

Moderne Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

Die Palette an Optionen erweitert sich

Die Einführung der neuen endokrinen Therapien hat die Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms in den letzten Jahren deutlich verbessert. Vielversprechende weitere Optionen, die erste positive Resultate in Studien gezeigt haben und noch weiter untersucht werden, stellen die PARP-Hemmer und die ¹⁷⁷Lutetium-PSMA-Therapie dar. Dagegen vermochten die Immun-Checkpoint-Inhibitoren bisher nicht zu überzeugen.

THOMAS SCHMID, ARNOUD TEMPLETON

SZO 2021; 1: 10–18.



Thomas Schmid



Arnaud Templeton

Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom

Während vieler Jahre war die Androgendeprivations-therapie (ADT) die alleinige Standardtherapie beim metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC). In den letzten 6 Jahren konnte dann in grossen Phase-III-Studien eine deutliche Verbesserung der Prognose (Gesamtüberleben) durch die frühe Ergänzung einer Chemotherapie mit Docetaxel (Taxotere®) (chemohormonelle Therapie) oder einer neuen endokrinen Therapie (New Hormonal Agent, NHA) mit Abirateron (Zytiga®), Apalutamid (Erleada®) oder Enzalutamid (Xtandi™) gezeigt werden. *Tabelle 1* gibt eine Übersicht über die Studien beim mHSPC, welche eine solche frühe Therapieintensivierung (ADT plus) untersucht haben (1–14).

In den verschiedenen Studien wurden unterschiedliche Patientenpopulationen mit einem mHSPC eingeschlossen. In der LATITUDE-Studie, welche die frühe Ergänzung mit Abirateron untersucht hat, wurden beispielsweise nur Männer mit metastasierter Erkrankung bei Diagnosestellung (*de novo*) eingeschlossen, welche zudem eine *High-Risk*-Erkrankung hatten (definiert als das Vorhandensein von mindestens 2 der folgenden Kriterien: mindestens 3 Knochenmetastasen, viszerale Metastasen, Gleason-Score 8–10) (7). In der CHAARTED-Studie, welche die chemohormonelle Therapie untersucht hat, haben nur Männer mit Hochvolumen-Erkrankung (definiert als das Vorhandensein

viszeraler Metastasen oder von mindestens 4 Knochenmetastasen, wovon mindestens eine ausserhalb des Achsenskeletts) profitiert (3, 4).

In den Studien zu Apalutamid (TITAN) bzw. Enzalutamid (ARCHES, ENZAMET) zeigte sich jedoch eine Verbesserung der Prognose unabhängig von *Volume/Risk* (12–14). Auch Post-hoc-Analysen der STAMPEDE-Studie, einer randomisierten Multi-Arm-Multi-Stage-Studie mit > 10000 Männern zeigten, dass die Patienten unabhängig von *Volume/Risk* von der Ergänzung mit Abirateron bzw. Docetaxel profitieren können. Die Bedeutung von *Volume/Risk* scheint somit insgesamt mehr prognostisch als prädiktiv (für einen Vorteil der Therapie) zu sein (6, 10). Entsprechend besteht zunehmend Konsens, *Risk/Volume* bei der Wahl der Systemtherapie primär nicht zu berücksichtigen (15, 16).

Anders ist es, wenn es um eine allfällige Radiotherapie der Prostata trotz Vorliegen von Fernmetastasen geht. In der STAMPEDE-Studie zeigte sich in der präspezifizierten Gruppe von Männern mit einer *Low-Volume*-Erkrankung (gemäss CHAARTED-Kriterien, vgl. oben) eine 8% höhere Überlebenschance nach 3 Jahren durch die Bestrahlung des Primärtumors (3-Jahres-Überleben 81 vs. 73%, Hazard Ratio [HR]: 0,68; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,52–0,90; p = 0,007) (11).

Generell zu beachten bei der Behandlung des mHSPC ist, dass insbesondere bei unfitten Patienten («*frailty*», z. B. bestimmt mit dem G8-Score) und/oder relevanten Komorbiditäten die Prognose nicht immer durch das Prostatakarzinom bestimmt ist, was eine alleinige ADT gut rechtfertigen kann (17). Dies gilt insbesondere auch bei Männern, bei denen eine limitierte Metastasierung erst einige Jahre nach lokaler Therapie aufgetreten ist (metachron).

Einen direkten Vergleich zwischen Abirateron und Docetaxel ermöglicht die STAMPEDE-Studie, welche

ABSTRACT

The introduction of new endocrine therapies has significantly improved the treatment of advanced prostate cancer in recent years. Other promising options that have shown initial positive results in studies are PARP inhibitors and ¹⁷⁷Lutetium-PSMA therapy. In contrast, immune checkpoint inhibitors have not been convincing so far.

Keywords: prostate carcinoma, new hormonal agents, PARP inhibitors, PSMA, checkpoint-inhibitors

Tabelle 1

Übersicht randomisierter Phase-III-Studien beim metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom

Studie	Medikament	Patientenanzahl	Medianes F/U (Monate)	Primärer Endpunkt	De Novo M1	OS Benefit Gesamtpopulation Medianes OS (Monate)	OS Benefit low M1 Medianes OS (Monate)	OS Benefit high M1 Medianes OS (Monate)	Anmerkungen
GETUG-15 (1, 2)	Docetaxel	385	83,9	OS	45–55%	Nein 62,1 vs. 48,6 HR: 0,88 95%-KI: 0,68–1,14	Nein NR vs. 83,4 HR: 1,02 95%-KI: 0,67–1,55	(Ja) 39,8 vs. 35,1 HR: 0,78 95%-KI: 0,56–1,09	Low vs. High: Post-hoc-Analyse
CHAARTED (3, 4)	Docetaxel	790	53,7	OS	25–75%	Ja 57,6 vs. 47,2 HR: 0,72 95%-KI: 0,59–0,89	Nein 63,5 vs. NR HR: 1,04 95%-KI: 0,70–1,55	Ja 51,2 vs. 34,4 HR: 0,63 95%-KI: 0,50–0,79	Low vs. High: prospektiv geplante Subgruppenanalyse
STAMPEDE Docetaxel (5, 6)	Docetaxel	1086 (2:1)	78,2	OS	95%	Ja 59,1 vs. 41,1 HR: 0,81 95%-KI: 0,69–0,95	Ja 93,2 vs. 76,7 HR: 0,76 95%-KI: 0,54–1,07	Ja 39,9 vs. 35,2 HR: 0,81 95%-KI: 0,64–1,02	Low vs. High: Post-hoc-Analyse
LATITUDE (7, 8)	Abirateron	1199	51,8	OS	100%	Ja 53,3 vs. 36,5 HR: 0,66 95%-KI: 0,56–0,78	–	Ja 53,3 vs. 36,5 HR: 0,66 95%-KI: 0,56–0,78	Nur High Risk
STAMPEDE Abirateron (9, 10)	Abirateron	1002	73	OS	95%	Ja 79 vs. 46 HR: 0,60 95%-KI: 0,50–0,71	Ja HR: 0,55 95%-KI: 0,41–0,76	Ja HR: 0,54 95%-KI: 0,43–0,69	Low vs. High: Post-hoc-Analyse
STAMPEDE RT lokal Primärtumor (11)	Radiotherapie	2061	37	OS	100%	Nein 42,5 vs. 41,6 (mittleres OS) HR: 0,92 95%-KI: 0,80–1,06	Ja 49,1 vs. 45,4 (mittleres OS) HR: 0,68 95%-KI: 0,52–0,90	Nein 37,6 vs. 38,8 (mittleres OS) HR: 1,07 95%-KI: 0,90–1,28	Low vs. High: prospektiv geplante Subgruppenanalyse
ARCHES (12)	Enzalutamid	1150	14,4	rPFS	70%	(Ja) NR vs. NR HR: 0,81 95%-KI: 0,53–1,25	(Ja)	(Ja)	OS noch nicht reif + vorherig Docetaxel: 18%
ENZAMET (13)	Enzalutamid	1125	34	OS	58%	Ja 3-Jahres-OS: 80% vs. 72 % HR: 0,67 95%-KI: 0,52–0,86	Ja HR: 0,43 95%-KI: 0,26–0,72	Ja HR: 0,80 95%-KI: 0,59–1,07	Low vs. High: prospektiv geplante Subgruppenanalyse NSAA-Kontrolle + geplant früher Docetaxel-Einsatz: 45%
TITAN (14)	Apalutamid	1052	22,7	rPFS/OS	82%	Ja 2-Jahres-OS: 82,4 vs. 73,5% HR: 0,67 95%-KI: 0,51–0,89	Ja HR: 0,67 95%-KI: 0,34–1,32	Ja HR: 0,68 95%-KI: 0,50–0,92	Low vs. High: prospektiv geplante Subgruppenanalyse + vorherig Docetaxel: 11%

KI: Konfidenzintervall; F/U: Follow-up; low/high M1: low/high metastatic disease; HR: Hazard Ratio; NSAA: nicht steroidales Antiandrogen; NR: nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben; rPFS: radiographisches progressionsfreies Überleben; RT: Radiotherapie
Quelle: adaptiert nach Templeton A et al. (57)

keinen Unterschied im Gesamtüberleben fand (Abbildung) (18).

Andere direkte Vergleiche liegen bisher nicht vor. Die Wahl der zusätzlichen Therapie zur ADT sollte offen mit dem Patienten besprochen werden. Dabei sollten insbesondere Dauer und Art der Verabreichung besprochen werden (im Falle einer Chemotherapie 6-malige intravenöse Therapie im Abstand von 3 Wochen, d.h. 4,5 Monate bzw. orale Dauertherapie von 2 bis 3 Jahren bei endokrinen Therapien) sowie unterschiedliche Toxizitäts-/Risikoprofile der Medikamente, wie zum Beispiel kardiale Nebenwirkungen, Hypertonie, Anstieg der Transaminasen (Abirateron), Müdigkeit, Sturzgefahr (Enzalutamid), Hautausschlag, Hypothyreose (Apalutamid), reversible Alopezie und Risiko von Fieber in Neutropenie (Docetaxel). Zu beachten sind auch die jeweilige Zulassung (gemäss compendium.ch) und der Vergütungsstatus gemäss Spezialitätenliste (siehe spezialitätenliste.ch) sowie die sehr viel höheren Kosten für neue endokrine Therapien.

Kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Das kastrationsresistente Prostatakarzinom (CRPC) ist definiert als Krankheitsprogression (bestätigter Anstieg des Tumormarkers PSA um insgesamt > 2 ng/ml und/oder radiologische Progression) unter fortgeführter ADT mit einem Gesamttestosteron < 1,7 nmol/l (19).

Nicht metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Findet sich in der Bildgebung (Skelettszintigraphie und thorako-abdominale Computertomographie) bei kastrationsresistenter Erkrankung kein sicherer Nachweis von Metastasen, so liegt ein nicht metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom vor (nmCRPC oder M0 CRPC). Für diese im klinischen

Alltag eher selten anzutreffende Situation konnte in drei randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien für Enzalutamid, Apalutamid und Darolutamid (Nubeqa®) im Vergleich zu Plazebo bei Männern mit einem Hochrisiko-nmCRPC (definiert als PSA > 2,0 ng/ml und PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate) eine Verlängerung des metastasenfren Überlebens um etwa 2 Jahre und eine Verbesserung der Prognose (Gesamtüberleben) gezeigt werden. Tabelle 2 gibt einen Überblick über diese drei Studien (20–25). Die 3 Medikamente wurden nicht direkt miteinander verglichen, aber die Effektivität erscheint insgesamt sehr ähnlich. Unterschiede gibt es im Nebenwirkungsprofil. So scheint Darolutamid mit etwas weniger zentralnervösen Nebenwirkungen, wie Müdigkeit und neurokognitiven Veränderungen, einherzugehen (26). Da auch in den Plazebogruppen dieser Studien das mediane Überleben gut 4,5 Jahre betrug, sollte vor dem Hintergrund von Komorbiditäten und Fitness («frailty») kritisch geprüft werden, ob die mutmassliche Lebenserwartung wirklich von der Tumorerkrankung bestimmt wird.

Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) sind die etablierten medikamentösen Therapieoptionen die neuen endokrinen Therapien – Abirateron und Enzalutamid – sowie die Chemotherapie mit den Taxanen Docetaxel und Cabazitaxel (Jevtana®) oder allenfalls der Alpha-Strahler Radium-223 (Xofigo®). Diese Medikamente zeigten in Phase-III-Studien jeweils einen Überlebensvorteil. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Zulassungsstudien (27–34). Parallel zu allen diesen Therapien wird die ADT jeweils unbegrenzt weitergeführt. Die optimale Sequenz dieser Therapien ist zum jetzigen Zeitpunkt allerdings unklar. Sie hängt jedoch stark

Tabelle 2

Phase-III-Studien zum nicht metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom

Studiename	PROSPER (20, 21)	SPARTAN (22, 23)	ARAMIS (24, 25)
Medikament	Enzalutamid vs. Plazebo	Apalutamid vs. Plazebo	Darolutamid vs. Plazebo
Patientenanzahl	1401	1207	1509
Mediane PSA-Verdopplungszeit	3,7 Monate	4,5 Monate	4,6 Monate
Medianes metastasenfrees Überleben (= primärer Endpunkt)	36,6 Monate vs. 14,7 Monate HR: 0,29 95%-KI: 0,24–0,35 p < 0,001	40,5 Monate vs. 16,2 Monate HR: 0,28 95%-KI: 0,32–0,63 p < 0,001	40,4 Monate vs. 18,4 Monate HR: 0,41 95%-KI: 0,34–0,50 p < 0,001
Medianes OS	67 Monate vs. 56,3 Monate HR: 0,73 95%-KI: 0,61–0,89 p = 0,001	73,4 Monate vs. 59,9 Monate HR: 0,79 95%-KI: 0,65–0,96 p = 0,0161	Medianes OS in beiden Gruppen bisher nicht erreicht 3-Jahres-OS: 83 vs. 77% HR: 0,69; 95%-KI: 0,53–0,88 p = 0,003

KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; OS: Gesamtüberleben

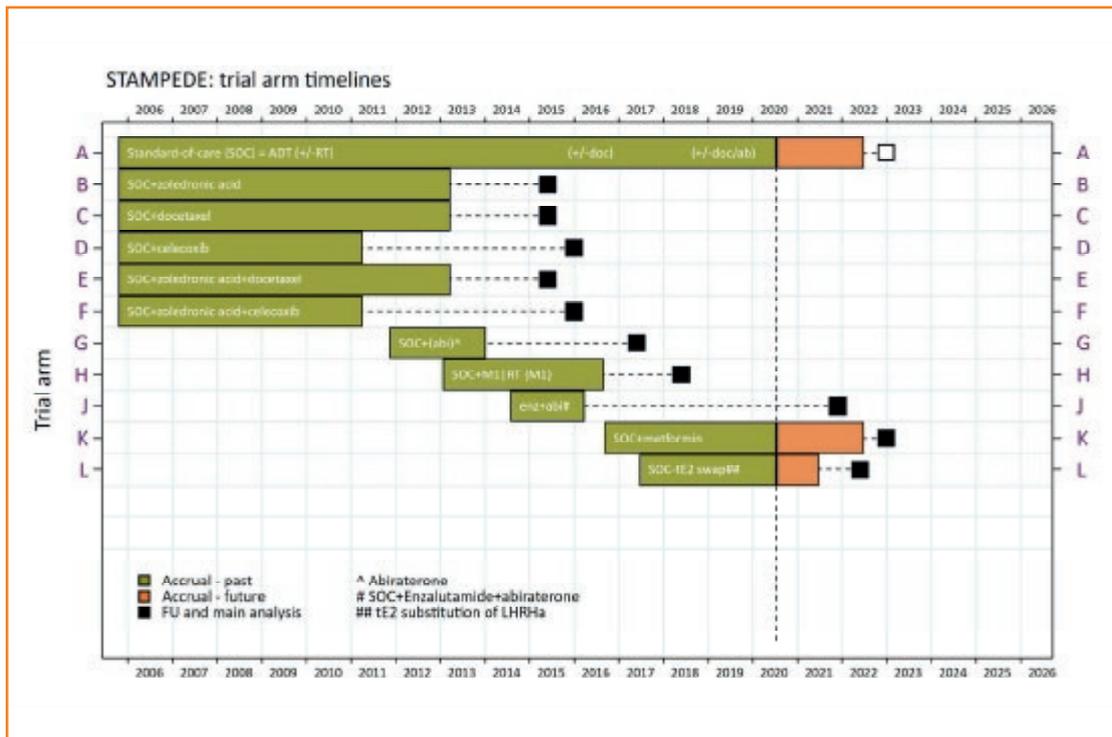


Abbildung: Schema der Multi-Arm-Multi-Stage-STAMPEDE-Studie. Quelle und Copyright: MRC CTU at UCL.

von den eingesetzten Vortherapien in der hormonsensitiven, metastasierten Situation respektive in der nmCRPC-Situation ab. Der Einsatz einer zweiten neuen endokrinen Therapie nach Progression unter einer ersten endokrinen Therapie (d. h. Abirateron nach Enzalutamid oder umgekehrt) ist aufgrund der hohen Kreuzresistenz und des geringen klinischen Benefits meist nicht empfohlen (PSA-Ansprechen für Abirateron nach Enzalutamid 1–4%; PSA-Ansprechen für Enzalutamid nach Abirateron 19%) (35–37).

Personalisierte Medizin beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom

PARP-Hemmer

In gesunden Körperzellen werden DNA-Doppelstrangbrüche mittels der homologen Rekombinationsreparatur (HRR) repariert. Bei defizienter HRR (z. B. bei *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutationen) fällt die Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen aus, und die DNA-Einzelstrangreparatur muss durch die PARP (Poly[ADP-Ribose]-Polymerase) erfolgen. Wird dieser PARP-Reparaturmechanismus durch einen PARP-Inhibitor gehemmt, kommt es zum Tod der Tumorzelle (sogenannte synthetische Letalität) (38, 39). Bei rund 20% der Männer mit mCRPC finden sich Alterationen in den Genen der HRR. Dabei ist *BRCA2* am häufigsten betroffen (40).

In der randomisierten Phase-III-Studie PROfound wurde bei Männern mit mCRPC der PARP-Hemmer Olaparib (Lynparza®; 300 mg, zweimal täglich per os)

mit einem Kontrollarm verglichen (41). Alle Männer mussten eine Krankheitsprogression unter einer Behandlung mit Abirateron und/oder Enzalutamid aufweisen. Im Kontrollarm wurde den Patienten dann jenes NHA verabreicht, das sie noch nicht erhalten hatten (d. h. Abirateron bei Vortherapie mit Enzalutamid und umgekehrt bzw. erneut eine der beiden Substanzen bei Vorbehandlung mit beiden). Stratifiziert wurde nach dem früheren Einsatz von Taxanen. Ein Cross-over war erlaubt. Alle Patienten mussten zudem eine somatische Alteration in einem DNA-Schadensreparatur-Gen aufweisen, welches eine direkte oder indirekte Rolle in der HRR spielt. Es wurden 2 Kohorten gebildet. Der primäre Endpunkt war das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFS) in der Kohorte A mit *BRCA1*-, *BRCA2*- oder *ATM*-Alterationen. In dieser Kohorte war das rPFS im Olaparib-Arm schliesslich signifikant länger (medianes rPFS mit Olaparib 7,4 Monate gegenüber 3,6 Monaten im Kontrollarm; HR: 0,34; $p < 0,001$) (41).

Kürzlich wurden auch die Resultate zum Gesamtüberleben (OS) präsentiert. Das mediane OS in der Kohorte A war im Olaparib-Arm mit 19,1 Monaten signifikant länger als im Kontrollarm mit 14,7 Monaten (HR: 0,69; $p = 0,02$). In der Kohorte B (Patienten mit anderen somatischen Alterationen als *BRCA1*, *BRCA2* oder *ATM*) lag das mediane OS im Olaparib-Arm bei 14,1 Monaten und im Kontrollarm bei 11,5 Monaten (HR: 0,96; 95%-KI: 0,63–1,49). In der Gesamtpopulation betrug das mediane OS im Olaparib-Arm 17,3 Monate und im Kontrollarm 14,0 Monate (HR: 0,79; 95%-KI: 0,61–1,03). Betrachtet man die OS-Daten aufgeschlüsselt für die

Tabelle 3

Phase-III-Studien beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom

Studie	Medikament	Einsatz	Patientenanzahl	Primärer Endpunkt	Medianes OS	Medianer Überlebensvorteil
COU-AA 302 (27)	Abirateron vs. Placebo	vor Docetaxel	1088	Koprimäre Endpunkte: rPFS und OS	34,7 Monate vs. 30,3 Monate HR: 0,81 95%-KI: 0,70–0,93 p = 0,0033	4,4 Monate
PREVAIL (28)	Enzalutamid vs. Placebo	vor Docetaxel	1717	Koprimäre Endpunkte: rPFS und OS	32,4 Monate vs. 30,2 Monate HR: 0,71 95%-KI: 0,60–0,84 p < 0,001	2,3 Monate
TAX 327 (29)	Docetaxel vs. Mitoxantron		1006	OS	18,9 Monate vs. 16,5 Monate HR: 0,76 95%-KI: 0,62–0,94 p = 0,009	2,5 Monate
COU-AA 301 (30)	Abirateron vs. Placebo	nach Docetaxel	1195	OS	15,8 Monate vs. 11,2 Monate HR: 0,74 95%-KI: 0,64–0,86 p < 0,0001	4,6 Monate
AFFIRM (31)	Enzalutamid vs. Placebo	nach Docetaxel	1199	OS	18,4 Monate vs. 13,6 Monate HR: 0,63 95%-KI: 0,53–0,75 p < 0,001	4,8 Monate
ALSYMPCA (32)	Radium-223 (Alpha-Strahler) vs. Placebo	Nach Docetaxel (bei prädominant ossärer Metastasierung ohne viszerale Metastasen)	921	OS	14,0 Monate vs. 11,2 Monate HR: 0,70 95%-KI: 0,55–0,88 p = 0,002	3,8 Monate
TROPIC (33)	Cabazitaxel vs. Mitoxantron	nach Docetaxel	755	OS	15,1 Monate vs. 12,7 Monate HR: 0,70 95%-KI: 0,64–0,86 p < 0,0001	2,4 Monate
CARD (34)	Cabazitaxel vs. Enzalutamid oder Abirateron (alternativer Androgenhemmer, der in Vortherapie noch nicht benutzt wurde)	nach Docetaxel und nach Androgenhemmer (Abirateron oder Enzalutamid)	255	rPFS	13,6 Monate vs. 11,0 Monate HR: 0,64 95%-KI: 0,46–0,89 p = 0,008	2,6 Monate

HR: Hazard Ratio; OS: Gesamtüberleben; rPFS: radiographisches progressionsfreies Überleben

einzelnen DNA-Alterationen, so zeigt sich, dass der OS-Benefit hauptsächlich durch *BRCA1* (n = 10 Patienten, HR: 0,42; 95%-KI: 0,12–1,53) und *BRCA2* (n = 128 Patienten, HR: 0,59; 95%-KI: 0,37–0,95) getrieben ist (42).

Als Kritikpunkt der Studie ist der sehr schwache Kontrollarm anzusehen, da die Ansprechraten für das eine NHA nach Einsatz des anderen erwartungsgemäss sehr tief sind und einige Patienten keine Chemotherapie erhalten haben (36).

PSMA-Therapie

Viele Prostatakarzinomzellen exprimieren PSMA (*Prostate Specific Membrane Antigen*), was therapeutisch genutzt werden kann. Mit ¹⁷⁷Lutetium-PSMA-617 steht eine Verbindung eines PSMA-Liganden mit einem therapeutisch wirksamen Betastrahler (¹⁷⁷Lu) zur Verfügung. In einer ersten randomisierten Phase-II-Studie mit 200 Patienten (ANZUP 1603) wurde ¹⁷⁷Lutetium-PSMA mit der Chemotherapie Cabazitaxel verglichen (43). Alle Studienteilnehmer hatten ein mCRPC mit relevanter PSMA-Expression in allen Tumoranteilen und als Vortherapie mindestens eine neue endokrine Therapie und Docetaxel erhalten.

Bei allen Patienten musste als Diagnostik ein ⁶⁸Ga-PSMA-PET und ein ¹⁸F-FDG-PET-CT vorliegen. Sie durften dabei nur PSMA-positive Läsionen und keine FDG-positiven und gleichzeitig PSMA-negativen Läsionen aufweisen. Im ¹⁷⁷Lutetium-PSMA-617-Arm erhielten die Patienten bis zu 6 Zyklen Lutetium mit 8,5 GBq als intravenöse Therapie in 6-wöchigen Abständen. Im Cabazitaxel-Arm wurden bis zu 10 Zyklen Cabazitaxel 20 mg/m² i. v. alle 3 Wochen verabreicht. Der primäre Endpunkt war das PSA-Ansprechen (definiert als PSA-Reduktion um $\geq 50\%$ gegenüber der Baseline). Die PSA50-Response lag im Lu-PSMA-Arm bei 66%, verglichen mit 37% im Cabazitaxel-Arm, was einer absoluten Reduktion von 29% entspricht und statistisch signifikant war. Präliminäre Daten zum sekundären Endpunkt PSA-PFS zeigten eine HR von 0,69 zugunsten der Lu-PSMA-Therapie (zum Zeitpunkt der Publikation noch nicht signifikant). Nebenwirkungen im Lu-PSMA-Arm waren v. a. Thrombopenie (G3/4: 11%), Anämie (G3/4: 8%), Mundtrockenheit (G1/2: 59%) sowie trockene Augen (G1/2: 30%).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ¹⁷⁷Lu-PSMA bei vorbehandelten mCRPC-Patienten eine gute Wirksamkeit hat, zumindest gemessen am biochemischen Ansprechen, und somit eine aussichtsreiche Therapie darstellt. Die Resultate der laufenden Phase-III-Studie VISION, welche die ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-Therapie gegen die *Best Supportive Care* (BSC) bei Patienten mit PSMA-positivem mCRPC nach Vortherapie mit mindestens einer neuen endokrinen Therapie und ein bis zwei Taxanen vergleicht, sind zum jetzigen Zeitpunkt noch ausstehend (44).

Immuntherapie mit Immun-Checkpoint-Hemmern

Immuntherapien mit Immun-Checkpoint-Hemmern haben beim Prostatakarzinom bisher insgesamt enttäuscht. So lag in der Phase-II-Studie KEYNOTE-199, welche 258 Patienten mit mCRPC und Progression nach Docetaxel untersuchte, die objektive radiographische Ansprechrate mit Pembrolizumab bei PDL-1-positiven Tumoren bei nur 5% (45).

Die randomisierte Phase-III-Studie IMbassador250 schloss 759 Patienten mit mCRPC ein und verglich Enzalutamid mit oder ohne Atezolizumab (einem PD-L1-Antikörper) (46). Alle Studienteilnehmer waren entweder progredient nach Abirateron und Docetaxel oder keine Kandidaten für eine Chemotherapie. In Bezug auf den primären Endpunkt OS unterschieden sich die beiden Vergleichsgruppen nicht (medianes OS 15,2 Monate unter Atezolizumab plus Enzalutamid gegenüber 16,6 Monate unter Enzalutamid mono, HR: 1,12). Auch Subgruppenanalysen zeigten keine Gruppe, die von der Ergänzung mit der Immuntherapie profitierte.

Tumoren mit defizientem Mismatch-Reparatur-Mechanismus (dMMR) oder hoher Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) zeigen in der Regel ein gutes Ansprechen auf Immun-Checkpoint-Hemmer, unabhängig vom Tumortyp. Dies zeigte etwa die Studie KEYNOTE-158 für Pembrolizumab (Keytruda®) (47). Diese Studie (zusammen mit weiteren) führte zur FDA-Zulassung von Pembrolizumab bei soliden Tumoren mit dMMR nach Progress unter Vortherapien, wenn keine guten alternativen Therapieoptionen bestehen. Obwohl der Anteil an Männern mit Prostatakarzinom in KEYNOTE-158 sehr klein war (n = 6) und der Anteil von Prostatakarzinomen mit dMMR/MSI-H < 5% beträgt, kommt eine entsprechende Therapie bei fehlenden Alternativen in diesen Einzelfällen in Betracht (47–51). Grundsätzlich ist die somatische Testung (Tumorgewebe) auf Alterationen in den Genen für HRR und auf dMMR sowie die Keimbahntestung (Blutanalyse) auf Alterationen in den Genen für HRR gemäss internationaler Leitlinien beim mCRPC empfohlen, da sich daraus die oben erwähnten therapeutischen Optionen ergeben können. Wichtig zu wissen, ist, dass insbesondere die Keimbahntestung eine umfassende Aufklärung des Patienten bedingt und eine Kostengut-sprache der Krankenkasse benötigt (15, 16).

Knochengesundheit

Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom

Bei Männern mit mHSPC ist die Prävention eines Knochenabbaus unter der ADT wichtig. Patienten sollen ermutigt werden, sich genügend zu bewegen und auf Nikotin sowie übermässigen Alkoholkonsum zu verzichten. Zudem ist auf eine ausreichende Vitamin-D- und Kalziumzufuhr zu achten. Die Gabe von Zoledronat 4 mg alle 4 Wochen (Zometa®) ergab keinen

Nutzen in Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten eines ersten Skelett ereignisses (Skeletal-Related Event, SRE) oder hinsichtlich des Gesamtüberlebens (52, 53). Zoledronat alle 4 Wochen und auch Denosumab 120 mg alle 4 Wochen (Xgeva®) sollten deshalb nicht verabreicht werden. Mithilfe des «Fracture Risk Assessment Tool» (FRAX®)-Algorithmus lässt sich das 10-Jahres-Frakturrisiko mit oder ohne Knochendichtemessung berechnen. Bei hohem Frakturrisiko kann der Einsatz von Denosumab 60 mg alle 6 Monate (Prolia®) oder Zoledronat 5 mg einmal jährlich (Aclasta®) überlegt werden.

Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Bei Patienten mit mCRPC mit Knochenmetastasen wird neben Ermutigung zur Bewegung und zu ausreichender Vitamin-D- und Kalziumzufuhr der Einsatz von Zoledronat (4 mg, alle 4 Wochen) oder Denosumab (120 mg alle 4 Wochen) empfohlen, da dies das Auftreten von skelettalen Ereignissen (pathologische Frakturen, Radiotherapie, Operation am Knochen und Myelokompression) verzögern oder verhindern kann (54–56).

Vor Behandlungsbeginn sollte eine zahnärztliche Untersuchung erfolgen, da ein nicht sanierter Zahnstatus und insbesondere Wurzelbehandlungen unter einer Behandlung mit Denosumab oder Bisphosphonaten mit einem deutlich erhöhten Risiko für eine Kieferosteonekrose assoziiert sind. Zudem ist auf eine ausreichende Kalziumsubstitution zu achten und der Kalziumspiegel vor Verabreichung zu kontrollieren. ■

PD Dr. med. Arnold Templeton
Leitender Arzt Onkologie
arnold.templeton@claraspital.ch

Dr. med. Thomas Schmid
Leitender Arzt Medizinische Onkologie

St. Claraspital
Tumorzentrum C21
Kleinriehenstrasse 30
4058 Basel

Interessenkonflikte:

Arnold Templeton: Honorare: Astellas; Advisory Board: MSD, Astellas, BMS (Inst.), MSD (Inst.), Janssen (Inst.), Roche (Inst.), Sanofi (Inst.); Kongress-/Reiseunterstützung: Sanofi, Janssen, Ipsen, Roche.

Thomas Schmid: Keine

Quellen:

1. Gravis G et al.: Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label; phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(2):149-158.
2. Gravis G et al.: Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non-Castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol.* 2016;70(2):256-262.
3. Sweeney CJ et al.: Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(8):737-746.
4. Kyriakopoulos CE et al.: Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(11):1080-1087.
5. James ND et al.: Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10024):1163-1177.

Merkmale

- In den letzten 6 Jahren konnte für das metastasierte hormonsensitive Prostatakarzinom (mHSPC) in grossen Phase-III-Studien eine deutliche Verbesserung der Prognose durch die frühe Ergänzung einer Chemotherapie mit Docetaxel oder einer neuen endokrinen Therapie gezeigt werden.
- Beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) sind die neuen endokrinen Therapien – Abirateron und Enzalutamid – sowie die Chemotherapie mit den Taxanen Docetaxel und Cabazitaxel oder allenfalls der Alpha-Strahler Radium-223 die etablierten medikamentösen Therapieoptionen.
- Die optimale Sequenz dieser Therapien ist zum jetzigen Zeitpunkt unklar.
- In der randomisierten Phase-III-Studie PROfound erreicht der PARP-Hemmer Olaparib bei Männern mit mCRPC und Mutation in einem mit der DNA-Reparatur assoziierten Gen (insbesondere einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation) und Krankheitsprogression unter einer Behandlung mit Abirateron und/oder Enzalutamid ein signifikant besseres rPFS und OS im Vergleich zu Abirateron bzw. Enzalutamid.
- ¹⁷⁷Lutetium-PSMA-617 erreichte im Vergleich zu Cabazitaxel eine signifikant bessere PSA50-Response.
- Immuntherapien mit Immun-Checkpoint-Hemmern haben beim Prostatakarzinom bisher insgesamt enttäuscht.

6. Clarke NW et al.: Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol.* 2019;30(12):1992-2003. Korrigendum in: *Ann Oncol.* 2020;31(3):442.
7. Fizazi K et al.: Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(4):352-360.
8. Fizazi K et al.: Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(5):686-700.
9. James ND et al.: Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med.* 2017;377(4):338-351.
10. James ND et al.: Abiraterone acetate plus prednisolone for hormone-naïve prostate cancer (PCa): Long-term results from metastatic (M1) patients in the STAMPEDE randomised trial (NCT00268476). *Ann Oncol.* 2020;31(Suppl 4):S509.
11. Parker CC et al.: Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;392(10162):2353-2366.
12. Armstrong AJ et al.: ARCHES: A Randomized; phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(32):2974-2986.
13. Davis ID et al.: Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(2):121-131.
14. Chi KN et al.: Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(1):13-24.
15. Parker C et al.: Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(9):1119-1134.
16. NCCN Guidelines Prostate Cancer, Version 3.2020, Nov 18, 2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_blocks.pdf
17. Bellera CA et al.: Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol.* 2012;23(8):2166-2172.
18. Sydes MR et al.: Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol.* 2018;29(5):1235-1248.
19. Cornford P et al.: EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2017;71(4):630-642.
20. Hussain M et al.: Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2465-2474.
21. Sternberg CN et al.: Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(23):2197-2206.
22. Smith MR et al.: Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(15):1408-1418.
23. Small EJ et al.: Final survival results from SPARTAN, a phase III study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *J Clin Oncol.* 2020;38(15_Suppl):5516-5516.
24. Fizazi K et al.: Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(13):1235-1246.
25. Fizazi K et al.: Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *N Engl J Med.* 2020;383(11):1040-1049.

26. Kumar J et al.: Comparative efficacy of apalutamide, darolutamide and enzalutamide for treatment of non-metastatic castrate-resistant prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Urol Oncol.* 2020;38(11):826-834.
27. 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(2):152-160.
28. Beer TM et al.: Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014;371(5):424-433.
29. Berthold DR et al.: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol.* 2008;26(2):242-245.
30. 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(10):983-992.
31. Scher HI et al.: Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1187-1197.
32. Parker C et al.: Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213-223.
33. 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(9747):1147-1154.
34. de Wit R et al.: Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(26):2506-2518.
35. Attard G et al.: Abiraterone Alone or in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer With Rising Prostate-Specific Antigen During Enzalutamide Treatment. *J Clin Oncol.* 2018;36(25):2639-2646.
36. Khalaf DJ et al.: Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(12):1730-1739.
37. de Bono JS et al.: Antitumour Activity and Safety of Enzalutamide in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated with Abiraterone Acetate Plus Prednisone for ≥ 24 weeks in Europe. *Eur Urol.* 2018;74(1):37-45.
38. Pezaro C.: PARP inhibitor combinations in prostate cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:1758835919897537.
39. Iglehart JD et al.: Synthetic lethality – a new direction in cancer-drug development. *N Engl J Med.* 2009;361(2):189-191.
40. Robinson D et al.: Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell.* 2015;161(5):1215-1228.
41. de Bono JS et al.: Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2091-2102.
42. Hussain M et al.: Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(24):2345-2357.
43. Hofman MS et al.: [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet.* 2021;397(10276):797-804.
44. Study of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (VISION). NCT03511664. www.clinicaltrials.gov
45. Antonarakis ES et al.: Pembrolizumab for Treatment-Refractory Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Multicohort, Open-Label Phase II KEYNOTE-199 Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(5):395-405.
46. Sweeney CJ et al.: IMbassador250: A phase III trial comparing atezolizumab with enzalutamide vs enzalutamide alone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). AACR Annual Meeting 2020; April 27-28, Abstract CT014.
47. Marabelle A et al.: Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):1-10.
48. Le DT et al.: Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017;357(6349):409-413.
49. Abida W et al.: Analysis of the Prevalence of Microsatellite Instability in Prostate Cancer and Response to Immune Checkpoint Blockade. *JAMA Oncol.* 2019;5(4):471-478.
50. Robinson D et al.: Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell.* 2015;161(5):1215-1228.
51. Middha S et al.: Reliable Pan-Cancer Microsatellite Instability Assessment by Using Targeted Next-Generation Sequencing Data. *JCO Precis Oncol.* 2017. doi: 10.1200/PO.17.00084.
52. James ND et al.: Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage; platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10024):1163-1177.
53. Smith MR et al.: Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). *J Clin Oncol.* 2014;32(11):1143-1150.
54. Coleman R et al.: Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2020;31(12):1650-1663.
55. Saad F et al.: Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(11):879-882.
56. Fizazi K et al.: Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet.* 2011;377(9768):813-822.
57. Templeton A et al.: Interdisziplinäre schweizerische Konsensempfehlungen, Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. *SMF* 2020;20(49-50):718-723.