

# Herausforderungen beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom

Welche Strategie bringt den besten Überlebensvorteil?

**Für die Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC) gibt es verschiedene neuere Therapieoptionen, die der Einordnung in optimale Therapiesequenzen für den individuellen Patienten bedürfen. Bei einem von der Firma Janssen unterstützten Satellitensymposium im Rahmen des EAU 2015 sprachen Experten über die Herausforderungen des metastasenfrenen und metastasierten CRPC und den aktuellen Stand evidenzbasierter Studien.**

Prof. Dr. Peter Mulders, Radboud University Medical Center, Nijmegen/Niederlande, präsentierte klinische Studien zu Therapien nicht metastasierten (Mo) CRPC. In einer dreiarmligen Phase-I/II-Studie wurden Patienten in unterschiedlichen Stadien mit dem Androgen-Rezeptor-Inhibitor ARN-509 behandelt (1). Die aktualisierte Auswertung der 47 Patienten mit Hochrisiko-Mo-CRPC zeigte ein PSA-Ansprechen nach 12 Wochen bei 91 Prozent, nach 24 Wochen bei 87 Prozent und nach 36 Wochen bei 48 Prozent der Patienten.

Hinsichtlich der Prävention von Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom erreichte nur eine Studie ihren primären Endpunkt: Denosumab war signifikant mit einer verlängerten Zeit bis zum Auftreten der ersten Metastase im Vergleich zu Placebo assoziiert (HR = 0,85; p = 0,028) (2). Von Bisphosphonaten und Endothelinrezeptorantagonisten profitierten die Patienten in Bezug auf das Auftreten von Knochenmetastasen laut derzeitiger Studienlage wahrscheinlich nicht, so Mulders.

## Effektive Therapieoptionen beim metastasierten CRPC

Beim metastasierten CRPC gibt es hingegen diverse Therapieoptionen. Die COU-AA-302-Studie konnte einen Überlebensvorteil unter Therapie mit Abirateronacetat plus Prednison gegenüber der alleinigen Prednisontherapie zeigen. In dieser COU-AA-302-Studie wurden 1088 Chemotherapie-naive mCRPC-Patienten randomisiert mit Abirateronacetat plus Prednison oder alleinigem Prednison

behandelt. Die finale Auswertung des Gesamtüberlebens (OS) zeigte eine signifikante Verlängerung von median 30,3 auf 34,7 Monate durch den Einsatz von Abirateronacetat (HR = 0,81; p = 0,0033) (3). Wie auf einem in Madrid präsentierten Poster deutlich wurde, war dieser Therapievorteil noch deutlicher nach Adjustierung der Ergebnisse in Bezug auf die 44 Prozent der Patienten des Kontrollarms, die nach Tumorprogress in den experimentellen Arm wechselten (17%) oder Abirateron als nachfolgende Therapie erhielten (27%). Nach Korrektur auf cross-over betrug die Risikoreduktion durch Abirateronacetat 26 Prozent (HR = 0,74; p < 0,0001) (4). Ein signifikanter Überlebensvorteil wurde auch für Enzalutamid versus Placebo in der PREVAIL-Studie (median 32,4 vs. 30,2 Monate; HR = 0,71; p < 0,001) (5) und für Radium-223 versus Placebo in der ALSYMCA-Studie (median 14,9 vs. 11,3 Monate; HR = 0,70; p < 0,001) (6) gezeigt.

Es gebe auch Patienten mit primären Resistenzen, die nicht auf eine Hormontherapie ansprechen, ergänzte Prof. Dr. Eleni Efsthio, MD Anderson Cancer Center, Houston/USA, allerdings treffe dies wohl nur auf eine kleine Gruppe von Patienten zu. Die Entwicklung von Biomarkern zur Identifizierung von Patienten, die nicht auf die Hormontherapie ansprechen, gehöre zu den derzeitigen Herausforderungen in der Behandlung des Prostatakarzinoms.

## Kortikoide in der Langzeitbehandlung des Prostatakarzinoms

Die Erfahrungen mit Kortikosteroiden in der Langzeitanwendung präsentierte Prof. Dr. Kurt Miller, Charité Berlin/Deutschland. Kortikosteroide werden beim Prostatakarzinom eingesetzt, um die Produktion des adrenokortikotropen Hormons (ACTH) zu unterdrücken. Kortikosteroide verbessern die Lebensqualität, reduzieren Schmerzen und Fatigue und können ein PSA-Ansprechen bewirken. Bei langfristiger Anwendung kann es aber auch zu Nebenwirkungen kommen, wie verschiedene Arbeiten zeigen konnten. Die beiden Phase-III-Studien COU-AA-301 und COU-AA-302 wurden daher auf die Kortikosteroid-bedingten Nebenwirkungen ausgewertet. Die beim ASCO GU präsentierten Daten zeigten eine geringe Inzidenz Kortikoid-assoziiierter Toxizitäten (7). Untersucht wurden 2267 Studienteilnehmer. Während der Dauer der Therapie traten Kortikoste-

roid-bedingte Nebenwirkungen vom Grad  $\geq 3$  nur bei 1 bis 2 Prozent der Patienten auf, und es wurde kein alarmierender Trend beobachtet. In über 2000 Patientenjahren unter Prednisontherapie wurde mit oder ohne Abirateronacetat insgesamt nur eine geringe Inzidenz von Kortikosteroid-assoziierten Nebenwirkungen gesehen, bemerkte Miller, und die Frequenz unter längerer Therapiedauer sei ebenfalls niedrig.

*Ine Schmale*

## Referenzen:

1. Smith MR et al.: Novel Antiandrogen ARN-509 in high-risk non-metastatic (Mo) castration-resistant prostate cancer (CRPC). ESMO 2014, Poster #761PD.
2. 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: 39–46.
3. Ryan CJ et al.: Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16(2): 152–160.
4. Mulders PFA et al.: Abiraterone acetate improves overall survival in chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Impact of crossover and baseline prognostic factors in the COU-AA-302 final analysis. *Eur Urol Suppl* 2015; 14/2/e556 (EAU 2015, Poster #556)
5. Beer TM et al.: Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371: 424–433.
6. Parker C et al.: Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 213–223.
7. Fizazi K et al.: Assessment of corticosteroid (CS)-associated adverse events (AEs) with long-term (LT) exposure to low-dose prednisone (P) given with abiraterone acetate (AA) to metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (Pts.). ASCO GU 2015, Orlando/Florida Poster, Abstr. #169.

Quelle: Satelliten-Symposium der Janssen Pharmaceutica NV «More treatments and new challenges in the management of castration-resistant prostate cancer» im Rahmen des EAU am 22. März 2015 in Madrid.