

**Behandlungsbeispiel für einen Patienten mit Prostatakrebs und Knochenmetastasen, der bereits mehrere Chemo- und Bestrahlungstherapien hinter sich hat.**

**Vorgeschlagen von Dr. Steven J. Tucker**

13. November 2002  
-----

Der Patient ist 59 Jahre alt und hat metastatischen androgenunabhängigen Prostatakrebs mit umfangreicher vorangegangener Behandlung (ursprüngliches PSA 11,8 ng/ml, derzeitiges PSA 237 ng/ml).

**EINDRUCK**

Metastatischer, androgenunabhängiger Prostatakrebs.

- Diagnostiziert im Juni 1999. Ursprüngliches PSA max. 14 ng/ml. Gleason-Summe 4+3=7. Klinisches Stadium T3, N1, M0 (? T3, N0, M0). Status post definitiver Strahlentherapie, 7.000 cGy (August 1999-September 1999).
- Dokumentierte metastatische Knochenerkrankung (März 2000)
- Status post Androgendeprivationstherapie mit Decapeptyl und Androcur (Juni 2000-November 2000).
- Status post Androgendeprivationstherapie mit Decapeptyl und Hydrocortison (November 2000-Juni 2001)
- Bis heute unter fortlaufender Behandlung mit Decapeptyl, ohne weitere hormonelle Manipulationen.
- Status post zahlreicher Programme mit kombinierter Chemotherapie, einschließlich probeweisem Estramustin und Etoposid, Mitoxantron allein, 21 Tage Taxotere allein, intermittierenden Dosen von Navelbin, wöchentlichem Taxol allein und schließlich Adriamycin und Cisplatinum.
- Status post experimentaler Therapie (März 2002-Mai 2002 – ST 52, nach Prof. Escudier).
- Status post zahlreicher strahlentherapeutischer Eingriffe, einschließlich Bestrahlung des Hinterkopfes (Sommer 2001), Bestrahlung der Lunge und der Brustwirbelsäule (November 2001-Dezember 2001), und lumbarer 1-5 Bestrahlung (April 2002-Mai 2002).
- Derzeit Erkrankung mit progressivem PSA.

## **Derzeitige Medikationen**

1. Fluindone
2. monatliche Decapeptyl-Injektionen

## **Diskussion, Plan und medizinische Beschlussfassung**

(Dies ist ein bestimmter Rat für einen bestimmten Patienten unter Berücksichtigung seiner Körpergröße und seines Gewichts, und sollte in dieser Form an niemandem sonst verwendet werden).

Ich empfehle insbesondere eine gleichzeitige chemo-hormonale Therapie wie nachstehend diskutiert.

In den USA ist es gängige Praxis, dass Patienten mit fortgeschrittenem hormonresistentem Prostatakrebs eine ständige Hormonblockade bekommen. Dies würde Decapeptyl einschließen, wie es dieser Patient bereits bekommt, aber ich persönlich glaube, dass das Hinzunehmen einer kombinierten Hormontherapie beim Einstellen umfassender chemo-hormonaler Behandlungen vorteilhaft ist.

Insbesondere würde ich eine zweite hormonelle Manipulation unter Anwendung von Nizoral (Ketoconazol) empfehlen. Die gegenwärtig vertretbare Dosierung ist Nizoral 200 mg dreimal täglich auf leeren Magen, zusammen mit Hydrocortisonersatz 20 mg am Morgen, 10 mg am Nachmittag. Nizoral hat eine wohlbekannte Wirksamkeit gegen Krebs. Man weiß von ihm auch, dass es beträchtliche gastro-intestinale Toxizitäten hat, die im allgemeinen gut unter Kontrolle zu halten sind. Die Absorption von Nizoral wird in einem leeren Magen und einem sauren Milieu gesteigert. Dies führt natürlich zu etwas schlimmeren gastro-intestinalen Nebenwirkungen. Die Absorption wird durch einen kleinen Schluck Coca-Cola verbessert. Patienten sollten von üblichen gegen Magensäure wirkenden Mitteln wie Protonenpumpenhemmern oder H<sub>2</sub>-Rezeptoren-Antagonisten Abstand nehmen. Dennoch vertragen einige Patienten diese Therapie nicht, und es kann hingenommen werden, dass Nizoral versuchsweise mit einer kleinen Menge Nahrung eingenommen wird, da immer noch eine mäßige Absorption vorhanden ist. Nizoral hat zahlreiche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, und alle Ärzte des Patienten sollten verständigt werden. Ich bin mir nicht sicher, ob Nizoral Fluindone, das ein Vitamin-K-Antagonist ist, entgegenwirkt. Coumadin, das hier in den USA landläufig verwendet wird, wird von Nizoral entgegengewirkt, und Coumadin-Spiegel, insbesondere INR-Messungen, erhöhen sich rapide bei Anwesenheit von Nizoral. Jede blutgerinnungshemmende Dosierung sollte engmaschig beobachtet werden.

Zu Decapeptyl und Ketoconazol würde ich zum Behandlungsprogramm des Patienten noch Proscar, 5 mg täglich hinzunehmen. Proscar ist eine im allgemeinen gut verträgliche Medikation, die die Dihydrotestosteron-Konzentration innerhalb der Prostata reduziert. Die Umwandlung von Testosteron in DHT wird durch das Blockieren des Enzyms 5-alpha-Reductase durch Proscar verhindert. Auch wenn Proscar möglicherweise keine definitive Antikrebswirkung hat, kann es doch ein Potenzial beim Verringern des Prostatavolumens und Vermindern epithelialer Prostatakrebszellen haben. Es gibt durch Proscar sicher keine widrigen Effekte. Wir empfehlen das Einnehmen von Proscar nachdrücklich, besonders bei unseren Patienten, die in der Lage sind, eine intermittierende chemo-hormonale Therapie durchzuführen, da sich zeigt, dass Proscar bei diesem Szenario die Zeitspannen ohne Androgen-Deprivation verlängert.

Zusammenfassend gesagt, sollte die derzeitige hormonale Therapie dieses Patienten aus fortlaufendem Decapeptyl, 200 mg Ketoconazol dreimal täglich mit Hydrocortisonersatz,

20 mg morgens und 10 mg nachmittags sowie täglich 5 mg Proscar bestehen.

Wenn wir zur Chemotherapie kommen, so hat dieser Patient eine umfangreiche Vorabtherapie mit einer kombinierten Chemotherapie gehabt. Er hat allerdings keine der speziellen Behandlungskombinationen bekommen, die wir hier in Los Angeles empfehlen würden. Derzeit besteht unsere Therapie der ersten Wahl bei metastatischer Erkrankung in der Verwendung von niedrig dosiertem, wöchentlichem Taxotere, Estramustin und Carboplatin. Wir haben eine Ansprechrate von über 90 %, definiert als PSA-Verringerung um 50 % oder mehr, wenn wir dieses Programm anwenden. Die überwiegende Mehrheit unserer Patienten haben einen vollständigen Rückgang aller Schmerzen, wenn vorhanden, innerhalb von ein oder zwei Dosen. Diese Form der Chemotherapie geht mit keiner der klassischen Nebenwirkungen von Chemotherapie wie Übelkeit, Erbrechen, Haarausfall, Infektionsrisiko oder der Notwendigkeit von Transfusionen einher. Diese Chemotherapie führt zu Müdigkeit, die dieser Patient bereits verspürt. Estramustin erhöht in der Tat das Risiko von Tiefvenenthrombose, und eine prophylaktische oder aktive Blutgerinnungshemmung ist erforderlich.

Die spezifische Dosierung von Taxotere, Emcyt und Carboplatin ist wie folgt: Taxotere 25 mg/m<sup>2</sup>, Carboplatin 200 mg insgesamt und Estramustin zwei Kapseln zu je 140 mg dreimal täglich, aber nur am Tag der Chemotherapie und am Tag danach. Dexamethason wird nur am Tag der Chemotherapie 20 mg intravenös und als 4-mg-Tablette am Morgen nach ihr verabreicht. Die Therapie wird an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Zyklusses verabreicht, und ich würde erwarten, dass der Patient etwa 12 bis 18 Chemotherapie-Dosen bekommen sollte, wenn er nach vier bis acht Wochen anspricht.

In der heutigen Diskussion bezeichnen wir dies als Protokoll I.

Eine alternative Chemotherapie wäre für diesen Patienten Adriamycin zusammen mit Cyclophosphamid. Dies ist das chemotherapeutische Programm, das ich bei Patienten anwende, die unter dem so genannten Protokoll I eine Progression erfahren. In diesem Kombinationsprogramm verwenden wir Adriamycin in einer Dosierung von 50 mg/m<sup>2</sup> und Cyclophosphamid 500 mg/m<sup>2</sup>, die durch kontinuierliche Infusion mittels einer ambulanten Pumpe über einen Zeitraum von 72 Stunden verabreicht werden. Durch die Benutzung der ambulanten Pumpe werden die Nebenwirkungen der Chemotherapie vermindert, während das fortlaufende Aussetzen der Krebszellen einer Chemotherapie über drei Tage die Wirksamkeit erhöht. Ein Verweilkatheter wie der Port-a-Cath oder Hickman ist erforderlich.

Zusätzlich zu der 72-Stunden-Infusion von Adriamycin und Cyclophosphamid sollte der Patient im Anschluss an das Adriamycin/Cyclophosphamid sieben bis zehn Tage lang prophylaktische Wachstumsfaktoren wie Neupogen oder Leukin bekommen. Am Tag 14 dieses 28-Tage-Zyklusses wird 24 Stunden 5-Fluorouracil mit Leucovorin verabreicht. Die Dosierung des 5-Fluorouracil ist 3.000 mg gesamt, zusammen mit 200 mg Leucovorin gesamt, über dieselbe kontinuierliche Infusion mittels der ambulanten Pumpe über 24 Stunden. Wenn örtlich bei den ambulanten Pumpen eine Modifikation im Tagesrhythmus möglich ist, dann ist dies der bevorzugte Weg. Die meisten europäischen Onkologen sind hiermit vertraut, da dies die übliche AOA-Kur für fortgeschrittenen Darmkrebs ist. Auch diese Chemotherapie wird dann am Tag 21 wiederholt.

Eine weitere Modifikation, die in Betracht gezogen werden kann, ist die Verwendung von Gemcitabin oder Gemzar. Gemzar kann beim Taxotere/Emcyt-Programm anstelle des Carboplatins verwendet werden, wenn sich ein Ansprechen zeigt, aber kein überwältigendes Ansprechen gegenüber Taxotere, Emcyt und Carboplatin. Die Gemcitabin-Dosis ist 600 mg täglich, anstelle von 200 mg Carboplatin.

Da der Patient in der vergangenen Woche gerade eine zweite Dosis Adriamycin bekommen hat, wird es ein bis zwei Wochen dauern, bis sein Knochenmark wieder eine weitere Chemotherapie verträgt. Wenn bei ihm eine PSA-Progression vorliegt, dann wäre es

**Betr.: Patient x**  
**13. November 2002**  
**Seite 4**

außerdem klar, dass er mit dem wöchentlichen Programm auf Taxotere-Basis fortfährt. Wenn es allerdings ein PSA-Ansprechen gibt, dann würde ich zu dem Programm unter Einbeziehung von Adriamycin übergehen, wie ich es beschrieben habe. Der Patient wird mir das nächste PSA-Ergebnis mitteilen.

Ergänzend zu der vorsehend beschriebenen chemo-hormonalen Therapie sollte der Patient mit monatlichem Bisphosphonat fortfahren. Er bekommt derzeit Pamidronat, 90 mg jeden Monat. Eine vernünftige Alternative wäre auch Zoledronat 4 mg iv jeden Monat. Beide Medikationen sind gleich wirksam. Alle Patienten, denen Bisphosphonate verabreicht werden, sollten täglich 1200 mg Kalzium und 800 Einheiten Vitamin D bekommen. Ich vermute, dass dieser Patient in Anbetracht seines fortgeschrittenen Stadiums standardmäßig Vitamin D bekommt, aber eher in Verschreibungsstärke in Form von Calcitriol. Die Dosis wäre 0,5 µg täglich. Eine alternative Dosierung wäre 3,5 µg insgesamt, einmal wöchentlich verabreicht.

Eine bei dem obigen chemo-hormonalen Therapieprogramm in Betracht zu ziehende spezielle Ergänzung ist die Verwendung von Thalidomid. Thalidomid ist eine potente anti-angiogene Tablette mit dokumentierter Aktivität bei hormonresistentem und hormonrefraktärem Prostatakrebs. Es existieren Veröffentlichungen über klinische Versuche bezüglich der Wirksamkeit von Thalidomid in diesem Szenario. Wir beobachten, dass bei unseren Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakrebs die standardmäßige Dosierung von 200 mg jeden Abend viel zu toxisch ist. Wir empfehlen solchen Patienten eine abendliche Dosis von 50 mg und, gelegentlich, 50 mg jeden zweiten Abend. Ich glaube sicher, dass es ergänzend die Wirksamkeit einer Chemotherapie erhöht, und kann auch am Abend vor der Chemotherapie, am selben Abend und am Abend nach ihr verabreicht werden. Thalidomid hat zahlreiche kräftige Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit, Verstopfung und periphere Neuropathie, die irreversibel sein kann. Aus diesem Grunde müssen wir Thalidomid behutsam einsetzen.

Ohne die Blutwerte dieses Patienten vorliegen zu haben, vermute ich, dass er aufgrund der chronischen Erkrankung und möglicher Knochenmarksinfiltration eine beträchtliche Anämie hat. Daher würde ich vorschlagen, dass seine vollständigen Eisendepots beurteilt werden, und dass eine wöchentliche Therapie mit entweder Erythropoietin oder einem Langzeit-Erythropoietin, bekannt als Aranesp, verabreicht wird. Die Verwendung von anti-anämischen Medikamenten können die Lebensqualität von Patienten verbessern, aber es ist wichtig zu beachten, dass sie nur in der Aufstellung der vollständigen Eisendepots wirksam sind. Diese Medikamentierungen werden verfügbare Eisendepots schnell abreichern, so dass das Eisen ständig beobachtet und regelmäßig intravenös angereichert werden sollte.

Zusammengefasst handelt es sich bei dem Patienten um einen 59 Jahre alten Mann mit metastatischem, androgenunabhängigem Prostatakrebs mit umfangreiche vorangegangener Behandlung durch Bestrahlung, Hormone und Chemotherapie. Ich habe jetzt eine weitere energische und etwas komplizierte chemo-hormonale Therapie als vernünftigen Versuch über die nächsten vier bis acht Wochen vorgeschlagen. Ich habe auch ergänzende Therapie wie weiterhin Bisphosphonate, niedrig dosiertes Thalidomid und Antianämika wie Erythropoietin vorgeschlagen.