

Knochenmetastasen verzögern

Die Osteoklasteninhibition könnte beim kastrationsrefraktären Prostatakarzinom ein vielversprechender Therapieansatz zur Verzögerung der Metastasierung sein.

Ein wichtiger Faktor für Bildung, Funktion und Überleben der Osteoklasten ist RANKL (Receptor Activator of NF- κ B Ligand). 319 Studienzentren in 30 Ländern weltweit überprüften in einer Phase-III-Studie die Wirksamkeit des RANKL-Antikörpers Denosumab beim kastrationsrefraktären Prostatakarzinom ohne nachgewiesene Metastasierung. 1.432 Männer mit hohem Risiko für Knochenmetastasen bei einem PSA-Wert von 8 ng/ml oder einer PSA-Verdopplungszeit von höchstens zehn Monaten erhielten alle vier Wochen randomisiert und doppelblind 120 mg Denosumab oder Placebo s.c. Alle vier Monate wurde das Skelett radiologisch untersucht, bei Metastasen die Therapie abgebrochen und eine dem Befund entsprechende Standardtherapie begonnen.

Das knochenmetastasenfreie Überleben als primärer Endpunkt war am Ende der Doppelblindphase, nach mindestens 24 Monaten, in der Verumgruppe signifikant um 4,2 Monate länger als unter Placebo

(median 29,5 vs. 25,2 Monate, Hazard Ratio [HR] 0,85; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,73–0,98). Der Antikörper verlängerte zudem signifikant die Zeit bis zum ersten Nachweis von Knochenmetastasen (33,2 vs. 29,5 Monate; HR 0,84; 95%-KI 0,71–0,98; $p = 0,032$). Für das Gesamtüberleben war allerdings kein Vorteil nachweisbar (43,9 vs. 44,8 Monate, $p = 0,91$). Sarah Payton weist in einem Kommentar daraufhin, dass dies möglicherweise durch das umgehende Absetzen von Denosumab bei Auftreten von Metastasen zu erklären ist.

Unerwünschte Wirkungen waren in beiden Studienarmen vergleichbar häufig mit Ausnahme von Kieferosteonekrosen (33-mal unter Denosumab,

Kann ein RANK-Ligand Metastasen im Knochen verhindern?



nicht unter Placebo) und Hypokalzämien (zwölf vs. zwei Fälle). Christopher Logothetis sieht in seinem Kommentar wegen zu vieler Unklarheiten noch keinen Grund, Denosumab in der Breite zur Prävention einzusetzen.

FAZIT: Die Phase-III-Studie weist auf eine mögliche Verlängerung der Zeit bis zur Metastasierung durch den Antikörper Denosumab hin. Allerdings lässt sie viele Fragen offen, die vor einem breiten Einsatz zur Prävention von Knochenmetastasen zu klären sind. *Friederike Klein*

Smith MR et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012; 379(9810):39–46. – Kommentare: Logothetis C. Treatment of prostate cancer metastases: more than semantics. *Ibidem* 4–6; Payton S. Does Denosumab have a role in metastasis prevention? *Nature Rev Urol*. 2012; 9(1):1.

Kombiniert gegen lokal fortgeschrittene Tumoren

Profitieren Patienten von einer zusätzlichen Strahlentherapie, wenn sie wegen eines fortgeschrittenen Prostatakarzinoms eine Androgenentzugstherapie erhalten? In einer öffentlich finanzierten Studie ging man der Frage nach.

Die randomisiert-kontrollierte Studie umfasste hauptsächlich Patienten mit T3- oder T4-Karzinomen, daneben Patienten mit T2-Tumoren, wenn der PSA-Wert bei mehr als 40 ng/ml lag oder bei mehr als 20 ng/ml, wenn gleichzeitig ein Gleason-Wert von 8 oder höher vorlag. Die insgesamt 1.205 Patienten erhielten unverblindet eine alleinige Androgenentzugstherapie (ADT, $n = 602$) oder in Kombination mit einer Strahlentherapie über 2 bis 2,5 Wochen (65–69 Gy bei Prostata und Samenblasen, 45 Gy bei Beckenlymphknoten, ADT+RT, $n = 603$). Zum Zeitpunkt der vorgestellten Interimsanalyse waren nach medianen sechs Jahren 320 Patienten verstorben, davon 175 im ADT- und 145 im ADT+RT-Arm.

Etwa jeder zehnte Patient des ADT-Arms hatte allerdings irgendwann im Verlauf doch noch eine Strahlentherapie erhalten.

Für den ADT+RT-Arm errechnete sich ein signifikanter Vorteil hinsichtlich des 7-Jahres-Gesamtüberlebens (74 vs. 66 %, Hazard Ratio 0,77; 95%-Konfidenzintervall 0,61–0,98; $p = 0,033$). Über die lange Beobachtungszeit hinweg dokumentierten die Untersucher nur eine geringe zusätzliche Toxizität und Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Späte gastrointestinale Nebenwirkungen oder solche der Harnwege schienen nicht wesentlich häufiger als im Kontrollarm. Allerdings weist Matthew R. Cooperberg in einem Editorial daraufhin, dass die verwendeten Erhebungsinstrumente

strahlentherapiebedingte Nebenwirkungen nur unzureichend abbilden und auch nur noch von einem kleineren Teil der Patienten nach vielen Jahren ausgefüllt wurden. Dennoch unterstreicht er die Bedeutung der Studie: Die antiandrogene Therapie allein genügt bei diesen Patienten nicht. Ihnen sollte in jedem Fall eine aggressivere, kombinierte Strategie angeboten werden.

Fazit: Bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom verlängert eine Strahlentherapie zusätzlich zur Androgenentzugstherapie das Überleben. Deshalb sollte diese kombinierte Option immer mit den Patienten diskutiert werden. *Friederike Klein*

Warde P et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2011; 378(9809):2104–11. – Editorial: Cooperberg MR High-risk prostate cancer: treat the prostate. *Ibidem* 2056–7.