

# Die ossäre Metastasierung des Prostatakarzinoms

**Das Prostatakarzinom ist die dritthäufigste tödlich verlaufende Tumorerkrankung, an welcher in Deutschland jedes Jahr über 12.000 Patienten versterben [2]. Maßgeblich verantwortlich hierfür ist die Progression hin zum metastasierten Tumorge-schehen. Typischerweise erfolgt die Metastasierung zunächst in die regionalen Lymphknoten und von hieraus in das knöcherne Skelett.**

In Autopsiestudien von Prostatakarzinompatienten mit metastasierten Tumoren fanden sich bei 90% gleichzeitig Knochenmetastasen, während nur 10% Organmetastasen ohne Knochenbeteiligung aufwiesen [5]. Hinsichtlich der Morbidität der Erkrankung kommt der ossären Metastasierung eine zentrale Rolle zu. Metastasenbedingte Skelettsymptome („skeletal-related events“, SRE) sind vielfältig, gemeinsam ist ihnen eine massive Reduktion der Lebensqualität der Patienten. Knochenschmerzen, -destruktionen, metastasenbedingte nervale und spinale Kompressionen sowie pathologische Frakturen komplizieren die Erkrankung und erfordern weiterführende Therapien von Analgetika bis hin zu Interventionen wie palliativer Radiatio oder Operationen. Mit dem Ausmaß und der Anzahl skelet-taler Komplikationen korreliert neben der Morbidität zudem auch die Mortalität [42]. Daher ist die medikamentöse Therapie zur Verhinderung oder Verzögerung des Auftretens ossärer Metastasen ein integrativer Bestandteil der modernen Tumorbehandlung. Bisherige sowie neue Therapieformen basieren auf einem zunehmend detaillierteren Verständnis der

Knochenphysiologie sowie der Pathophy-siologie der ossären Metastasierung.

## Physiologischer Knochenstoffwechsel

Die gesunde Knochenhomöostase ist eine Balance von kontinuierlichem Knochen-aufbau durch Osteoblasten und osteoklas-teninduzierter Knochenresorption. Die interagierenden Zelltypen unterscheiden sich dabei nicht nur in ihrer Funktion, sondern auch bezüglich ihrer Herkunft. Während Osteoblasten aus mesenchyma-len Stammzellen differenzieren, stammen Osteoklasten der monozytären Differen-zierungsreihe und damit von hämatopo-etischen Stammzellen ab. Die Interak-tion der beiden Zelltypen wird durch das RANK/RANKL/OPG-System gesteuert. Sowohl der Rezeptor RANK („receptor activator of NF- $\kappa$ B“) als auch dessen Li-gand RANKL sind Mitglieder der TNF-Superfamilie („tumor necrosis factor“) und werden physiologisch von Osteoblas-ten und Stromazellen produziert. RANK und RANKL sind dabei für die Differen-zierung und die Aktivierung der Osteo-klasten von zentraler Bedeutung. Gegen-regulatorisch zur knochenabbauenden Osteoklastenaktivierung wirkt Osteopro-tergerin (OPG), welches ebenfalls von Os-teoblasten synthetisiert und sezerniert wird. Das Verhältnis von OPG/RANKL reguliert also die Knochenbilanz mit Os-teoporose als einem und Osteopetrose als anderem Extrem [17].

## Ossäre Metastasierung

Warum das Prostatakarzinom über-haupt nach Ausbreitung in die regionalen Lymphknoten ossär metastasiert, ist nicht durch vaskuläre Abflussverläufe erklär-bar. Neben begünstigenden Faktoren, wie einer hohen Konzentration von Wachs-tumsfaktoren im Knochen, besteht ein ak-tives „homing“ mit wachstumsfördernder Interaktion zwischen Knochen und disse-minierten Tumorzellen [30].

Einer der ersten Schritte hin zur Me-tastasierung der meisten Tumorentitäten ist die epithelial-mesenchymale Transfor-mation. Epitheliale Tumorzellen erhal-ten die Fähigkeiten sich aus dem Zellver-band zu lösen, zur Migration und Inva-sivität. Nach Loslösung aus dem Zellver-band und Eintritt in die Zirkulation la-gern sie sich vorzugsweise an Endothel-zellen im Knochenmark an. Mediiert wird das „homing“ der Karzinomzellen in den Knochen u. a. durch multiple Che-mokine/Chemokine-Rezeptorinteraktio-nen [34]. Ein gut studierter Rezeptor ist CXCR4, welcher im Vergleich zu norma-lem Gewebe sowohl in Prostatakarzinom-zelllinien, in primärem Prostataumorge-webe als auch in Metastasen überexpri-miert ist. Sein Ligand SDF1 ist dagegen stark an den Zielorten der Metastasierung wie Knochen, Lymphknoten und der Le-ber exprimiert [32].

In Zellkulturversuchen führt eine Be-handlung von Prostatakarzinomzellen mit SDF1 zu einer Erhöhung der Adhäsions-fähigkeit an endotheliale Zellen. Ein expe-riimentelles Ausschalten des CXCR4-Re-zeptors dagegen resultiert in der Abnah-me der Angiogenese, Lymphangiogenese

und VEGF-Expression in vitro sowie zur Abnahme der ossären Metastasierung in vivo [41]. Die Fähigkeit der disseminierten Karzinomzellen in einen „bone-like phenotyp“ zu wechseln wird als „Osteomimicry“ bezeichnet. Dieser Phänotyp erlaubt es, den Karzinomzellen sich optimal in der Nische des Knochens anzusiedeln und dort zu proliferieren [20].

Das molekularbiologische Verständnis der Interaktion zwischen Karzinomzellen und Knochen bietet die Grundlage für verschiedene experimentelle Ansätze. Limitiert wird dies derzeit u. a. durch fehlende Tiermodelle, welche verlässlich die Progression des Primärtumors bis hin zur Knochenmetastasierung rekapitulieren.

### Pathologisch veränderter Knochenstoffwechsel

Auch ohne Knochenmetastasierung findet sich bei Prostatakarzinompatienten aufgrund antiandrogener Therapien mit GnRH-Agonisten häufig ein pathologisch veränderter Knochenstoffwechsel. Der Hormonentzug führt im Verlauf zum Hypogonadismus und Serumtestosteronleveln auf Kastrationsniveau, was wiederum eine parathyroidal vermittelte Aktivierung der Osteoklasten mit Osteoporose und/oder pathologischen Frakturen zur Folge haben kann [29]. Ossäre Prostatakarzinommetastasen erscheinen radiologisch osteoblastisch, jedoch finden sich histologisch und biochemisch ebenso deutliche Zunahmen der Ostoklastenanzahl als auch deren Aktivität [10].

Durch die metastatisch gesteigerte Osteoblastenaktivität kommt es zu Hypokalzämien, was zur parathyroidalen Stimulation, gesteigerter RANKL-Expression und somit Osteoklastenformation führt. Diese führt wiederum zur Freilegung von Wachstumsfaktoren aus dem Knochen, resultierender Tumorzellproliferation im Knochen, folgender Osteoblastenaktivierung mit Calciumphosphateinbau und sekundärem Hyperparathyreoidismus, was einem Teufelskreislauf gleichkommt. Auf dem Verständnis des physiologischen und pathologisch veränderten Knochenstoffwechsels beruhen sowohl die derzeitigen Standardtherapien mit Bisphosphonaten als auch neueren Therapien mit monoklonalen Antikörpern.

Urologe 2012 · 51:20–26 DOI 10.1007/s00120-011-2741-1  
© Springer-Verlag 2012

F. Moltzahn · G.N. Thalmann

### Die ossäre Metastasierung des Prostatakarzinoms

#### Zusammenfassung

Die ossäre Metastasierung korreliert neben der Morbidität auch mit der Mortalität des Prostatakarzinoms. Somit kommt der Therapie zur Verhinderung oder Verzögerung des Auftretens ossärer Metastasen eine zentrale Rolle in der Tumorbehandlung zu. Das wachsende Verständnis des physiologischen und pathologisch veränderten Knochenstoffwechsels führt zu neuen experimentellen und präklinischen Therapieansätzen mit Substanzen wie Endothelin-Rezeptorantagonisten, MET- und VEGFR-2-Inhibitoren oder <sup>223</sup>Radium. Etablierte klinische Therapien mit Bisphosphonaten erreichen über eine direkte Hemmung der Osteoklasten eine Reduktion skelettbedingter Ereignisse. Denosumab, ein humaner monoklonaler IgG-RANKL-An-

tikörper, erscheint im direkten Vergleich der derzeitigen Standardtherapie überlegen und hat darüber hinaus einen Vorteil auf das skelettmetastasenfreie Überleben der Patienten. Da Denosumab subkutan verabreicht werden kann und keiner Dosisanpassung an die Nierenfunktion bedarf, erscheint es als vielversprechende Alternative. Limitierend sind jedoch, trotz vergleichbarem Nebenwirkungsprofil mit Bisphosphonaten, die fehlenden Langzeitbeobachtungen.

#### Schlüsselwörter

Prostatakarzinom · Knochenmetastasen · Prostatakarzinom, kastrationsresistentes · Bisphosphonate · Denosumab

### Bone metastasis in prostate cancer

#### Abstract

Bone metastasis and skeletal complications have a devastating impact on the quality of life and are a major cause of morbidity in prostate cancer patients. In addition to established bone-targeted therapies, new drugs such as endothelin A receptor antagonists, MET and VEGFR-2 antagonists or radiopharmaceuticals are in the focus of development. The standard care in prostate cancer patients with bone metastases to prevent skeletal-related events (SRE) are bisphosphonates. Denosumab, a human monoclonal antibody against RANKL, appeared to be superior to

zoledronic acid for prevention of SRE and has been shown to prolong bone metastases-free survival. In contrast to zoledronic acid, denosumab clearance is not dependent on kidney function and can be administered subcutaneously. Similar rates of toxicity were observed for both substances; however, long-term data for denosumab are limited.

#### Keywords

Prostate cancer · Bone metastases · Prostate cancer, castration resistant · Bisphosphonates · Denosumab

### Therapeutische Beeinflussung der ossären Metastasierung

#### Experimentelle und präklinische Ansätze

#### Stammzellmobilisierung

CXCR4 und die VLA-4-medierte Chemotaxis erlauben Tumorzellen das „homing“ in z. B. Knochen. Dortiger Kontakt mit Stromazellen des Knochenmarks hält sie in der G0-Phase des Zellzyklus. Anti-VLA-4-Therapeutika mobilisieren hämatopoetische Stammzellen, führen zu einer erhöhten Konzentration leukämischen Tumorzellen im Blut und erhöhen somit deren Chemosensibilität [23]. Inwieweit dies für die Therapie ossärer Metastasen

im Prostatakarzinom hilfreich ist, ist noch unklar.

#### „Metastasis-associated protein 1“ (MTA-1)

MTA-1 erscheint nach Genexpressionsanalysen wichtig für die Progression und Metastasierung des Prostatakarzinoms. So finden sich in MTA-1-exprimierenden Tumoren höhere Proliferationsindexe, höhere VEGF-Level sowie eine vermehrte Gefäßneubildung. Ein experimentelles „MTA-1 silencing“ reduziert die Invasivität sowie die Angiogenese in vitro und verzögert die Tumorentstehung und Entwicklung in Mausxenografts. Klinische Versuche, die diesen Ansatz aufgreifen, stehen derzeit aus [19].

## Inhibierung des Knochenumsatzes vor Metastasierung

Da Wachstumsfaktoren v. a. während der Resorptionsphase freigesetzt werden, könnte eine Reduktion der Resorption sowohl die Entwicklung als auch das Wachstum ossärer Metastasen beeinflussen [35]. Im Mausmodell resultierte die Therapie mit Bisphosphonaten vor der Ansiedlung von Tumorzellen zu einer signifikanten Reduktion ossärer Metastasen, jedoch zeigte sich nach erfolgter Ansiedlung von Tumorzellen kaum noch ein Einfluss auf das Wachstum der Metastasen.

## XL-184/Cabozantinib

XL-184 oder Cabozantinib ist u. a. ein MET- und VEGFR-2-Inhibitor. Im Prostatakarzinom resultiert eine MET-Aktivierung, wie in anderen Tumoren, in einer gesteigerten Fähigkeit zur Progression, Invasivität und Metastasierung [43]. Kombiniert damit, dass die Androgendeprivation zur MET-Aktivierung und die Tumorprogression zu erhöhten MET-Leveln führt, bietet sich hier ein interessanter therapeutischer Ansatzpunkt. Eine Phase-II-Studie untersuchte den oral verfügbaren Inhibitor XL-184 in 72 KRPCA-Patienten mit und ohne Knochenmetastasen. Es zeigten sich biochemisch erniedrigte Marker sowohl für die Osteoklasten als auch die Osteoblastenaktivität. Darüber hinaus fand sich skelettszintigraphisch ein teilweises bis komplettes Ansprechen nach den RECIST-Kriterien („response evaluation criteria in solid tumors“, [16]).

## Endothelin-Rezeptorantagonisten

Endothelin stimuliert u. a. die Differenzierung und Proliferation von Osteoblasten. Die Dysregulation des ET-1/ETA-Pathways ist in viele tumorigene Veränderungen des Prostatakarzinoms wie Proliferation, Apoptoseresistenz, Gefäßneubildung und Knochenmetastasierung involviert [6]. Nach vielversprechenden experimentellen Ergebnissen wurden die ET-Rezeptorantagonisten Atrasentan und Zibotentan in klinischen Studien evaluiert. Beide konnten jedoch in Phase-III-Studien die Erwartungen nicht erfüllen. 809 Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem (KRPCA) Prostatakarzinom wurden zu einer Atrasentan- oder Placebothherapie randomisiert, jedoch

wurde der primäre Endpunkt, die Verzögerung der Zeit bis zur Progression, nicht erreicht [7]. Eine Phase-III-Studie mit Zibotentan wurde gestoppt, da Zwischenergebnisse das Erreichen der Studienendpunkte, eine Verlängerung der Zeit bis zur Progression oder ein verlängertes Überleben, unrealistisch erschienen ließen. Eine weitere Zibotentan-Studie mit und ohne Docetaxel prüft ein verlängertes Gesamtüberleben und ist noch nicht abgeschlossen [3].

## Radium<sup>223</sup>

In der ALSYMPCA-Phase-III-Studie („alpharadin in symptomatic prostate cancer“) wurden über 900 Patienten mit CRPC und ossärer Metastasierung entweder zu 6 i. v.-Injektionen mit dem Alpha-Strahler Ra<sup>223</sup> in 4-wöchigen Abständen oder Placebothherapie randomisiert. Sie wurde in diesem Jahr gestoppt, da sie ihren primären Endpunkt, ein verlängertes Gesamtüberleben, erreichte [medianer „overall survival“ für Ra<sup>223</sup>: 14 vs. 11,2 Monate für die Placebogruppe; p=0,0022; Hazard-Ratio (HR) =0,699]. Genauere Details dieses vielversprechenden Ansatzes werden in Kürze bekannt gegeben [4].

## Klinische Ansätze

### Bisphosphonate

Bisphosphonate sind etablierte Bestandteile aktueller Therapieregime des ossär metastasierten Prostatakarzinoms. Die verschiedenen Bisphosphonate unterscheiden sich durch das Vorhandensein einer Aminogruppe erheblich bezüglich der Aktivität und Potenz, da diese sowohl für die Bindung an die Knochenmatrix (für die Phosphataseresistenz), aber auch für die unterschiedlichen Wirkungsweisen wichtig ist. Durch Ihre Affinität Calcium zu binden haben alle Bisphosphonate eine schlechte orale Bioverfügbarkeit. Gemeinsam ist den synthetischen Pyrophosphatanaloga die direkte Hemmung der Osteoklasten, da sie im Knochen an Hydroxyapatitkristalle binden, von Osteoklasten aufgenommen werden und letztlich zu deren Apoptose führen. Stickstoffhaltige Vertreter wie Zoledronsäure inhibieren Enzyme des Mevalonat-Pathways, welcher für die posttranslationale Modifikation mehrerer Protei-

ne wie GTPasen wichtig ist [26]. Nicht stickstoffhaltige Bisphosphonate wie Clodronat führen über die Bildung zytotoxischer ATP-Analoga zum Zelltod der Osteoklasten [25]. Interessanterweise haben Bisphosphonate aber nicht nur einen ossären, sondern ebenfalls einen indirekten und auch direkten Antitumoreffekt.

### Präklinische direkte Antitumoreffekte

Versuche mit u. a. Mamma-, Bronchial- und Prostatakarzinomzelllinien konnten einen direkten Effekt der Bisphosphonate auf die Tumorzellapoptose, Migrations- und Invasionsfähigkeit nachweisen [8]. Darüber hinaus zeigten Bisphosphonate einen antimetastatischen Effekt durch die Inhibierung der Adhäsionsfähigkeit von Tumorzellen an die Knochenmatrix [11]. Eine Interaktion mit der Chemotaxis wurde durch die Reduktion der CXCR4-Expression in Mammakarzinomzellen beschrieben [13]. Wichtig erscheint ein in mehreren experimentellen Settings beobachteter synergistischer Effekt von Bisphosphonaten und Chemotherapeutika wie z. B. Docetaxel [22, 38].

### Präklinische indirekte Antitumoreffekte

Zoledronsäure reduzierte in präklinischen Studien die tumorassoziierte Angiogenese [39]. In folgenden klinischen Studien fanden sich signifikant reduzierte VEGF-Level für mit Zoledronsäure vs. placebobehandelten Patienten mit metastasiertem Bronchialkarzinom [37]. Die Anzahl disseminierter Tumorzellen im Knochenmark erschien in mit Zoledronsäure behandelten Patienten signifikant geringer als in der Kontrollgruppe, wobei die Bedeutung der Anzahl disseminierter Tumorzellen für die Prognose der Erkrankung unklar ist [24].

### Klinische Effekte

Die meisten Erfahrungen mit der Bisphosphonat-Therapie stammen aus der Behandlung metastasierter Mammakarzinome. Die erste randomisierte Studie zur i. v.-Bisphosphonat-Therapie erfolgte an 295 Patientinnen mit ossär metastasierten Karzinomen. Sie erhielten die Standardchemotherapie mit und ohne Pamidronat. Es zeigt sich eine deutliche Ver-

Hier steht eine Anzeige.



längerung der Zeit bis zur Progression für die Pamidronat-Gruppe (249 vs. 168 Tage;  $p=0,02$ ; [9]). In folgenden doppelblinden placebokontrollierten Studien zeigte sich für Pamidronat in Kombination mit endokriner und auch mit chemotherapeutischer Therapie eine signifikant Verlängerung bis zum Auftreten von SRE (13 vs. 7 Monate;  $p=0,005$ ) sowie eine Abnahme der Anzahl von SRE. Gleichzeitig erschien die Bisphosphonat-Therapie bezüglich der Schmerzzraten, des Allgemeinbefindens sowie der Lebensqualität signifikant besser als die Placebothherapie [15, 33]. Im direkten Vergleich mit Zoledronsäure war die Substanz gleichwertig hinsichtlich der Reduktion des Auftretens relevanter SRE, jedoch erschien das Risiko eine SRE zu entwickeln mit Zoledronsäure signifikant geringer [27].

Im Prostatakarzinom resultierten erste Studien mit Bisphosphonaten in der Reduktion biochemischer Marker sowohl für die Osteoklasten- als auch die Osteoblastenaktivität. Die PR04-Studie des „Medical Research Council“ (MRC) schloss 508 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Karzinom und hohem Risiko für eine Metastasierung ein. Die Therapie mit Clodronat ergab gegenüber der Placebokontrolle nach einem medianen Follow-up von über 10 Jahren weder bezüglich des Überlebens, noch der Raten des knochemetastasenfreien Überlebens einen signifikanten Vorteil (80 vs. 68 Patienten mit SRE und 130 vs. 126 Verstorbene [12]). Die PR05-Studie schloss 311 Männer mit metastasiertem Prostatakarzinom ein und konnte nach einem 8-jährigen Follow-up erstmals ein verbessertes Gesamtüberleben für die Bisphosphonat-Therapie nachweisen (22% vs. 14%;  $HR=0,77$ ;  $p=0,032$ ). Weiterhin zeigte sich ein nichtsignifikanter Trend hinsichtlich einer Progression der Knochenmetastasen ( $p=0,066$  [12]).

Saad et al. [28] evaluierten in der Zometa-039-Studie den Nutzen der potenten Zoledronsäure in über 600 KRPCA-Patienten mit bekannten Knochenmetastasen. Gegenüber der Placebokontrolle ergab die Therapie mit 4 mg Zoledronsäure alle 3 Wochen sowohl eine signifikante Verminderung der Inzidenz von SRE (33% vs. 44%;  $p=0,021$ ) als auch eine Verzögerung bis zum ersten Auftreten um

über 4 Monate ( $p=0,009$ ). Darüber hinaus zeigte sich ein nicht-signifikanter Trend hinsichtlich eines verlängerten Gesamtüberlebens (Zoledronsäure 546 Tage vs. Placebo 469 Tage;  $p=0,103$ ) Dies könnte sich aus der Verzögerung pathologischer Frakturen, die das Risiko zu versterben deutlich erhöhen, erklären. Weitere wichtige Erkenntnisse stellten die gute Verträglichkeit des Medikaments sowie die Reduktion von Knochenschmerzen dar.

Eine retrospektive Studie bei Patienten mit Knochenmetastasen ohne bisherigen SRE ergab, dass Patienten welche Zoledronsäure erhielten, ein deutlich geringeres Risiko für die Entwicklung eines SRE in den folgenden 6 Monaten aufwiesen als Patienten ohne Therapie [36]. Aktuelle Studien evaluieren die Rolle der Bisphosphonat-Therapie im Prostatakarzinom zur wichtigen Frage der Prävention von Knochenmetastasen. Die europäische „Zoledronic Acid European Study“ (ZEUS) randomisierte über 1400 Patienten mit hormonsensitivem Karzinom zur antihormonellen Standardtherapie mit oder ohne zusätzliche 4 mg Zoledronsäure alle 3 Monate. Die Ergebnisse hierzu stehen aus [40].

Auch andere derzeit aktive Studien beschäftigen sich mit dem Effekt von Zoledronsäure in der Therapie des Prostatakarzinoms. Die „Trans-Tasman Radiation Oncology Group Randomised Androgen Deprivation And Radiotherapy-“ (RADAR-)Studie hat das PSA-Relapse freie Überleben als primären Endpunkt bestimmt. In vier Armen werden die Effekte der Dauer des Androgenentzuges (5 vs. 18 Monate) mit und ohne die zusätzliche Gabe von Zoledronsäure (4 mg) in Prostatakarzinompatienten welche bestrahlt werden evaluiert [1]. Die „Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficiency-“ (STAMPEDE-)Studie prüft Docetaxel, Zoledronsäure und Celecoxib entweder allein, oder in Kombination bei Patienten, bei denen ein Langzeitandrogenentzug indiziert ist. Primäre Endpunkte sind die Sicherheit der durchgeführten Therapien, rezidivfreies Überleben und Überleben der Patienten insgesamt. Auch diese Ergebnisse werden mit Spannung erwartet [18].

## Denosumab

Das Verständnis der zentralen Bedeutung von RANKL in der Osteoklastendifferenzierung und Aktivierung legt eine therapeutische Intervention nahe. Beeinflussung des RANK-RANKL-Systems in Tiermodellen ergab überzeugende Effekte zur Prävention einer tumorinduzierten Osteolyse. Denosumab, ein humaner monoklonaler IgG-RANKL Antikörper, zeigte in Phase-II-Studien eine deutliche Reduktion der Marker des Knochenumbaus [21]. Diese Ergebnisse aufgreifend randomisierte eine Phase-III-Studie mehr als 2000 Mammakarzinompatientinnen mit ossärer Metastasierung zur oralen Denosumab-Therapie oder i. v.-Zoledronsäure-Therapie respektive Placebokontrolle. Denosumab verzögerte signifikant die Zeit bis zum Auftreten der ersten ( $HR=0,82$ ;  $p<0,0001$ ) und weiterer SRE, während die Nebenwirkungsraten vergleichbar erschienen [31].

Fizazi et al. [14] führten dieses Studiendesign bei 1900 Männern mit kastrationsresistentem und metastasiertem Prostatakarzinom durch. Auch hier zeigte sich die Überlegenheit von 120 mg Denosumab subkutan alle 4 Wochen gegenüber 4 mg Zoledronsäure i. v. alle 4 Wochen hinsichtlich der Verzögerung der ersten SRE (17,7 vs. 20,7 Monate;  $p=0,0002$ ), aber auch folgender SRE. Bei beiden Studien ergab sich für das Gesamtüberleben oder die Verzögerung des Krankheitsverlaufs kein Unterschied. Hinsichtlich des Auftretens von Kiefernekrosen (unter Denosumab 2,3%, bei Zoledronat 1,3%) zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied. Die in den Phase-II-Studien beschriebene potente Reduktion des Knochenumbaus durch Denosumab könnte für die Vorteile gegenüber Zoledronsäure erklärend sein.

Ob die Therapie mit Denosumab einen Vorteil hinsichtlich der Prävention skeletaler Metastasen im Prostatakarzinom beinhaltet wird derzeit geprüft. Eine Zwischenveröffentlichung des Herstellers beschrieb eine Verlängerung der knochemetastasenfreien Zeit im Vergleich zu Placebo um bis zu 4,2 Monate ( $p=0,03$ ) sowie eine verlängerte Zeit bis zum Auftreten der ersten ossären Metastase bei KRPCA-Patienten, ohne Vorteil für das Gesamtüberleben.



ben. Aufgrund dieser Ergebnisse beantragte Amgen die Erweiterung der Indikation für nicht metastasierte Patienten bei der FDA. Im Vergleich zur Therapie mit Bisphosphonaten erscheinen den bisherigen Studienerkenntnissen nach die Nebenwirkungen von Denosumab gleichwertig, v. a. eine Häufung der gefürchtete Osteonekrose des Kiefers wurde nicht beobachtet. Insgesamt kommt es unter Denosumab-Therapie zu vermehrten infektiösen Nebenwirkungen sowie Hypokalziämien. Jedoch wurden unter Denosumab seltener Akutphasereaktionen und renalen Events beobachtet [14, 31]. Von Vorteil ist sicherlich die Applikationsmöglichkeit subkutan sowie die fehlende Anpassung an Niereninsuffizienzen. Zu bedenken sind allerdings die bisher limitierten Erkenntnisse der Langzeitanwendung.

### Fazit für die Praxis

- Knochenmetastasen und SRE sind Hauptursachen der Morbidität und Mortalität des metastasierten Prostatakarzinoms. Standardtherapeuti-

**kum zur Reduktion von SRE in KRPCA-Patienten mit ossärer Metastasierung ist derzeit die i. v.-Gabe von 4 mg Zoledronsäure alle 4 Wochen. Allerdings scheint der monoklonale RANKL-Antikörper Denosumab diesbezüglich überlegen. Darüber hinaus verlängert Denosumab nach ersten Studien ebenso die Zeit bis zum Auftreten der ersten ossären Metastase wie auch die Überlebenszeit ohne ossäre Metastasierung.**

- Die Nebenwirkungsprofile erscheinen dabei vergleichbar, jedoch bedarf die Therapie mit Denosumab keiner Anpassung an die Nierenfunktion und kann subkutan verabreicht werden.
- Erkenntnisse über die Langzeitnebenwirkungen stehen jedoch aus.

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. G.N. Thalmann**  
Urologische Universitätsklinik, Inselspital Bern,  
Anna-Seiler-Haus, Freiburgstraße 10,  
CH-3010 Bern,  
Schweiz  
George.Thalmann@insel.ch

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

1. Clinical trials gov (2008) RADAR Trial-Randomised androgen deprivation and radiotherapy. U.S. National Institutes of Health, Bethesda, <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00193856>
2. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (2011) GEKID, Lübeck, <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Atlas/CurrentVersion/Inzidenz/atlas.html>
3. UK Medicines Information (2011) UKMI, London, [http://www.ukmi.nhs.uk/applications/ndo/record\\_view\\_open.asp?newDrugID=4997](http://www.ukmi.nhs.uk/applications/ndo/record_view_open.asp?newDrugID=4997)
4. Bayer (2011) Alpharadin significantly improves overall survival in phase III trial in patients with castration-resistant prostate cancer that has spread to the bone. Bayer Healthcare, <http://www.bayer.com/en/news-detail.aspx?newsid=14775>
5. Bubendorf L, Schopfer A, Wagner U et al (2000) Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol* 31:578–583
6. Carducci MA, Padley RJ, Breul J et al (2003) Effect of endothelin-A receptor blockade with atrasentan on tumor progression in men with hormone-refractory prostate cancer: a randomized, phase II, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 21:679–689
7. Carducci MA, Saad F, Abrahamsson PA et al (2007) A phase 3 randomized controlled trial of the efficacy and safety of atrasentan in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 110:1959–1966



## 30. Deutscher Krebskongress

Berlin, 22. – 25. Februar 2012

Entwicklungen in der Krebsforschung aus erster Hand

Die steigende Zahl der Krebsneuerkrankungen ist alarmierend. Nur bessere Versorgungsstrukturen und optimierte Therapien können in dieser Situation weiterhelfen. Dazu braucht es eine exzellente Forschung und eine hohe Qualität in der Patientenversorgung. Um diesen Erfordernissen Nachdruck zu verleihen, wurde der kommende Deutsche Krebskongress unter das Motto „Qualität sichern – Forschung fo(e)rtern“ gestellt. Denn Forschungsförderung sollte an wesentlichen Punkten durchaus auch politisch eingefordert werden.

### Besonderheiten des DKK 2012

► Neben der Präsentation herausragender wissenschaftlicher Beiträge konzentriert sich das Programm auf gesundheitspolitische Themen. Im Rahmen der DKK-Veranstaltungen zum Nationalen Krebsplan werden Themen wie Krebsfrüherkennung, Qualitätssicherung, Arzneimittelbewertung und Patienteninformation diskutiert. Darüber hinaus wird es ein Symposium zur Qualität in der Patientenversorgung geben, das erstmalig in der Geschichte des DKK gemeinsam mit der renommierten amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie ASCO durchgeführt wird. Symposien zur Forschungsförderung, zur Betreuung Langzeitüberlebender mit

Krebs und zu Krebs bei älteren Patienten runden das breite Spektrum der gesundheitspolitischen Veranstaltungen des DKK 2012 ab.

### Interdisziplinär und International

► Der DKK zeichnet sich vor allem durch seine interdisziplinäre Ausrichtung aus – die klinische Onkologie ist dort ebenso vertreten wie die Radiotherapie, die onkologische Chirurgie, die Palliativmedizin und die onkologische Pflege. Um die Diskussion der vorgestellten Ergebnisse mit renommierten Kollegen aus dem In- und Ausland zu fördern, wurden außerdem neue Formate wie thematisch zusammenhängende Plenarsitzungen mit international besetzten „Key-Note-Lectures“, „best-of“-Sitzungen und moderierte Diskussionsrunden ins Programm aufgenommen.

### Weitere Informationen

- Das DKK-Vorprogramm kann ab sofort heruntergeladen werden: [www.krebsgesellschaft.de/dkk\\_2012\\_programm](http://www.krebsgesellschaft.de/dkk_2012_programm).
- Unter folgendem Link können Sie einen Newsletter zum DKK 2012 abonnieren: [www.krebsgesellschaft.de/dkk\\_2012\\_presseverteiler](http://www.krebsgesellschaft.de/dkk_2012_presseverteiler)

8. Clezardin P, Ebetino FH, Fournier PA (2005) Bisphosphonates and cancer-induced bone disease: beyond their antiresorptive activity. *Cancer Res* 65:4971–4974
9. Conte PF, Latreille J, Mauriac L et al (1996) Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate: results from a multinational randomized controlled trial. The Aredia Multinational Cooperative Group. *J Clin Oncol* 14:2552–2559
10. Cook RJ, Coleman R, Brown J et al (2006) Markers of bone metabolism and survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 12:3361–3367
11. Coxon JP, Oades GM, Kirby RS et al (2004) Zoledronic acid induces apoptosis and inhibits adhesion to mineralized matrix in prostate cancer cells via inhibition of protein prenylation. *BJU Int* 94:164–170
12. Dearnaley DP, Mason MD, Parmar MK et al (2009) Adjuvant therapy with oral sodium clodronate in locally advanced and metastatic prostate cancer: long-term overall survival results from the MRC PR04 and PR05 randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 10:872–876
13. Denoyelle C, Hong L, Vannier JP et al (2003) New insights into the actions of bisphosphonate zoledronic acid in breast cancer cells by dual RhoA-dependent and -independent effects. *Br J Cancer* 88:1631–1640
14. Fizazi K, Carducci M, Smith M et al (2011) Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 377:813–822
15. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L et al (1996) Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *N Engl J Med* 335:1785–1791
16. Hussain M, Smith MR, Sweeney C et al (2011) Cabozantinib (XL184) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Results from a phase II randomized discontinuation trial. *J Clin Oncol* 29(Suppl):4516
17. Jakob F, Seefried L, Ebert R (2008) Pathophysiology of bone metabolism. *Internist (Berl)* 49:1159–1164
18. James ND, Sydes MR, Clarke NW et al (2009) Systemic therapy for advancing or metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a multi-arm, multistage randomized controlled trial. *BJU Int* 103:464–469
19. Kai L, Wang J, Ivanovic M et al (2011) Targeting prostate cancer angiogenesis through metastasis-associated protein 1 (MTA1). *Prostate* 71:268–280
20. Koenenman KS, Yeung F, Chung LW (1999) Osteomimetic properties of prostate cancer cells: a hypothesis supporting the predilection of prostate cancer metastasis and growth in the bone environment. *Prostate* 39:246–261
21. Lipton A, Steger GG, Figueroa J et al (2007) Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases. *J Clin Oncol* 25:4431–4437
22. Melisi D, Caputo R, Damiano V et al (2005) Zoledronic acid cooperates with a cyclooxygenase-2 inhibitor and gefitinib in inhibiting breast and prostate cancer. *Endocr Relat Cancer* 12:1051–1058
23. Nervi B, Ramirez P, Rettig MP et al (2009) Chemosensitization of acute myeloid leukemia (AML) following mobilization by the CXCR4 antagonist AMD3100. *Blood* 113:6206–6214
24. Rack B, Juckstock J, Genss EM et al (2010) Effect of zoledronate on persisting isolated tumour cells in patients with early breast cancer. *Anticancer Res* 30:1807–1813
25. Roelofs AJ, Thompson K, Ebetino FH et al (2010) Bisphosphonates: molecular mechanisms of action and effects on bone cells, monocytes and macrophages. *Curr Pharm Des* 16:2950–2960
26. Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S et al (2006) Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res* 12:6222–6230
27. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al (2003) Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 98:1735–1744
28. Saad F, Gleason DM, Murray R et al (2004) Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 96:879–882
29. Saylor PJ, Smith MR (2009) Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 181:1998–2007
30. Shiozawa Y, Pedersen EA, Havens AM et al (2011) Human prostate cancer metastases target the hematopoietic stem cell niche to establish footholds in mouse bone marrow. *J Clin Invest* 121:1298–1312
31. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ et al (2010) Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 28:5132–5139
32. Sun YX, Wang J, Shelburne CE et al (2003) Expression of CXCR4 and CXCL12 (SDF-1) in human prostate cancers (PCa) in vivo. *J Cell Biochem* 89:462–473
33. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN et al (1999) Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 17:846–854
34. Thiery JP (2002) Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2:442–454
35. Van Der Pluijm G, Que I, Sijmons B et al (2005) Interference with the microenvironmental support impairs the de novo formation of bone metastases in vivo. *Cancer Res* 65:7682–7690
36. Velde NV, Wu EQ, Guo A et al (2011) The benefits of timely intervention with zoledronic acid in patients with metastatic prostate cancer to bones: a retrospective study of the US Veterans Affairs population. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 14:79–84
37. Vincenzi B, Santini D, Dicuonzo G et al (2005) Zoledronic acid-related angiogenesis modifications and survival in advanced breast cancer patients. *J Interferon Cytokine Res* 25:144–151
38. Vogt U, Bielawski KP, Bosse U et al (2004) Breast tumour growth inhibition in vitro through the combination of cyclophosphamide/metotrexate/5-fluorouracil, epirubicin/cyclophosphamide, epirubicin/paclitaxel, and epirubicin/docetaxel with the bisphosphonates ibandronate and zoledronic acid. *Oncol Rep* 12:1109–1114
39. Winter MC, Hoken I, Coleman RE (2008) Exploring the anti-tumour activity of bisphosphonates in early breast cancer. *Cancer Treat Rev* 34:453–475
40. Wirth M, Tammela T, De Bruyne F (2008) Effectiveness of zoledronic acid for the prevention of bone metastases in high-risk prostate cancer patients. A randomised, open label, multicenter study of the European Association of Urology (EAU) in Cooperation with the Scandinavian Prostate Cancer Group (SPCG) and the Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO). A report of the ZEUS study. In: *Genitourinary Cancers Symposium Abstract* 184
41. Xing Y, Liu M, Du Y et al (2008) Tumor cell-specific blockade of CXCR4/SDF-1 interactions in prostate cancer cells by hTERT promoter induced CXCR4 knockdown: A possible metastasis preventing and minimizing approach. *Cancer Biol Ther* 7:1839–1848
42. Yigitbasi O, Ozturk U, Goktug HN et al (2011) Prognostic factors in metastatic prostate cancer. *Urol Oncol* 29:162–165
43. Zhang S, Zhou HE, Osunkoya AO et al (2010) Vascular endothelial growth factor regulates myeloid cell leukemia-1 expression through neuropilin-1-dependent activation of c-MET signaling in human prostate cancer cells. *Mol Cancer* 9:9