

Frühe Chemohormontherapie und Oligometastasierung im Fokus

Metastasiertes hormonrefraktäres Prostatakarzinom

Die Metaanalyse der Daten aus den Studien CHAARTED, GETUG-AFU 15 und STAMPEDE führte zu einer Anpassung der Empfehlungen für die kombinierte Chemohormontherapie beim hormonsensitiven metastasierten Prostatakarzinom. Darüber hinaus zeigte sich, dass die Anwendung von Radium-223 zur Behandlung des metastasierten kastrationsrefraktären Prostatakarzinoms auch in Kombination mit Abirateron oder Denosumab sicher ist. Aktuelle Daten hierzu wurden auch auf dem EAU 2016 präsentiert.

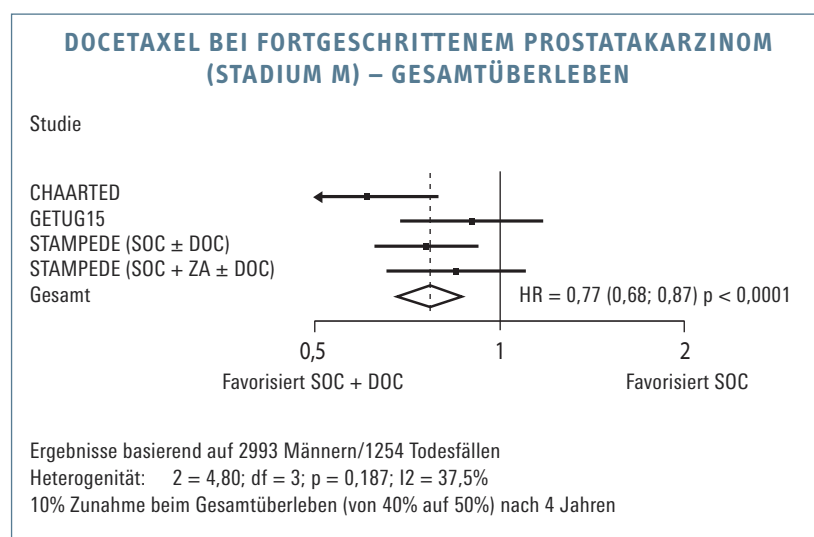


Abbildung: Die frühe kombinierte Chemohormontherapie mit Docetaxel steigerte das Gesamtüberleben bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom um 10% nach 4 Jahren (adaptiert nach [2]; Clarke WC, EAU16).

In den vergangenen Jahren hat sich bei der medikamentösen Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms einiges getan. Die Palette der möglichen Therapieoptionen ist mit Cabazitaxel, Abirateron, Enzalutamid, Radium-223 sowie Denosumab spürbar angewachsen. Doch die grössere Auswahl birgt auch Risiken: Welche Kombinationen können wann und in welcher Reihenfolge verabreicht werden?

Die Behandlungssequenz beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom ist weiterhin Gegenstand von Diskussionen und wird derzeit intensiv erforscht. Zwei aktuelle Metastudien, die unter anderem auf den Daten der Studien CHAARTED, GETUG-AFU 15 und STAMPEDE basieren, brachten bereits auf dem ASCO-Kongress 2015 etwas Licht ins Dunkel und führten zu einer ersten Anpassung der Empfehlungen für die Chemohormontherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem metastasiertem Prostatakarzinom.

Frühe Chemohormontherapie bei hormonsensitivem, metastasiertem Karzinom

Wie Prof. Noel W. Clarke aus Manchester/Grossbritannien auf dem EAU in München berichtete, haben zwei aktuelle Publikationen neben weiteren Studiendaten auch die Daten der

Studien CHAARTED, STAMPEDE und GETUG-AFU 15 im Rahmen von Metaanalysen zur Hormontherapie (ADT) plus Docetaxel ausgewertet (1, 2). Dabei ermittelten Vale und Kollegen eine absolute Verbesserung des Gesamtüberlebens unter der kombinierten Chemohormontherapie von etwa 10 Prozent (Abbildung) sowie des rezidivfreien Überlebens von 15 Prozent jeweils nach 4 Jahren für eine Stichprobe von etwa 3000 Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom (M1) (2). Tucci und Kollegen stellten in ihrer Metaanalyse, die auch eine Analyse von «high and low volume»-Metastasierung einschloss, fest, dass es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Metastasenlast und der Behandlungseffektivität gab (1). Mit anderen Worten: Auch Patienten mit «high volume»-Metastasierung profitierten noch von der Kombinationstherapie. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass die Chemohormontherapie (ADT + Docetaxel) allen Patienten mit einem metastasierten Prostatakarzinom angeboten werden sollte (1).

Unklar bleibt jedoch, inwieweit auch Patienten ohne Metastasierung (M0) von diesem Behandlungsregime profitieren. Hier zeigte die Metaanalyse von Vale und Kollegen noch keinen überzeugenden (d.h. signifikanten) Überlebensvorteil.

Fazit

Insgesamt betrachtet, kamen beide Metaanalysen zu dem übereinstimmenden Ergebnis, dass die Chemotherapie mit Docetaxel zusätzlich zur ADT die Standardbehandlung für Männer mit hormonaivem Prostatakarzinom im Stadium M1 ist. Dagegen ist die Situation bei Patienten im Stadium M0 weiterhin unklar. Auf der Grundlage der neuen Daten dieser beiden Metaanalysen wurden die Empfehlungen seitens der European Society for Medical Oncology (ESMO) zur kombinierten Chemohormontherapie beim metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom angepasst: «Patienten mit hormonsensitivem metastasiertem Prostatakarzinom soll eine kombinierte Chemohormontherapie (ADT + Docetaxel) als First-Line-Therapie angeboten werden» (Empfehlungsgrad 1A) (3).

Aktuelle Behandlungsregime bei kastrationsrefraktärem Karzinom sind sicher

Früher oder später geht jedes fortgeschrittene, anfangs hormonsensitive Prostatakarzinom in ein hormonrefraktäres

Stadium über, was die Prognose für den Patienten deutlich verschlechtert. Zwar gab es bis 2015 keine Neuzulassungen oder Indikationserweiterungen in diesem Bereich, doch einige für den klinischen Alltag bedeutende Studien beleuchteten die Sicherheit der derzeit angewendeten Behandlungsregime bei hormonrefraktärem Prostatakarzinom:

Abirateron ebenfalls für ältere Patienten

Die COUGAR-302-Studie untersuchte bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von etwa 49 Monaten die Überlebenszeit von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom vor Chemotherapie. Über den Beobachtungszeitraum hinweg bekamen 67 Prozent der Männer in der Abirateron (Zytiga®) und 80 Prozent in der Placebogruppe weitere Therapien. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben in der Abiraterongruppe gegenüber Placebo (34,7 vs. 30,3 Monate; $p = 0,0033$) (4). Eine der Subgruppenanalysen verglich zudem die Effektivität und die Sicherheit von Abirateron in dieser Studie bei Patienten ≥ 75 Jahre mit den übrigen Patienten < 75 Jahre. Dabei zeigte sich ein ähnlicher Effekt für das Gesamtüberleben sowie für das radiologische progressionsfreie Überleben.

Enzalutamid verbessert die Lebensqualität

Die PREVAIL-Studie rekrutierte insgesamt 1717 asymptomatische oder gering symptomatische Männer mit kastrationsrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die keine vorherige Chemotherapie erhalten hatten. Alle Teilnehmer wurden gleichmässig zwischen Enzalutamid (Xtandi®) und Placebo randomisiert. Die Studie endete vorzeitig nach einer planmässigen Interimsanalyse wegen des Vorteils im Therapiearm. Vorteile zeigten sich sowohl im radiografischen progressionsfreien Überleben als auch im Gesamtüberleben unter Enzalutamid. Derzeit werden zusätzliche Daten der PREVAIL-Studie zur Lebensqualität, zur Schmerzbelastung und zu Knochenereignissen (SRE) veröffentlicht. Im Vergleich zu Placebo verbesserte Enzalutamid signifikant die Lebensqualität. Schmerzen und SRE traten unter Enzalutamid zudem sehr viel später auf (5).

Radium-223 für Kombinationsbehandlungen geeignet

Bereits auf dem ECC-Kongress 2015 wurden die Daten zu Radium-223 (Xofigo®) des internationalen Early-Access-Programms (iEAP) vorgestellt. Für diese Studie wurden Patienten mit mindestens zwei Knochenmetastasen, aber ohne Lungen-, Leber- oder Gehirnmastasen rekrutiert. Die Patienten erhielten 6-mal Radium-223 in wöchentlichen Abständen in Anlehnung an das Protokoll der ALSYMPCA-Studie. Effektivität und Sicherheit von Radium-223 waren mit den Ergebnissen der Zulassungstudie (ALSYMPCA) vergleichbar. Das Gesamtüberleben der Patienten war mit 16 Monaten sogar etwas länger (ALSYMPCA: 14,9 Monate). Patienten, die begleitend mit Abirateron und/oder Enzalutamid behandelt wurden, hatten darüber hinaus ein längeres Gesamtüberleben als die übrigen Patienten (6). Auf den diesjährigen Kongressen ASCO-GU und auch beim EAU16 in München wurden ferner Daten präsentiert, welche die Wiederholungsbehandlung mit Radium-223 genauer analysierten. Wie Dr. Daniel Keizman aus Kfar Saba/Israel berichtete, wurden in diese Studie Patienten mit metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakarzinom und mindestens zwei Knochenmetastasen eingeschlossen, die zuvor bereits

einen Zyklus mit 6-mal Radium-223 bekommen hatten. Ausschlusskriterien waren eine Progression unter der initialen Radiumbehandlung, viszerale Metastasen ≥ 1 cm sowie Lymphknotenmetastasen ≥ 6 cm. Insgesamt behandelten die Forscher 44 Patienten, von denen 29 einen vollständigen zweiten Zyklus mit 6 Injektionen bekamen. Im Vergleich zur Zulassungsstudie ALSYMPCA traten keine erkennbaren Unterschiede in den behandlungsassozierten unerwünschten Ereignissen auf. Das mediane radiologische progressionsfreie Überleben lag bei 9 Monaten. Die radiografische Progression im Knochengewebe war unter der Wiederholungsbehandlung mit Radium-223 seltener. Jedoch traten Progressionen vor allem in den Lymphknoten sowie viszeral auf (7).

Fazit

Abirateron hat einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben bei älteren Patienten ab dem 75. Lebensjahr. Enzalutamid steigert zudem die Lebensqualität, was sich in weniger Schmerzbelastung und späterem Auftreten von SRE zeigte. Die kombinierte Behandlung mit Radium-223 und Abirateron oder Denosumab ist sicher. Für Enzalutamid ist die Datenlage zwar schwächer, jedoch ergaben sich bisher keine Auffälligkeiten in Bezug auf Nebenwirkungen. Darüber hinaus scheint auch eine «Re-Challenge» mit Radium-223 bei ausgewählten Patienten ohne Toxizitätserhöhung möglich zu sein. Bei der «Re-Challenge» mit Radium-223 kommt es seltener und später zur Knochenprogression. Die Progression in den Lymphknoten respektive viszeral lässt sich allerdings – den Wirkmechanismus von Radium-223 beachtend – nicht aufhalten.

Marcus Mau

Referenzen:

1. Tucci M et al.: Addition of Docetaxel to Androgen Deprivation Therapy for Patients with Hormone-sensitive Metastatic Prostate Cancer: A Systematic Review and Metaanalysis. *Eur Urol* 2016; 69(4): 563–573.
2. Vale CL et al., STOpCaP Steering Group: Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol* 2016; 17(2): 243–256.
3. Parker C et al.: Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2015; 26 (Suppl 5): v69–v77, 2015.
4. Ryan CJ et al.: COU-AA-302 Investigators: Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebocontrolled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16(2): 152–160.
5. Lioriot Y et al.: Effect of enzalutamide on health-related quality of life, pain, and skeletal-related events in asymptomatic and minimally symptomatic, chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PREVAIL): results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(5): 509–521.
6. O'Sullivan J et al.: Effects of concomitant use of abiraterone and/or enzalutamide with radium-223 on safety and overall survival in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients treated in an international early access program (EAP). *ECC 2015; Abstract 2561*.
7. Keizman D et al.: Radium-223 (Ra-223) re-treatment (Re-tx): Experience from an international, multicenter, prospective study in patients (Pts) with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (mCRPC); *EAU 2016; Abstract 764*.

Quelle: EAU16-Kongress, 11.–15. März 2016 in München.