

Rationale Therapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms

J. Kranz und M. Saar

Die Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms hat sich durch die Zulassung innovativer Therapien fortwährend verbessert. Aktuelle Studiendaten zeigen ein medianes Gesamtüberleben der Patienten von mehr als 3 Jahren [1]. Im Folgenden soll ein Überblick über die derzeit in Deutschland verfügbaren und in Aussicht stehenden Therapieoptionen gegeben werden.

Das kastrationsresistente Prostatakarzinom

Ein kastrationsresistentes Prostatakarzinom liegt vor, wenn Patienten medikamentös (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten) oder chirurgisch kastriert wurden und ein PSA-Anstieg in drei aufeinander folgenden Analysen in mindestens einwöchigem Abstand auftritt. Hierbei liegt definitionsgemäß ein PSA-Wert > 2 ng/ml vor oder es besteht ein radiologischer Progress (nach Definition der Prostate Cancer Working Group), während das Serumtestosteron 50 ng/dl nicht überschreitet.

Nicht-metastasiert

Sofern Patienten ohne Anhalt für eine Fernmetastasierung kastrationsresistent werden, spricht man von einem nicht metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom. Diese Patienten müssen von metastasierten Patienten abgegrenzt betrachtet werden und zeigen ein deutlich verbessertes Überleben von ≥ 6 Jahren [2]. Diese Patienten müssen vor Therapieeinleitung jedoch in einer Schnittbildgebung des Abdomens und Beckens sowie in einer Knochenszintigraphie metastasenfrem sein und eine PSA-Verdopplungszeit von ≤ 10 Monaten aufweisen. Bisher wurden die sekundären Hormontherapien Apalutamid, Darolutamid und Enzalutamid zugelassen [2–4]. Lediglich Lymphknotenmetastasen bis zu 2 cm, die unterhalb der Aortenbifurkation zur Darstellung kommen, waren unter der

Gabe von Apalutamid und Darolutamid erlaubt. Erfreulicherweise zeichnen sich diese Therapien durch eine sehr hohe Effektivität mit PSA-Ansprechraten von > 50 % in knapp 90 % der Patienten und einer Verzögerung tumorbedingter Symptome bei gleichbleibender Lebensqualität aus [2, 4]. Offensichtlich sprechen die Patienten im weiteren Krankheitsverlauf auch auf die weiteren zugelassenen Therapien an, ohne dass hier eine Präferenz für eine bestimmte Substanz bei Auftreten von Metastasen gesehen werden kann [5].

Metastasiert

Deutlich vielfältiger und in ihrem Anwendungsspektrum komplexer sind die Therapien beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC). Dabei waren Chemotherapien initial als Standardtherapie für solche Patienten anzusehen; Docetaxel wurde nach positiver Testung in der TAX 327-Studie (Overall Survival, OS; 19,2 Mo. vs. 16,3 Mo.) 2004 zugelassen [6]. Es folgte mit Cabazitaxel eine weitere zytostatische Therapie, die speziell auf Patienten, die eine Resistenz auf Docetaxel erfahren hatten, zugeschnitten war und in 2010 zugelassen wurde [7]. Ein großer Meilenstein wurde dann ein Jahr später erreicht, als in der Cougar 301-Studie gezeigt werden konnte, dass auch in der Kastrationsresistenz eine Inhibition des CYP17-Enzyms mit konsekutiver Blockade

der extragonadalen, testikulären und intratumoralen Androgenbiosynthese effektiv ist und deutlich geringere Nebenwirkungen als eine Chemotherapie aufweist [8]. Es folgte auch die Zulassung von Enzalutamid, einem Androgenrezeptorblocker, der kompetitiv an die Ligandenbindungsdomäne des Androgenrezeptors andockt und hierdurch dessen Translokation in den Zellkern verhindert, was Rezeptorkofaktoren und die Transkription inhibiert [9]. Während diese primär nur nach Docetaxel-Chemotherapie zugelassenen Androgenrezeptor-gerichteten-Substanzen (ARPI) auch als Erstlinientherapie, also vor Docetaxel, getestet und zugelassen wurden [10, 11], konnte für Patienten mit symptomatischen Knochenmetastasen eine weitere Therapie, nämlich Radium-223, als effektiver α -Strahler zugelassen werden [12]. Aktuell wird der Therapiealgorithmus beim mCRPC durch zwei weitere, durch spezifische Patientenkriterien in ihrer Wirksamkeit abschätzbare Therapieoptionen erweitert, die in der Folge etwas genauer beleuchtet werden.

In der Vision-Studie wurden im besten Sinne eines theranostischen Ansatzes – also der Verknüpfung von in diesem Fall Prostata-spezifischen-Membranantigen (PSMA)-gerichteter Diagnostik und Therapie – Patienten eingeschlossen, die PSMA-positive Läsionen zeigten und zuvor