohne ADT!), dass sich jedoch nur etwa 20% der Patienten dadurch be-einträchtigt fühlen (17). In diesem Zu-sammenhang ist das offene Gespräch mit dem Patienten zu suchen und allen-falls eine Beratung anzubieten. Zu be-achten ist, dass Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (z.B. Sildenafil) in dieser Situation aufgrund des Libidoverlusts

meist nicht wirksam sind. Weitere für den Patienten sehr störende Nebenwirkungen wie *Müdigkeit, Energielosigkeit, muskuloskeletale Beschwerden* und vor allem körperliche Veränderungen (*Gewichtszunahme, Gynäkomastie, Muskelschwund, Verkleinerung von Hoden und Penis*) sollten mit dem Patienten vor Beginn einer Therapie besprochen werden. Zudem leiden Patienten unter ADT in bis zu 13% an *Depression*. Ob auch kognitive Veränderungen auftreten, ist umstritten, da in dieser meist älteren Population eine Unterscheidung zwischen ursächlich durch die ADT bedingten kognitiven Defiziten und durch Komorbidität bedingten Defiziten sehr schwierig ist.

Die Gynäkomastie und Mastodynie tritt vor allem unter einer Therapie mit höher dosierten Antiandrogenen (bei Bicalutamid 150 mg/Tag bis zu 80%) auf. Vor einer derartigen Therapie sollte daher eine prophylaktische Radiotherapie durchgeführt werden. Bei Bicalutamiddosen von 50 mg/Tag kann vorerst zugewartet werden, eine allfällige Radiotherapie sollte aber vor Auftreten einer ausgeprägten Gynäkomastie durchgeführt werden, da diese dann irreversibel ist und nur die Mastodynie auf die Bestrahlung anspricht.

In den letzten Jahren sind auch bisher weniger beachtete Nebenwirkungen wie *Osteoporose* und das *metabolische Syndrom* in den Vordergrund getreten. Bezüglich der Osteoporose wird empfohlen, vor geplanter längerfristigen Gabe einer ADT (> 6 Monate) eine Osteodensitometrie als Ausgangsbefund durchzuführen (16). Zudem sollte eine Substitution mit Vitamin D₃ und Kalzium erfolgen. Zum metabolischen Syndrom gehören arterielle Hypertonie, Dyslipidämie (Triglyzeride erhöht, HDL erniedrigt) und erhöhter Nüchternblutzucker. Eine kürzlich veröffentlichte Studie zeigte, dass das metabolische Syndrom bei Patienten unter ADT signifikant gehäuft ist (19). Diese Blutwerte sowie der Blutdruck sollten bei Patienten unter ADT daher regelmässig kontrolliert werden; allenfalls sollte behandelt werden, um das kardiovaskuläre Risiko zu mindern.

Kontroversen in der ADT

Immer wieder wird die *kombinierte Androgenblockade (CAB)*, die Kombination

von LHRH-Agonisten mit einem Antiandrogen, diskutiert. Die Daten dazu wurden in einer grossen Metaanalyse zusammengetragen (20) und zeigen einen kleinen Fünf-Jahres-Überlebensvorteil für CAB von 2 bis 3%. Dabei besteht jedoch eine Unsicherheit von 0 bis 5% über den wirklichen Benefit einer derartigen Therapie, wie in der Metaanalyse ausgeführt wird. Insgesamt muss gesagt werden, dass aufgrund der Datenlage die Monotherapie mit LHRH-Agonisten oder die bilaterale Orchiektomie den Standard darstellt.

Die *Monotherapie mit Antiandrogenen* hat ein günstigeres Nebenwirkungsprofil als die Standardtherapien. Insbesondere treten weniger Hitzewallungen sowie sexuelle Dysfunktionen auf, und das Osteoporoserisiko ist geringer. Wegen mangelnder Wirksamkeit sollte von einer Monotherapie mit steroidal Antiandrogenen (z.B. Cyproteronacetat) abgesehen werden. Von den nichtsteroidal Antiandrogenen stellt Bicalutamid (Casodex®) aufgrund des besseren Nebenwirkungsprofils die Therapie der Wahl dar. Beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom findet sich kein Unterschied bezüglich Tumorprogression oder Gesamtüberleben. Beim metastasierten Prostatakarzinom aber ist die Monotherapie mit Antiandrogenen der Standardbehandlung unterlegen (12).

Ein Konzept, das in Zukunft wohl vermehrt angewendet werden wird, ist die *intermittierende hormonablativ Therapie*. Dabei wird die ADT nach Absinken des PSA auf < 4,0 µg/l abgesetzt und erst nach Wiederanstieg auf 10 bis 15 µg/l wieder begonnen. Verschiedene Studien zur intermittierenden ADT in der metastasierten Situation mit über 1000 Patienten sind mittlerweile publiziert, die letzte am ASCO-Meeting 2007 (21). Alle diese Untersuchungen zeigen, dass die intermittierende ADT der kontinuierlichen Behandlung nicht unterlegen ist. Zudem kommen die Patienten, welche ein Ansprechen zeigen, während langer Zeit ohne ADT aus. Das progressionsfreie wie auch das Gesamtüberleben sind identisch. Mehrere Studien bei sehr verschiedenen Indikationen werden in den nächsten Jahren publiziert; der Stellenwert der intermit-

tierenden ADT wird wohl deutlich zunehmen.

Das hormonrefraktäre Prostatakarzinom

Systemische Chemotherapie

Initial sprechen etwa 75% der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom auf eine ADT an. Nach durchschnittlich 18 Monaten kommt es unter dieser Therapie jedoch zu einem erneuten PSA-Anstieg respektive zur Tumorprogression und somit zu einem hormonrefraktären Prostatakarzinom (hormone refractory prostate cancer: HRPC). In dieser Situation kann primär durch Zugabe eines Antiandrogens in etwa 45 bis 65% der Fälle ein Ansprechen des PSA für sechs bis neun Monate beobachtet werden. Danach kann durch erneutes Absetzen des Antiandrogens (androgen withdrawal syndrome) in 20 bis 30% nochmals für drei bis fünf Monate eine PSA-Reduktion erreicht werden.

Spätestens dann stellt sich jedoch die Frage nach einer systemischen Chemotherapie. Diese wird aufgrund der vor wenigen Jahren publizierten Resultate heute vermehrt früher gestellt. Tannock et al. konnten 2004 in der TAX-327-Studie erstmals zeigen, dass eine Chemotherapie beim metastasierten Prostatakarzinom zu einem Überlebensvorteil führt (22). Die Therapie mit Docetaxel (Taxotere®) in Kombination mit niedrig dosiertem Prednison führt dabei gemäss einem kürzlichen Update (23) zu einer Verbesserung des Überlebens von 16,3 Monaten (mit Mitoxantrone/Prednison) auf 19,2 Monate (Docetaxel alle 3 Wochen) und von 17,8 Monaten bei wöchentlicher Gabe von Docetaxel. Eine Reduktion des PSA um > 50% konnte in 45% (unter Docetaxel alle 3 Wochen), 48% (unter Docetaxel wöchentlich) und 32% (unter Mitoxantron) beobachtet werden. Eine signifikante Schmerzreduktion zeigte sich bei 35% der Patienten mit Docetaxel alle drei Wochen (31% unter Docetaxel wöchentlich), wohingegen unter Mitoxantron nur in 22% der Fälle eine Schmerzreduktion erzielt werden konnte. Zudem, und dies muss betont werden, konnte unter der Chemotherapie mit Docetaxel eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität beobachtet werden. Eine gleichzeitig publizierte Studie mit

Docetaxel und Estramustin bestätigte die Resultate der TAX-327-Studie bezüglich Wirksamkeit der Chemotherapie (24). Hingegen traten unter Docetaxel/Estramustin deutlich mehr Nebenwirkungen auf, insbesondere Übelkeit und Erbrechen sowie thromboembolische Ereignisse. Die Behandlung mit Docetaxel/Prednison stellt daher heutzutage die Standardchemotherapie für Patienten mit progredientem hormonrefraktärem Prostatakarzinom dar.

Eine schwierige Frage ist, zu welchem Zeitpunkt idealerweise mit einer Chemotherapie begonnen werden sollte. Dabei sollten klinische Zeichen (Symptome) wie auch die Bildgebung (Progredienz in der Skelettszintigrafie oder im CT) sowie die PSA-Verdoppelungs-Zeit beachtet werden: Auftreten von Symptomen, eindeutige Zeichen der Progression in der Bildgebung sowie eine kurze PSA-Verdoppelungs-Zeit (< 2 Monate) sind Indikatoren, dass eine Chemotherapie begonnen werden sollte. Zu beachten ist, dass zurzeit empfohlen wird, die hormonablativ Therapie mit LHRH-Agonisten während der gesamten Dauer der Chemotherapie und darüber hinaus fortzuführen.

Wie aus den oben aufgeführten Überlebensraten abzulesen ist, ist mit einem Versagen der Behandlung mit Docetaxel zu rechnen. Für die Zweitlinienchemotherapie bestehen auch im Jahr 2007 keine Empfehlungen, da Daten dazu fehlen. Sicherlich muss in erster Linie der Allgemeinzustand des Patienten und sein Therapiewunsch beachtet werden. Wenn der Abschluss der Therapie mit Docetaxel mehr als drei Monate zurückliegt und in Erstlinientherapie ein Ansprechen beobachtet werden konnte, ist die nochmalige Behandlung mit Docetaxel zu erwägen. Ansonsten wurden verschiedene Medikamente (Mitoxantron, Vinorelbin und andere) eingesetzt, meist jedoch mit mässigem Erfolg. Derzeit laufen vermehrte Forschungsanstrengungen, um für diese Patienten neue Behandlungswege zu suchen. Auch in der Schweiz wird die SAKK (Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung) in Kürze eine Studie für Patienten mit Tumorprogredienz nach Therapie mit Docetaxel beginnen.

Bisphosphonate bei Knochenmetastasen

In bis zu 90% der metastasierten Prostatakarzinome finden sich Knochenmetastasen. Eine grosse randomisierte doppelblinde Studie mit Zoledronat (Zometa®) zeigte (25), dass die Behandlung mit Zoledronat zu einer signifikanten Reduktion von skelettassoziierten Ereignissen führte (44% vs. 33%). Zudem konnte die Zeit bis zum Auftreten von Skelettkomplikationen signifikant verlängert werden. Alle Patienten in der Studie erhielten zusätzlich eine perorale Substitution mit Kalzium und Vitamin D. Die Therapie mit Zoledronat stellt daher heute beim ossär metastasierten Prostatakarzinom eine Standardtherapie dar, wobei die Indikation für das Zoledronat beim Auftreten eines hormonrefraktären Tumors gegeben ist.

In den letzten Jahren sind in der systemischen Therapie des Prostatakarzinoms viele neue Erkenntnisse gewonnen und signifikante Fortschritte, die für die Patienten relevant sind, erzielt worden. Wichtig ist dabei eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Urologen, Onkologen, Radioonkologen und Hausärzten, um dem Patienten mit Prostatakarzinom die bestmögliche Behandlung anbieten zu können. ▲



Dr. med. Richard Cathomas
Medizinische Onkologie
Kantonsspital Graubünden
Loestrasse 170
7000 Chur
E-Mail:
richard.cathomas@ksggr.ch

Quellen:

- Huggins C, Hodges CV.: Studies on prostatic cancer, I: the effect of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293-297.
- Cooperberg MR, Lubeck DP et al.: Time trends in clinical risk stratification for prostate cancer: implications for outcomes (data from CaPSURE). *J Urol* 2003; 170: S21-S27.
- Bolla M, Colette L et al.: Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 103-108.
- D'Amico AV, Manola J et al.: 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2004; 292: 821-827.
- Bolla M, van Tienhoven G et al.: Concomitant and adjuvant androgen deprivation (ADT) with external beam irradiation for locally advanced prostate cancer: 6 months versus 3 years ADT - results of the randomized EORTC phase III trial 22961. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007, abstract 5014.
- Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL.: Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA* 2005; 294: 238-244.
- Potosky AL, Knopf K et al.: Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation therapy: results from the prostate cancer outcomes study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3750-3757.
- Messing EM, Manola J et al.: Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999; 341: 1781-1788.
- McLeod DG, See WA et al.: The bicalutamide 150 mg early prostate cancer program: findings of the North American trial at 7.7-year median follow-up. *J Urol* 2006; 176: 75-80.
- Studer UE, Whelan P et al.: Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European organisation for research and treatment of cancer (EORTC) trial 30891. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1868-1876.
- Klotz L.: Hormone therapy for prostate cancer. *ECCO Annual meeting 2007, Educational Book*, p 415-417.
- Loblaw DA, Mendelson DS et al.: American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2927-2941.
- Loblaw DA, Virgo KS et al.: Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2007; 25: 596-605.
- Studer UE, Hauri D et al.: Immediate versus deferred hormonal treatment for patients with prostate cancer who are not suitable for curative local treatment: results of the randomized trial SAKK 08/88. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4109-4118.
- Kirk D.: Timing and choice of androgen ablation. *Prostate Cancer and Prostatic Dis* 2004; 7: 217-222.
- Higano C.: Androgen deprivation therapy: monitoring and managing the complications. *Hematol Oncol Clin N Am* 2006; 20: 909-923.
- Potosky AL, Legler J et al.: Health outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: results from the prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1582-92.
- Di Lorenzo G, Autorino R et al.: Management of gynecomastia in patients with prostate cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2005; 6: 972-979.
- Braga-Basaria M, Dobs AS et al.: Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing

long-term androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3979–83.

20. Prostate Cancer Trialists Collaborative Group: Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1491–98.

21. Miller K, Steiner U et al.: Randomised prospective study of intermittent versus continuous androgen suppression in advanced prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007, abstract 5015.

22. Tannock IF, de Wit R et al.: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502–1512.

23. Berthold DR, Pond G et al.: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival of TAX 327 study. *Proc ASCO Prostate Cancer Symposium* 2007, abstract 147.

24. Petrylak DP, Tangen CM et al.: Docetaxel and

estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1513–1520.

25. Saad F, Gleason D et al.: A randomised, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1458–1468.