

## Prostatakarzinom

### Das individuelle Patientenprofil bestimmt die Therapiewahl

**Die Zeiten, in denen alle Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom nach demselben Prinzip behandelt wurden, sollten vorbei sein: Tumoren mit bestimmten molekularbiologischen Charakteristika oder die hormonsensitive, metastasierte Erkrankung beispielsweise verlangen nach differenzierten Herangehensweisen. Beim ESMO-Kongress 2019 wurden wichtige neue Studiendaten zu PARP-Hemmern, aber auch zu neuen und bewährten Androgen-Rezeptor-Antagonisten präsentiert.**

#### Metastasierter Prostatakrebs: PARP-Inhibitor bei homologen Genalterationen

Das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom (mCRPC) ist eine molekularbiologisch heterogene Erkrankung, beispielsweise mit Alterationen der DNA-Reparatur-Gene bei etwa 30% der Patienten. Homologe Rekombinations-Reparatur-(HRR-)Defekte via BRCA1, BRCA2 und ATM sind Alterationen, die eine Sensitivität gegenüber PARP-Inhibitoren bewirken.

In der Phase-III-Studie PROfound (1) wurde der PARP-Inhibitor *Olaparib* (Lynparza®) im Verhältnis 2:1 randomisiert bei Tumoren mit Alterationen in den Genen BRCA1, BRCA2 oder ATM (Patientenkohorte A) gegenüber Tumoren mit anderen Alterationen (Kohorte B) untersucht. Verglichen wurde die *Olaparib*-Gabe jeweils mit Therapien nach Wahl des Behandlers. Primärer Endpunkt war das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFS) der Patienten in Kohorte A.

#### Medianes rPFS unter *Olaparib* mehr als verdoppelt

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt. Das mediane rPFS betrug für Patienten der Kohorte A 7,39 Monate unter *Olaparib* versus 3,55 Monate im Kontrollarm (HR = 0,34; 95%-KI: 0,25–0,47;  $p < 0,0001$ ). Nach 6 Monaten waren 59,8% versus 22,6% und nach 12 Monaten 28,1% versus 9,4% der Patienten ohne radiologisch nachgewiesenen Progress. Ein Ansprechen wurde bei 33,3% versus 2,3% der Patienten beobachtet. Die Zeit bis zur Schmerzprogression laut BPI-SF (= Brief Pain Inventory – Short Form) betrug 9,92 Monate unter Therapie nach Wahl des Behandlers und war

im *Olaparib*-Arm noch nicht erreicht (HR = 0,44; 95%-KI: 0,22–0,91). Das Gesamtüberleben (OS) betrug median 18,50 Monate unter *Olaparib* versus 15,11 Monate im Kontrollarm. Das Risiko zu versterben wurde um 36% reduziert (HR = 0,64; 95%-KI: 0,43–0,97;  $p = 0,0173$ ). Unter Berücksichtigung beider Patientenkohorten zeigte sich ein Therapie-vorteil für den PARP-Inhibitor sowohl für das rPFS (HR = 0,49; 95%-KI: 0,38–0,63;  $p < 0,0001$ ) als auch für das OS (HR = 0,67; 95%-KI: 0,49–0,93;  $p = 0,0063$ ). Nach Progress wechselten 80,6% (Kohorte A) und 84,6% (Kohorte B) der Patienten vom Kontrollarm in den *Olaparib*-Arm.

Mit einer Dauer unter Studienmedikation von 7,4 Monaten für *Olaparib* und 3,9 Monaten für die Kontrolltherapie wurden bei 50,8% (versus 37,7%) der Patienten Nebenwirkungen von Grad  $\geq 3$  beobachtet. Dosisreduktionen wurden bei 22,3% im *Olaparib*-Arm und 3,8% im Kontrollarm durchgeführt, zu einem Therapieabbruch kam es bei 16,4% (versus 8,5%) der Patienten aufgrund von Nebenwirkungen.

#### Vorbehandeltes mCRPC: Cabazitaxel «macht das Rennen»

Für mCRPC-Patienten mit Progress innerhalb von 12 Monaten unter einer Androgenrezeptor-(AR-)gerichteten Therapie (vor oder nach Docetaxel) wurde für die Auswahl der optimalen Therapie-sequenz *Cabazitaxel* (Jetvana®) (plus Prednison und G-CSF) gegen *Abirateron* (Zytiga®) (plus Prednison) oder *Enzalutamid* (Xtandi®) geprüft (2).

In die CARD-Studie wurden 250 Patienten eingeschlossen. Primärer Endpunkt war das rPFS. Im Median waren die Pati-

enten 22,0 Wochen unter Therapie mit *Cabazitaxel* versus 12,5 Wochen unter *Abirateron* oder *Enzalutamid*. Bei 21,4% (bzw. 37,9%) der Patienten wurde wenigstens innerhalb eines Zyklus die Dosis reduziert. 19,8% (versus 8,9%) der Patienten brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab.

#### PFS signifikant besser in allen Subgruppen

Mit median 8,0 versus 3,7 Monaten war das rPFS im *Cabazitaxel*-Arm signifikant gegenüber der AR-gerichteten Therapie verlängert (HR = 0,54; 95%-KI: 0,40–0,73;  $p < 0,0001$ ). Der PFS-Vorteil wurde für alle vorgeplanten Subgruppen gesehen, darunter die Zeit bis zum Progress unter der ersten AR-gerichteten Therapie ( $\leq 6$  Monate, 6 bis 12 Monate) und die *Docetaxel*-Gabe vor oder nach der Hormontherapie. Das PFS, definiert als radiologischer oder symptomatischer Progress oder Tod, betrug im Median 4,4 versus 2,7 Monate mit einer Risikoreduktion unter *Cabazitaxel* von 48% gegenüber AR-gerichteter Therapie (HR = 0,52; 95%-KI: 0,40–0,68;  $p < 0,0001$ ).

Auch das OS war mit median 13,6 versus 11,0 Monaten unter *Cabazitaxel* signifikant länger als unter *Abirateron* oder *Enzalutamid* (HR = 0,64; 95%-KI: 0,46–0,89;  $p = 0,0078$ ). Es sprachen 35,7% versus 13,5% der Patienten bezüglich des PSA-Werts auf die Studienmedikation an, 36,5% versus 11,5% zeigten ein objektives Ansprechen und 45,0% versus 19,3% ein Schmerzansprechen. Der Therapie-vorteil für *Cabazitaxel* wurde unabhängig von der Sequenz der beiden AR-gerichteten Therapien beobachtet.

#### Langzeitergebnisse zum Gesamtüberleben

##### SPARTAN-Studie mit *Apalutamid*

Die AR-gerichtete Therapie mit *Apalutamid* (Erleada®) zusätzlich zur Androgen-deprivationstherapie (ADT) wurde in der SPARTAN-Studie bei Patienten mit nicht metastasiertem CRPC untersucht, aktualisierte Ergebnisse dazu wurden beim ESMO-Kongress präsentiert (3). In der ers-

ten Analyse der Studienergebnisse wurde eine signifikante Verlängerung des metastasenfreien Überlebens (MFS) gezeigt sowie Ergebnisse zum Gesamtüberleben mit einer Reife von 24% Ereignissen.

Beim ESMO-Kongress 2019 konnten nun aktualisierte OS-Daten mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 41 Monaten und einer Reife von 65% Ereignissen präsentiert werden. Mit einer Hazard Ratio von 0,75 (95%-KI: 0,59–0,96;  $p = 0,0197$ ) und 4-Jahres-OS-Raten von 72,1% versus 64,7% konnte ein OS-Vorteil für Apalutamid gezeigt werden, obwohl auch 19% der Patienten des Placeboarms nach Progress Apalutamid erhielten.

Ein Therapieabbruch aufgrund von einer progredienten Erkrankung erfolgte bei 34% der Patienten im Apalutamid- und bei 74% der Patienten im Placeboarm; aufgrund von Nebenwirkungen brachen 14% versus 8% der Patienten die Studienmedikation ab.

#### STAMPEDE-Studie mit Docetaxel

Auch für die multiarmige STAMPEDE-Studie wurden aktualisierte Langzeitergebnisse gezeigt, in diesem Fall zum Einsatz von Docetaxel bei metastasierten hormonnai-

ven Prostatakarzinompatienten (4). Insgesamt erhielten 1086 Patienten 2:1 randomisiert die gängige Standardtherapie oder die Standardtherapie plus Docetaxel.

Retrospektiv wurden die Daten der Patienten geblendet auf eine hohe versus niedrige Tumorlast entsprechend den CHAARTED-Kriterien ausgewertet. Mit einer Nachbeobachtungszeit von nun 6,5 Jahren ergab sich ein medianes OS von 43,1 Monaten für die Standardtherapie und von 59,1 Monaten für die Docetaxelhaltige Therapie (HR = 0,81; 95%-KI: 0,69–0,95;  $p = 0,009$ ). Es wurde kein Unterschied für den Therapievorteil mit Docetaxel abhängig von der Krankheitslast gesehen. ■

Ine Schmale

Quelle: Jahrestagung der European Society of Medical Oncology (ESMO), 27. Sept. bis 1. Okt. 2019, Barcelona

#### Referenzen:

1. Hussain M et al.: PROfound: Phase III study of olaparib versus enzalutamid or abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer with homologous recombination repair gene alterations. ESMO 2019, Abstr. #LBA12\_PR.
2. de Wit R et al.: CARD: Randomized, open-label study of cabazitaxel vs abiraterone or enzalutamide in

metastatic castration-resistant prostate cancer. ESMO 2019, Abstr. #LBA13.

3. Smith MR et al.: Apalutamide and overall survival in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC): Updated results from the phase III SPARTAN study. ESMO 2019, Abstr. #843O.
4. James ND et al.: Docetaxel for hormone-naive prostate cancer: Results from long-term follow-up of metastatic (M1) patients in the STAMPEDE randomized trial and sub-group analysis by metastatic burden. ESMO 2019, Abstr. #844O.

### Auf einen Blick

- Bei **HR-defizientem metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom** kann die Therapie mit einem **PARP-Inhibitor** das Gesamtüberleben verlängern. Der erste Schritt ist der molekulargenetische Nachweis der entsprechenden Alterationen.
- **In der Sequenz sollte bei Patienten mit mCRPC nach Docetaxel** und einem Ansprechen auf eine AR-gerichtete Therapie < 12 Monate der Therapie mit **Cabazitaxel** vor einer alternativen AR-gerichteten Therapie der Vorzug gegeben werden.
- **Patienten mit hormonsensitivem metastasiertem Prostatakarzinom** sollten mit **ADT plus Docetaxel** behandelt werden, unabhängig von einer hohen oder niedrigen Tumorlast.