

Urologische Karzinome

Einige neue Therapien im Köcher

Fotos: vh



Prof. Steven Joniau

Prostata-, Blasen- und Nierenkrebs sind Indikationsgebiete, in denen die Entwicklung von neuen Therapien auf Hochtouren läuft. Je nach Stadium kommen andere Wirkprinzipien zum Tragen. Einen Überblick über den aktuellen Stand gab es am EAU-Kongress.

Selbst in einer auf Prostatakarzinom «gescreent» Population wie jener der USA tritt jährlich in 5 Prozent der Fälle ein de novo metastasiertes Prostatakarzinom auf. Von den 24 000 Patienten, die in den USA am Prostatakarzinom sterben, ist das ein Drittel. Die anderen zwei Drittel sind Rückfälle bezüglich zuvor lokalisierter und therapierter Tumoren. Einerseits durch schnelle Progression mit Metastasenbildung wie das metastasierte hormonsensitive Prostatakarzinom (HSPC) und der Übergang zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom bis hin zum Tod. Andererseits kann diese Progression auch langsam vonstatten gehen, in einem Zeitraum von etwa zehn Jahren.



Prof. Christopher Evans

richtet. Abirateronacetat erhöht als Nebenwirkung den Mineralokortikoidspiegel und kann deshalb zu schweren kardiovaskulären Nebenwirkungen führen. Aus diesem Grund wird es zusammen mit Prednison gegeben. Beide Therapieregime sind beim mHSPC wirksam. Wenn es um die Wahl zwischen den beiden Therapien geht, spreche die Gesamtoxizität für Abirateron, die Kosten dagegen sprächen für Docetaxel, so Joniau.

Kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Wenn der Tumor nach einer ersten Therapie mit ADT plus Docetaxel mit der Zeit kastrationsresistent wird (mCRPC), sinkt das PSA gemäss einer Studie nach einer erneuten Therapie mit Docetaxel bei 45 Prozent der Patienten um mehr als die Hälfte ab, während mit Abirateron oder Enzalutamid, einem Inhibitor des Androgenrezeptor-Signalwegs, in der zweiten Runde bei 53 Prozent diese Marke unterschritten wird (5). «Eine Hemmung der Androgenrezeptor-Achse ist hier demnach effektiver als Chemotherapie», kommentiert Prof. Christopher Evans, Urologie, University of California, Davis School of Medicine, Sacramento (USA), die Studienresultate.

Bei mCRPC-Patienten, deren HSPC ursprünglich mit ADT plus Abirateron behandelt wurde, zeigte eine weitere Studie, dass eine darauffolgende Therapie mit Enzalutamid ebenfalls Antitumoraktivitäten entfaltet (6).

Cabazitaxel dagegen zeigte in der FIRSIANA-Phase-III-Studie versus Docetaxel bei chemotherapienaiven Patienten keinen Überlebensvorteil, auch nicht beim progressionsfreien Überleben (7).

Hormonsensitives Prostatakarzinom

Die Therapie von Prostatakrebs ändert sich je nach Stadium (*Abbildung*). Beim metastasierten HSPC bildet die Androgendeprivation (ADT) durch Testosteronsuppression das Rückgrat der Therapie. Für die weitere Therapie ist das Volumen der Metastasen prognostisch. Der Zusatz einer zytotoxischen Chemotherapie mit Docetaxel verlängert gemäss zwei grossen Phase-3-Studien (CHAARTED und STAMPEDE) das Überleben um 14 beziehungsweise 22 Monate (1, 2). Patienten mit grossem Metastasenvolumen scheinen besser von dieser Kombination zu profitieren (1). Alternativ zum Chemotherapiezusatz mit Docetaxel kann bei Patienten, bei denen eine Chemotherapie ungeeignet ist, auch der Androgensyntheseinhibitor Abirateron als Zusatz zur Androgendeprivation verwendet werden. In



Prof. Thomas Powles



Prof. Jens Bedke

zwei Studien (LATITUDE und STAMPEDE) führte diese Kombination zu einer deutlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (3, 4), wie Prof. Steven Joniau, Urologie, Universitätsspital Leuven (BE), am EAU-Kongress be-

Noch ohne Metastasen

Beim noch nicht metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (CRPC M0) ist ein möglichst langer Aufschub der Metastasenbildung das Ziel. In der PROSPER-Studie wurde die Therapie mit ADT plus Enzalutamid mit ADT plus Placebo verglichen. Die Enzalutamidgruppe (n = 933) lebte um 22 Monate signifikant länger metastasenfrem als die Kontrollgruppe (n = 468). Die relative Risikoreduktion betref-

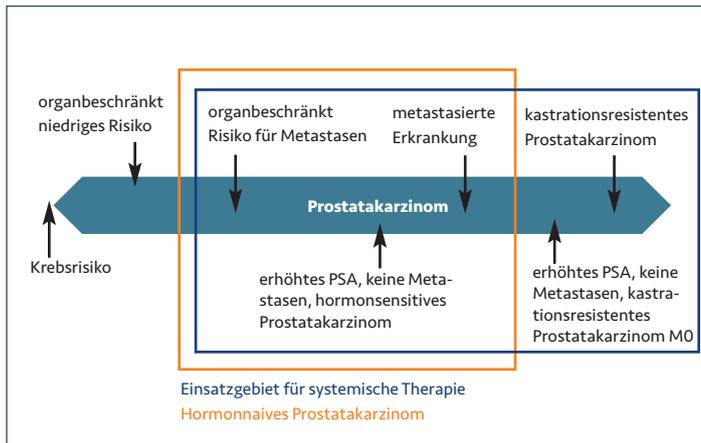


Abbildung: Spektrum der Therapie des Prostatakarzinoms
(Quelle: mod. nach S. Joniau)

fend radiografische Progression oder Tod betrug 71 Prozent. Der gesamte Überlebensvorteil war unter Enzatalamid um 20 Prozent grösser (8).

Mit Apalutamid wurde in den USA eine neue Substanz zugelassen, die ebenfalls auf der Achse der Androgenhemmung agiert. In einer Phase-III-Studie zeigte Apalutamid plus ADT im Vergleich zu ADT allein bei Patienten mit CRPC M0 einen metastasenfreien Überlebensvorteil um 72 Prozent. Die mittlere Zeitspanne bis zur Metastasierung betrug 40 versus 16 Monate (9).

Blasenkrebs

In der Therapie von metastasiertem Blasenkrebs gebe es zurzeit fünf monoklonale Antikörper, die in verschiedenen Ländern in dieser Indikation bereits zugelassen seien, berichtet Prof. Thomas Powles, Direktor des Barts Cancer Center, London (UK). Sie binden entweder an den PD-L1 (programmed cell death ligand) oder hemmen den PD-1-Rezeptor für Liganden. Avelumab und Nivolumab, zurzeit für andere Krebsarten zugelassen, sind in der Indikation Blasenkrebs in der Phase 1. Pembrolizumab, ein PD-1-Hemmer, auch bei anderen Krebsarten im Einsatz, ist zur Therapie des fortgeschrittenen Blasenkarzinoms nach platinbasierter Chemotherapie in der Schweiz seit Kurzem zugelassen. In der Phase-3-Studie zeigte diese Therapie einen Gesamtüberlebensvorteil von 3 Monaten bei weniger Nebenwirkungen als die Chemotherapie mit Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin (10).

Bei der Zystektomie infolge muskelinvasiven Blasenkrebses schein sich eine Vorbehandlung mit Pembrolizumab zu empfehlen, wie erste Zwischenresultate der ersten 25 von 43 Patienten der offenen Phase-2-Studie PURE-01 andeuten, berichtet Prof. Morgan Roupret, Hôpitaux de Paris, Paris (F). Die Patienten wurden mit 3 × 3 wöchentlichen Zyklen mit Pembrolizumab 200 mg neoadjuvant behandelt. Die Morbiditäts- und Komplikationsraten nach der Operation waren nicht höher im Vergleich zu herkömmlicher Chemotherapie, mit Ausnahme von Fieber als immunologischer Nebenwirkung, was im Auge behalten werden muss. Die Zeitspanne zwischen dem Ende der Chemotherapie und der Operation, die gemäss Roupret bisher vielen zu lang war, konnte mit der immuntherapeutischen Vorbehandlung auf durchschnittlich 24 Tage und gemäss dem Studienleiter Alberto Briganti, Ospedale San Raffaele, Mailand (I), bei

Einzelnen sogar bis auf 14 Tage verkürzt werden, was auch die Gesamtlänge der Behandlung auf durchschnittlich 63 Tage reduziert (11).

Nierenzellkarzinom

In der adjuvanten Therapie würden gemäss EAU-Guidelines (12) als First-Line-Therapie Pazopanib und Sunitinib eingesetzt, erklärte Prof. Jens Bedke, Urologie, Universitätsklinikum Tübingen (D). In Zukunft könnte die Liste erweitert werden, denn zurzeit seien etliche Studien zu Sunitinib oder Pazopanib mit folgenden Kombinationen im Gang: Nivolumab plus Ipilimumab, Nivolumab plus Cabozantinib, Atezolizumab plus Bevacizumab, Avelumab plus Axitinib, Pembrolizumab plus Axitinib, Lenvatinib plus Everolimus, Lenvatinib plus Pembrolizumab, Pembrolizumab plus Epcadostat. Auf die Resultate und deren Implikation darf man gespannt sein. ▲

Valérie Herzog

Quellen: «Hot topics in medical treatment in onco-urology» und «Plenary Session 7: Urothelial cancer: Localised and advanced disease». Präsentiert am 33. Jahreskongress der European Association of Urology (EAU), 16. bis 20. März 2018 in Kopenhagen.

Referenzen:

1. Sweeney C et al.: Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 737–746.
2. James ND et al.: Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1163–1177.
3. Fizazi K et al.: Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 352–360.
4. James ND et al.: Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med* 2017; 377: 338–351.
5. Lavaud P et al.: Anticancer Activity and Tolerance of Treatments Received Beyond Progression in Men Treated Upfront with Androgen Deprivation Therapy With or Without Docetaxel for Metastatic Castration-naïve Prostate Cancer in the GETUG-AFU 15 Phase 3 Trial. *Eur Urol* 2017 Oct 23; Epub ahead of print.
6. De Bono J et al.: Antitumour Activity and Safety of Enzalutamide in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Previously Treated with Abiraterone Acetate Plus Prednisone for ≥ 24 weeks in Europe. *Eur Urol* 2017 Aug 22; Epub ahead of print.
7. Oudard et al.: Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial-FIRSTANA. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3189–3197.
8. Hussain M et al.: PROSPER: A phase 3, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (M0 CRPC). *J Clin Oncol* 2018; 36: suppl 3-3.
9. Smith MR et al.: Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 1408–1418.
10. Bellmunt J et al.: Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017; 376: 1015–1026.
11. Briganti A et al.: Early surgical safety outcomes from PURE-01: Secondary analysis from a phase 2 open-label study of neoadjuvant pembrolizumab (pembro) before radical cystectomy for muscle-invasive urothelial bladder carcinoma (MIUC). Abstract 370, präsentiert am 33. Jahreskongress der European Association of Urology (EAU), 16.-20. März 2018 in Kopenhagen.
12. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2018. <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>