

## Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom Therapieentscheidung aufgrund der aktuellen Studienlage

**Das therapeutische Armamentarium zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms, insbesondere des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC), hat sich in den letzten Jahren bemerkenswert erweitert. Im Rahmen des 30<sup>th</sup> Anniversary Congress der European Association of Urology (EAU) sprachen auf einem von der Firma Sanofi unterstützten Satellitensymposium Experten von der Heterogenität der Erkrankung und den sich ergebenden Therapieansätzen.**

**D**as kastrationsresistente Prostatakarzinom ist eine klinisch und pathologisch heterogene Erkrankung. So können AR-positive und AR-negative Tumorzellen in demselben Patienten anzutreffen sein, erklärte Cora Sternberg, Rom. Verschiedene Treibergene sind bekannt und durch Genomanalysen nachweisbar.

### Interpretation der klinischen Studien im postchemotherapeutischen Setting

Stéphane Oudard, Paris, fasste den derzeitigen Erkenntnisstand zusammen. In der Behandlung von mCRPC stehen Docetaxel, Cabazitaxel, Radium 223, Abirateron, Enzalutamid und Sipuleucel-T zur Verfügung, und weitere Substanzen seien in der Entwicklung. Da keine Head-to-head-Studien vorliegen, gelte es, die bestehenden Studien zu interpretieren.

Bei Patienten, die bereits gut auf Docetaxel angesprochen hatten (PSA-Abfall  $\geq$  50% oder PFS 6 Monate), kann Docetaxel erneut zum Einsatz kommen, so eine retrospektive Auswertung kleinerer Studien (1). Ein weiterer Anhaltspunkt für einen erneuten Einsatz sei die primäre Resistenz gegenüber den AR-gerichteten Therapien. Mögliche Ursachen könnten eine Kombination von AR- und CYP17-Expression oder die Anwesenheit der Splice-Variante AR-V7 sein, wie in Phase-II-Studien gezeigt wurde (2, 3). Da offensichtlich Kreuzresistenzen vorliegen (4), könne die primäre Resistenz nicht durch Kombination oder Sequenz der AR-gerichteten Therapien überwunden werden.

### Einsatzmöglichkeiten der Chemotherapie in der Erstlinienbehandlung

Eine retrospektive Analyse von 153 mCRPC-Patienten wies darauf hin, dass ein schneller Tumorprogress ( $<$  12 Monate) nach erster Androgendepressionstherapie (ADT) mit einer schlechten Prognose und einem geringen Ansprechen auf eine nachfolgende ADT einhergeht, während das Ansprechen auf eine Taxan-haltige Therapie, bei insgesamt schlechterer Prognose, nicht beeinflusst wird (5).

Eine höhere Anzahl an Metastasenlokalitäten und eine hohe Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR) können ebenfalls Marker eines schlechten Ansprechens auf eine Therapie mit AR-gerichteter Therapie sein. Eine Untersuchung des Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, zeigte, dass Patienten mit ausgeweiteten Metastasenorten und einer NLR  $>$  5 weniger häufig auf Abirateronacetat ansprechen als Patienten mit alleinigen Knochen- oder Lymphknotenmetastasen und einem NLR  $\leq$  5. Dies übertrug sich auf das Gesamtüberleben (OS) (6). In einer anderen Arbeit wurde bei 1224 Patienten der VENICE-Studie und 1006 Patienten der TAX327-Studie der Einfluss einer hohen NLR auf eine Docetaxel-Therapie untersucht; es zeigte sich, dass Docetaxel eine aktive Therapie blieb (7).

Zudem waren in einer Phase-II-Studie AR-V7-positive Tumoren mit 0 Prozent PSA-Ansprechen auf Abirateronacetat und Enzalutamid assoziiert, AR-V7-negative Tumoren dagegen mit 68,0 beziehungsweise 52,6 Prozent. Bei den Taxanen betrug das PSA-Ansprechen 41 Prozent und 65 Prozent (8).

### Docetaxel plus ADT bei mPC-Patienten mit hoher Tumormast

Christopher Sweeney, Boston, erklärte die Ergebnisse der CHARTED-Studie (9), die einen signifikanten Überlebensgewinn zeigen konnte, wenn zusätzlich zu einer ADT Docetaxel gegeben wurde: Das OS betrug 44,0 vs. 57,6 Monate ( $n = 790$ ; HR = 0,61;  $p = 0,0003$ ). Für Patienten mit hoher Tumormast betrug der mediane Überlebensgewinn sogar 17 Monate (32,2 vs. 49,2 Monate; HR = 0,60;  $p = 0,0006$ ). Die mediane Zeit bis zum klinischen Progress wurde von 19,8 auf 32,7 Monate verlängert (HR = 0,49;  $p < 0,0001$ ). Nicht hämatologische Toxizitäten Grad 3/4 traten selten auf, an hämatologischen Toxizitäten Grad 3/4 wurden bei 12 von 397 Patienten eine Neutropenie, bei 6 Patienten eine febrile Neutropenie und bei 2 Patienten eine Infektion mit Neutropenie beobachtet.

### Fazit

Sternberg fasste zusammen, dass es notwendig sei, eine bessere Klassifikation zu finden, um die Therapie zu individualisieren. Sie erwarte eine häufigere Nutzung der Chemo-ADT. Oudard ergänzte, das OS sei assoziiert mit der Anzahl an lebensverlängernden Therapien, daher solle das Fenster einer möglichen Chemotherapieapplikation nicht verpasst werden.

*Ine Schmale*

### Referenzen:

1. Oudart S et al. Docetaxel rechallenge after an initial good response in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int.* 2015;115 (5): 744-752.
2. Efstathiou E et al. Effects of abiraterone acetate on androgen signaling in castrate-resistant prostate cancer in bone. *J Clin Oncol* 2012; 30 (6): 637-643.
3. Efstathiou E et al. Molecular characterization of enzalutamide-treated bone metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2015; 67 (1): 53-60.
4. Efstathiou E et al. Enzalutamide (ENZA) in combination with abiraterone acetate (AA) in bone metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2014; 32: 55 (suppl; abstr 5000).
5. Angelergues A et al. Duration of response to androgen-deprivation therapy (ADT) and efficacy of secondary hormone therapy, docetaxel (D), and cabazitaxel (C) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2014;32: (suppl 4; abstr 282)
6. Leibowitz-Amit R et al. Clinical variables associated with PSA response to abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 2014; 25 (3): 657-662.
7. Van Soest RJ et al. The impact of the derived neutrophil to lymphocyte ratio and duration of initial androgen deprivation therapy (adt) on survival of men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mcrpc) receiving first-line chemotherapy: data from two randomized phase iii trials. *Ann Oncol* 2014; 25 (suppl 4): iv271-iv272.
8. Antonarakis ES et al. AR splice variant 7 (AR-V7) and response to taxanes in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2015; 33 (suppl 7; abstr 138)
9. Sweeney C et al. Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 55 (suppl; abstr LBA2).

Quelle: Satellitensymposium der Firma Sanofi «Optimizing Survival in Advanced Prostate Cancer» im Rahmen des EAU am 20. März 2015 in Madrid.