

Prostatakarzinom

Die «Breaking News» gehörten dem kastrationsresistenten Prostatakarzinom

Ein besonderes Highlight beim diesjährigen ASCO-GU in San Francisco zum Prostatakarzinom waren erste effektive Therapieoptionen beim nicht metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom, für das es bis jetzt keine zugelassene Therapie gibt. Weitere interessante Daten wurden zur Frage der optimalen Erstlinientherapie des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms sowie zu verschiedenen neuartigen Therapiestrategien (Lutitium-177-PSMA und kombinierte PARP/PD-L1-Inhibition) vorgestellt.

Endlich erste Therapieoptionen für das nmCRPC

Patienten mit einem nicht metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (nmCRPC) zeigen trotz Hormontherapie einen schnellen PSA-Anstieg (als Zeichen der Kastrationsresistenz) und haben ein hohes Metastasierungsrisiko. Für diese Hochrisikopatienten gibt es bis jetzt jedoch keine zugelassene Therapie zur Prävention der Metastasenbildung. Sie werden daher nur unter regelmässigen PSA- respektive bildgebenden Kontrollen beobachtet. Nun konnten die beiden ähnlich konzipierten und weltweit durchgeführten Phase-III-Studien PROSPER mit Enzalutamid (1) und SPARTAN mit Apalutamid (2) zeigen, dass jeweils beide Antiandrogene das metastasenfreie Überleben, also die Zeit bis zum radiologischen Nachweis der ersten Metastasen, im Vergleich zu Placebo um mehr als 20 Monate verbessern können.

PROSPER-Studie mit Enzalutamid

In die PROSPER-Studie wurden 1401 Männer und in die SPARTAN-Studie 1207 Männer mit einem nmCRPC (PSA-Verdoppelungszeit ≤ 10 Monate) eingebracht, wobei das Tumorstaging mittels Knochenscan oder CT erfolgte. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert behandelt, in der PROSPER-Studie mit Enzalutamid/ADT* oder Placebo/ADT beziehungsweise in der SPARTAN-Studie mit Apalutamid/ADT oder Placebo/ADT.

Enzalutamid verlängerte das metastasenfreie Überleben gegenüber Placebo

signifikant um 21,7 Monate von median 14,7 auf 36,6 Monate und reduzierte so das Metastasierungsrisiko um 71% (HR: 0,29; $p < 0,001$) (Abbildung). Der Effekt war über alle Subgruppen hinweg konsistent. Auch die mediane Zeit bis zur PSA-Progression (37,2 vs. 3,9 Monate; HR: 0,07; $p < 0,0001$) sowie bis zum Beginn einer Chemotherapie (39,6 vs. 17,7 Monate; HR: 0,21; $p < 0,0001$) war unter Enzalutamid signifikant länger. Die Verträglichkeit entsprach den bisherigen Erfahrungen mit Enzalutamid, das seit 2014 für die Erstlinientherapie in der metastasierten Situation zugelassen ist.

SPARTAN-Studie mit Apalutamid

Unter dem neuen Antiandrogen Apalutamid war das Risiko für Metastasen um 72% niedriger (HR: 0,28; $p < 0,0001$), mit einem medianen metastasenfreien Überleben von 40,5 gegenüber 16,2 Monaten unter Placebo (Verlängerung um 24,3 Monate). Auch hier profitierten alle untersuchten Subgruppen von Apalutamid.

Das Risiko für PSA-Progression war um 94% reduziert (Median nicht erreicht vs. 3,7 Monate; HR: 0,06; $p < 0,0001$), und das Risiko für symptomatische Progression war um 55% niedriger (Median in beiden Armen noch nicht erreicht; HR: 0,45; $p < 0,0001$). Insgesamt wurde die Zugabe von Apalutamid zu ADT gut vertragen, so dass die Lebensqualität erhalten blieb. Die häufigsten Nebenwirkungen vom Grad 3 oder 4 im Apalutamid-Arm waren Hautausschlag (5,2%), Knochenfrakturen (2,7%), Stürze (1,7%), Gewichtsverlust (1,1%) und Fatigue (0,9%).

Die Daten zum Gesamtüberleben sind noch «unreif», zeigen aber in beiden Studien bereits einen deutlich positiven Trend mit einer Risikoreduktion von bis jetzt 20% für Enzalutamid und 30% für Apalutamid. Die Zulassung für Apalutamid respektive die Zulassungserweiterung für Enzalutamid in dieser Indikation wurden bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) bereits beantragt.

Metastasiertes Prostatakarzinom

Abirateron/ADT vs. Docetaxel/ADT beim Hochrisiko-mHSPC

Beim neu diagnostizierten, metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) gelten ADT plus Docetaxel und seit Kurzem auch ADT plus Abirateron als Standardtherapien. Nach derzeitiger Studienlage scheint es im Gesamtüber-

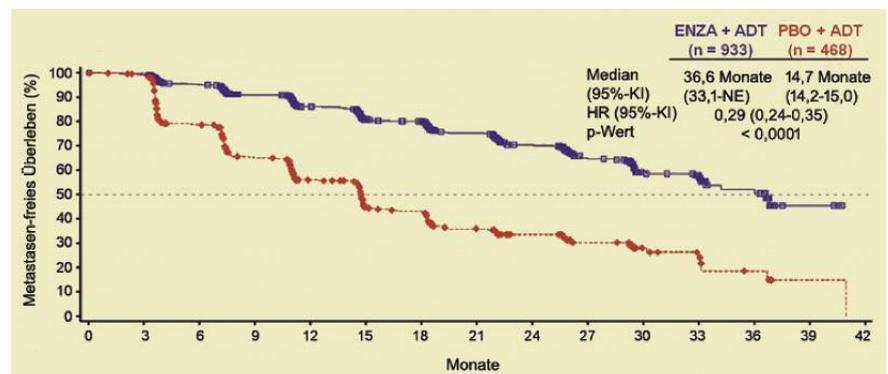


Abbildung: PROSPER-Studie: Verlängertes metastasenfreies Überleben unter Enzalutamid-Kombination (adaptiert nach [1])

ENZA = Enzalutamid; ADT = Androgendeprivationstherapie; KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; NE = nicht erreicht.

* ADT = Androgendeprivationstherapie

leben keinen wesentlichen Unterschied zwischen den beiden Strategien zu geben, wobei direkte Vergleichsstudien noch fehlen. Die individuelle Therapiewahl richtet sich derzeit vor allem nach Begleiterkrankungen, Nebenwirkungsprofil und Patientenpräferenz.

Feyerabend und Kollegen präsentierten auf dem ASCO-GU eine bayessche Netzwerk-Metaanalyse zum indirekten Vergleich der beiden Optionen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Schmerzkontrolle anhand der Patient-Reported Outcomes (PRO) (3). Verglichen wurde der Behandlungsarm (ADT plus Abirateron) aus der LATITUDE-Studie und die ähnliche Patientenpopulation mit hoher Tumorlast aus dem Behandlungsarm (ADT plus Docetaxel) der CHAARTED-Studie. In beiden Studien wurden Lebensqualität und Schmerzen mithilfe der Fragebögen FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate) beziehungsweise BPI (Brief Pain Inventory) dreimonatlich für ein Jahr erhoben. Unter Abirateron zeigte sich über den gesamten Untersuchungszeitraum hinweg eine bessere Lebensqualität und eine bessere Schmerzkontrolle gegenüber Docetaxel. Statistisch lag die bayessche Wahrscheinlichkeit für die Überlegenheit von Abirateron gegenüber Docetaxel zu den verschiedenen Messzeitpunkten zwischen 92,3 und 99,7% (Lebensqualität) und zwischen 88,0 und 100% (Schmerzkontrolle).

Umstellung von GnRH-Agonist zu -Antagonist bei Auftreten der Kastrationsresistenz

Eine japanische prospektive Multizenterstudie (4) beschäftigte sich mit der altbekannten Frage: Sind GnRH-Antagonisten nach Gabe von GnRH-Agonisten noch wirksam? 37 Patienten, die unter GnRH-Agonist plus Antiandrogen eine Kastrationsresistenz entwickelt hatten, wurden nach Bestätigung eines Antiandrogen-Entzugs-Syndroms auf den GnRH-Antagonisten Degarelix umgestellt. Das mediane Alter der Patienten lag mit 76 Jahren relativ hoch, und mehr als die Hälfte hatte ein sehr hohes Risiko. Ein PSA-Ansprechen (primärer Endpunkt) zeigte sich

bei 13,5% der Patienten, mit einer Ansprechdauer von median 6,93 Monaten und einem PSA-PFS (> 25% PSA-Anstieg) von median 1,77 Monaten. Damit konnte für den Wechsel von GnRH-Agonist auf GnRH-Antagonist eine (begrenzte) Wirksamkeit bestätigt werden. Allerdings stehen für das frühe kastrationsresistente Stadium mittlerweile deutlich effektivere und gut verträgliche Substanzen zur Verfügung, sodass diese Strategie heute praktisch keinen Stellenwert mehr hat.

Ausblick in die Zukunft

Neue positive Daten zur Lutetium-177-PSMA-Therapie

Nach den positiven Ergebnissen einer ersten prospektiven Phase-II-Therapiestudie mit Lutetium-177-PSMA (Hofman et al. ESMO 2017, Abstr. 7850) wurden aus Deutschland die Resultate einer der bisher grössten Serien mit 100 konsekutiven mCRPC-Patienten vorgestellt (5). Die Patienten waren zum Teil sehr stark vorbehandelt (1 bis 6 Therapielinien in der metastasierten Situation, median 3 Vortherapien); alle Patienten hatten eine nachgewiesene PSMA-Expression des Tumors. Lutetium-177-PSMA wurde i.v. mit 7,4 GBq alle 6 bis 8 Wochen für bis zu 6 Zyklen verabreicht. 33 Patienten erhielten 4 Zyklen und 15 Patienten alle 6 Zyklen, die mittlere Anzahl pro Patient lag bei 2 Zyklen. Ein PSA-Ansprechen mit einer Abnahme der PSA-Werte um mindestens 50% wurde bei 32% der Patienten gesehen. Das mediane PSA-PFS war mit 3,4 Monaten zwar relativ kurz, dennoch erreichten die sonst austherapierten Patienten ein beeindruckendes medianes OS von 12,2 Monaten, bei insgesamt sehr guter Verträglichkeit. Die nicht hämatologischen Nebenwirkungen beschränkten sich auf Grad 1 oder 2 und umfassten Mundtrockenheit (18%), Müdigkeit (16%) und Appetitverlust (9%). Grad-3- oder -4-Toxizitäten betrafen das Blutbild (Anämie 7%, Thrombozytopenie 5% und Neutropenie 4%).

Zusammenfassend stellt die Lutetium-177-PSMA-Therapie für Patienten, bei denen sonst kaum noch Alternativen bestehen, eine wirksame und gut verträgliche Option dar. Es ist zu erwarten, dass

dieses Therapieverfahren in Zukunft einen grossen Stellenwert bei diesen Patienten spielen wird und möglicherweise auch in früheren Therapielinien eingesetzt werden kann.

PARP/PD-L1-Inhibition als neues Therapiekonzept

PAPR-Inhibitoren stellen für Patienten mit einem genetischen DNA-Reparatursystem-Defekt eine effektive potenzielle Therapieoption dar und werden bereits in Phase-III-Studien untersucht. Ob sich die Therapieergebnisse durch die Kombination mit einem Checkpoint-Inhibitor weiter verbessern lassen, prüfte eine beim ASCO-GU vorgestellte kleine, ein-armige Phase-II-Studie (6). 17 vorbehandelte mCRPC-Patienten (94% Enzalutamid, 65% Abirateron, 59% beide Substanzen, 65% Chemotherapie) wurden mit dem PARP-Inhibitor Olaparib (oral 300 mg 2 × täglich) in Kombination mit dem PD-L1-Inhibitor Durvalumab (1500 mg als Infusion alle 28 Tage) behandelt.

Im Ergebnis lag das radiologische PFS unter Olaparib plus Durvalumab bei 16,1 Monaten (Biomarker-positive Gruppe) beziehungsweise bei 4,8 Monaten (Biomarker-negative Gruppe) und damit jeweils höher als im historischen Vergleich mit Olaparib allein (TOPARP-A-Studie: 9,8 Monate für die Biomarker-negative Gruppe und 2,7 Monate für die Biomarker-negative Gruppe). Damit scheint die zusätzliche PD-L1-Inhibition die Effektivität der PARP-Inhibitoren zu verbessern. Die Toxizität der Kombination ist erwartungsgemäss erhöht, bei einigen Patienten wurden auch klinisch relevante immunvermittelte Nebenwirkungen beobachtet. In einer Expansionskohorte mit zusätzlichen 65 Patienten werden nun weitere Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten dieser Kombinationsstrategie untersucht. ■

Gerhard Emrich

Quelle:

Genitourinary Cancers Symposium der American Society of Clinical Oncology, San Francisco, 8.–10. Februar 2018.

Referenzen:

1. 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). ASCO-GU 2018; Abstr. 3.
2. Small EJ et al.: SPARTAN, a phase 3 double-blind, randomized study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). ASCO-GU 2018; Abstr. 161.
3. Feyerabend S et al.: Indirect treatment comparison (ITC) of abiraterone acetate (AA) plus prednisone (P) and docetaxel (DOC) on patient-reported outcomes (PROs) in metastatic castration-naïve prostate cancer (mCNPC). ASCO-GU 2018; Abstr. 200.
4. Yukomizo Y et al.: Multicenter prospective study of switching from GnRH agonists to GnRH antagonist for patients with early stage of castration resistant prostate cancer as a second-line hormonal therapy. ASCO-GU 2018; Abstr. 183.
5. Heck MM et al.: Clinical experience with 100 consecutive patients treated with Lu-177-labeled PSMA-I&T radioligand therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. ASCO-GU 2018; Abstr. 206.
6. Karzai F et al.: A phase 2 study of olaparib and durvalumab in metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC) in an unselected population. ASCO-GU 2018; Abstr. 163.