

FERRING

ARZNEIMITTEL

ASCO 2017

02.-06. JUNI 2017, CHICAGO

KONGRESSBERICHT

Die interessantesten
Vorträge & Abstracts
zum Prostatakarzinom



PROSTATAKARZINOM

Berichterstattung durch Dr. Ahmad Haider, Facharzt für Urologie und Andrologie
Praxis Dr. med. Ahmad Haider, Georgstr. 44, 27570 Bremerhaven

Der diesjährige Kongress der ASCO in Chicago stand ganz klar im Zeichen des Prostatakarzinoms, wurden hier dieses Jahr doch diverse Abstracts zu diesem Thema eingereicht. Diese angenommenen Abstracts haben es – für Themen, die von Prostatakrebs handeln – ausnahmsweise als

Vorträge bis in den Plenarsaal geschafft, da sich u. a. die Standardtherapie des metastasierten Prostatakarzinoms aufgrund der vorgestellten bahnbrechenden Ergebnisse grundlegend verändern wird. Aber auch einige der vorgestellten Poster werden im Anschluss hier genannt.

1. Welche Form der Lymphadenektomie?

Als erstes möchte ich jedoch mit einer Studie aus Brasilien beginnen, die sich mit dem Thema beschäftigt, wie man am besten lymphadenektomiert. Ist es sinnvoll, bei Bedarf eine erweiterte Lymphadenektomie durchzuführen und die iliakalen, präsakralen und obturatorischen Lymphknoten zu entfernen oder reichen alleine die obturatorischen? Diese Frage wurde durch eine Studie mit 291 randomisierten Patienten, die alle zu einer radikalen Prostatektomie vorgestellt wurden und im Anschluss ein 3-jähriges Follow-Up erhielten, beantwortet. Den Endpunkt in der Studie stellte jeweils der PSA-Anstieg dar. Die Patienten wurden hierbei auf zwei Gruppen aufgeteilt, 146 Patienten wur-

den ausschließlich obturatorisch lymphadenektomiert und 145 Männer wurden sowohl obturatorisch als auch iliakal und präsakral lymphadenektomiert. 60% der Patienten waren intraoperativ schon im Stadium T3a, weswegen sich die Lymphadenektomie als ratsam darstellte.

Das Ergebnis war sehr überraschend: Es gab keinen medizinisch relevanten oder statistisch signifikanten Unterschied im rezidivfreien Überleben bei Definition des Endpunktes als PSA-Anstieg von 0,2 mg/dL. Insgesamt führte somit die Lymphadenektomie von den obturatorischen, iliakalen und präsakralen Knoten zu keinem besseren rezidivfreien Überleben, sondern nur zu einer

Erhöhung der Komplikationsrate, unter anderem durch die um fast eine Stunde im Durchschnitt erhöhte Operationszeit, den erhöhten Blutverlust von ca. 100 ml im Schnitt, einen durchschnittlich um einen Tag verlängerten Krankenhausaufenthalt sowie zu einer erhöhten Transfusionsrate. Insgesamt stellt diese Studie einen ausgezeichneten Ansatz dar, jedoch muss das Design betreffend angemerkt werden, dass unklar ist, ob sich der PSA-Anstieg auch in eine Metastasierung überträgt, da nicht jeder Anstieg automatisch eine solche darstellt. Gegebenenfalls könnte aber die Diagnose einer Lymphknotenmetastasierung bei dem Prostatakarzinom der Klassifizierung als Systemerkrankung wie bei dem Brustkrebs gleichgestellt werden, bei der durch eine operative Lymphadenektomie nicht mehr allzu viel erreicht werden kann.

Prodocimo Lestingi JF, Guglielmetti G, Pontes Jr J, Mitre AI, Sarkis A, Assed Bastos D, Riechelmann R, Loss Mattedi R, Cordeiro M, Coelho R, Srougi M, Nahas WC: Extended versus limited pelvic lymphadenectomy during radical prostatectomy for intermediate- and high-risk prostate cancer: Early outcomes from a randomized controlled phase III study. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 5018)

Extended versus limited pelvic lymphadenectomy during radical prostatectomy for intermediate- and high-risk prostate cancer

	E-PLND	I-PLND
Stufe pT3a	59,3%	61,7%
#Lymphknoten (Median)	17*	3*
Nachverfolgung	35,2 Monate	35,2 Monate

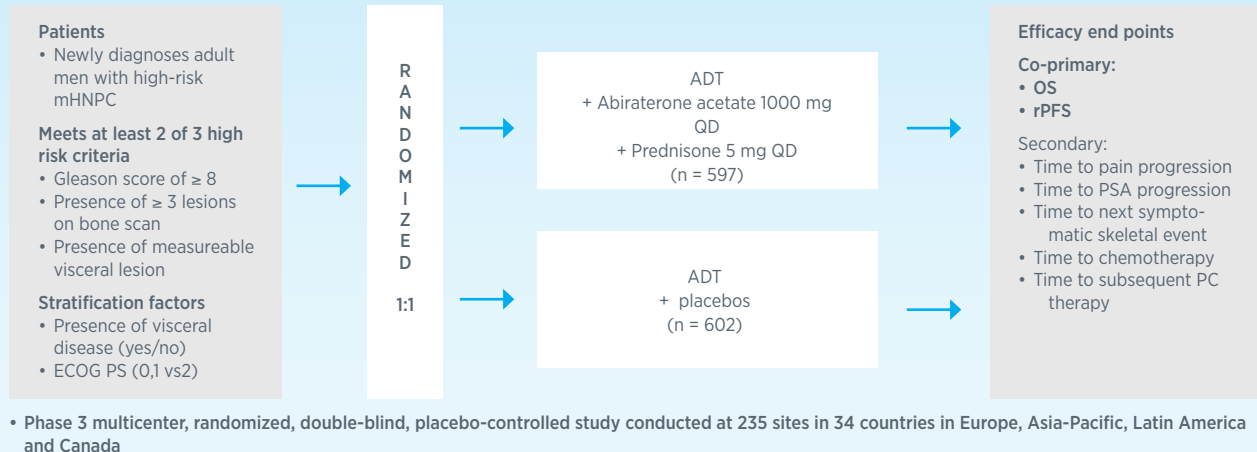
- ePLND: erhöhte Operationszeit (54 Minuten), höher Blutverlust (100 ml) längerer Krankenhausaufenthalt (1 Tag. $P > 0,001$) und höher Transfusionsrate ($p=0,05$)
- ePLND Gruppe zeigt 6,3 fach mehr Lymphknoten-Metastasen ($p > 0,01$)
- **Kein Unterschied im biochemisch rezidivieren Überleben (BSF) (PSA > 0,2ng/ml) $p=0,4$**

2. LATITUDE Studie

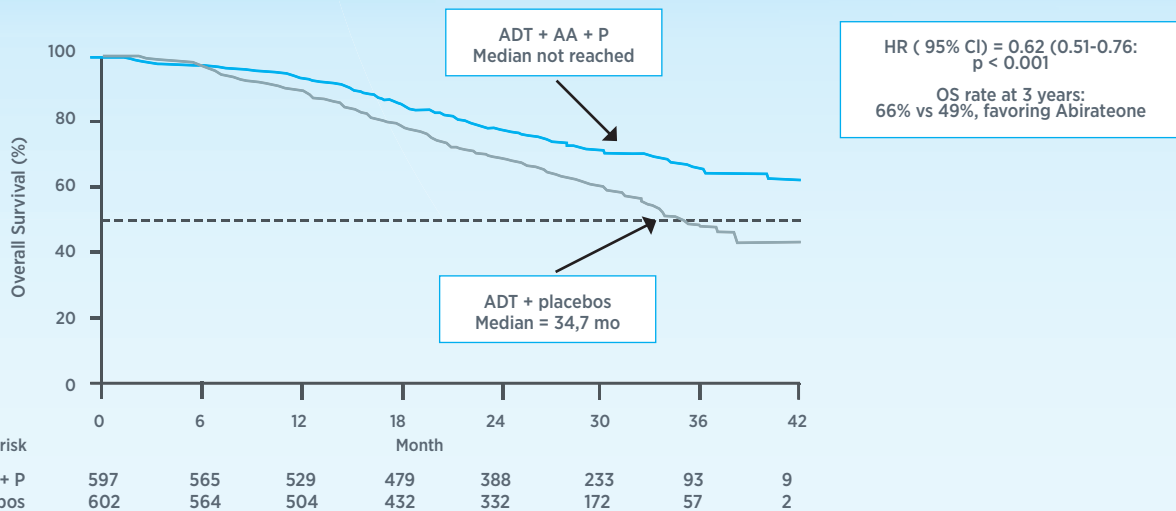
Als nächster Punkt soll nun das wahrscheinlich tatsächliche Highlight des diesjährigen Treffens vorgestellt werden. Hier wurde nämlich der Stellenwert der klassischen Hormontherapie beim Prostatakarzinom sowohl alleinstehend als auch als Kombination betrachtet. Die vorgestellten Ergebnisse stammen aus der LATITUDE Studie, einer internationalen doppelblinden Phase-III-Studie bei Hochrisikopatienten. In dieser wurden Patienten aus zwei Gruppen verglichen, die sich in der Therapiemedikation unterschieden. In einer Gruppe wurden die Patienten klassisch ausschließlich mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) behandelt, die andere Gruppe erhielt sowohl die ADT als auch Abirateron 1000 mg als auch Prednisolon 5mg. Um die Prednisolon- und Abiraterongabe vergleichbar zu gestalten, erhielt die Gruppe der klassischen ADT zusätzlich Placebos. Als Endpunkt der Studie wurde das radiographisch progressions-

freie Überleben und auch das Gesamtüberleben gewählt. Die Studie wurde an 235 verschiedenen Studienorten durchgeführt, die sich auf 34 Länder verteilen. Um den ethischen Standpunkt klarzustellen, muss hervorgehoben werden, dass die LATITUDE Studie angefangen und beendet hatte, noch bevor die Chemohormontherapie publiziert wurde. Die Sensation des Plenarsaalvortrages kam mit den Ergebnissen: Im Vergleich zur klassischen ADT verminderte sich das Sterberisiko um 38% bei der Anwendung der Kombinations-therapie. Zusätzlich hierzu verlängerte sich das Zeitfenster bis zum PSA-Progress, bis zum nächsten skelettalen Vorfall, bis zur Schmerzprogression, nächsten Chemotherapie sowie bis zur nächsten Prostatakarzinomtherapie. Diese Ergebnisse sind durchgehend statistisch signifikant und hochsignifikant. Weiter wurde ein doppelt so hoher Anteil an kardialen Neben-

Study design of LATITUDE



LATITUDE Overall Survival / Overall Survival as Co-Primary Endpoint: Results



From Fizazi et al., ASCO 2017

wirkungen verzeichnet, andere Nebenwirkungen, die auftraten, wurden gut vertragen.

Wegen des doppelt so hohen Anteils an kardialen Nebenwirkungen besteht hier die Sinnhaftigkeit, gerade bei den M+ Patienten und insbesondere bei den Patienten mit einem erhöhten CV-Risiko Degarelix einzusetzen.

Somit wird die Kombination aus ADT mit Abirateron 1000 mg und Prednisolon 5 mg der neue Standard der Behandlung der unbehandelten Hochrisiko Prostatakarzinompatienten und wahrscheinlich auch für alle anderen unbehandelten Prostatakarzinompatienten mit Metastasen. Bemerkenswert ist, dass innerhalb dieses Jahrzehnts die Standardtherapie zuerst 2015 nach der STAMPEDE Studie und nun 2017 nach der LATITUDE Studie geändert wurde und wird.

Zu der erwähnten STAMPEDE Studie wurden auf diesem Kongress auch erneut Abstracts zu der aktuellen Situation vorgestellt, die sehr ähnliche Ergebnisse in der Subgruppe der multiple metastasierten Patienten zeigten. In dem Update wurden jedoch teilweise Daten von Patienten ohne Metastasen eingeschlossen. Letztlich ist aber das Gesamtergebnis gleich; dieses stellt die Überlegenheit der Kombination von ADT mit Abirateron 1000 mg zu der alleinigen ADT dar.

Einschlusskriterien (STAMPEDE):

- neu diagnostiziertes metastasiertes PCA
- cN+ oder „high-risk“ PCA
„high risk“ = zwei der folgenden Kriterien:
 - T3 oder T4
 - Gleason 8-10
 - PSA > 40 ng/ml
- PCA nach Radiotherapie oder RP und Relapse mit „high-risk“ Parametern
„high risk“ = PSA > 4 ng/ml mit DT < 6 Monate
PSA > 20 ng/ml
cN+ oder Metastasen
< 12 Monate ADT mit > 12 Monate ohne Behandlung

Fazit: • ADT + ABI ist ADT alleine überlegen

Persönlicher Kommentar:

- Die Chemohormontherapie mit Doc hat realistischerweise kaum noch eine Chance.
- Ist eine Kombination aus Doc und Abi (Sequenz) sinnvoll? Für wen?

James ND, De Bono JS, Spears MR, Clarke N, Mason MD, Dearnaley DP, Ritchie AWS, Russell JM, Gilson C, Jones RJ, Gillissen S, Matheson D, Aung S, Birtle AJ, Chowdhury S, Gale J, Malik Z, O'Sullivan JM, Parmar MKB, Sydes MR: Adding abiraterone for men with high-risk prostate cancer (PCa) starting long-term androgen deprivation therapy (ADT): Survival results from STAMPEDE (NCT00268476). J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr LBA5003)

3. Histologische und molekulare Lage des Prostatakarzinoms

Des Weiteren wurden Ergebnisse über die primäre histologische und molekulare Lage des Prostatakarzinoms von der Forschungsgruppe aus Houston ähnlich denen des Blasenkarzinoms vorgestellt. Bei den hormonrefraktären metastasierten Karzinomen wurden in dieser Studie die Tumorsuppressorgene betrachtet, mit der Fragestellung, ob diese Betrachtung vor Therapiebeginn durchgeführt werden sollte. Hierzu wurden verschiedene

Therapien miteinander verglichen. Zum einen wurde die alleinige Carbazetaxel Therapie durchgeführt, zum anderen wurde diese mit Carboplatin kombiniert. Als Endpunkt wurde auch hier das progressionsfreie Überleben gewählt.

Das Ergebnis war erwartungsgemäß, dass bei aggressiven Typen des Prostatakarzinoms die Hinzunahme von Carboplatin zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens führte.

Aparicio A, Xiao L, Ning Tapia EL, Hoang A, Ramesh N, Wu W, Chancoco H, Heath EI, Efsthathiou E, Thompson TC, Troncoso P, McIntosh Broom B, Zurita AJ, Navin N, Logothetis C, Gettys Corn P: The aggressive variant prostate carcinoma (AVPC) molecular signature (-MS) and platinum-sensitivity in castration resistant prostate cancer (CRPC). J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 5013)

4. PARP-Inhibition

Ein ähnlicher Ansatz, der im Meeting vorgestellt wurde, kam von einem Forschungsteam aus Chicago, das in einer Studie die PARP-Inhibition zusätzlich zu Abirateron und Prednisolon getestet hat. Insgesamt wurden 153 Patienten anhand ihrer vorliegenden Biopsien rekrutiert. Auch diese Proben wurden histologisch und molekular untersucht. Der Endpunkt in diesem Studiendesign war ein Abfall des PSA-Werts.

Das Ergebnis war, dass bei den Patienten, bei denen eine Mutation zu einem DNA-Repair-Defekt geführt hat, die Therapie

Reichert Z, Carneiro BA, Daignault-Newton S, Sullivan A, Yi-Chung Feng F, Morgan TM, Tomlins SA, Chinnaiyan AM, Hussain M: A randomized phase II trial of abiraterone, olaparib or abiraterone + olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair defects. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr TPS5086)

mit PARP-Inhibitoren signifikant besser anschlug. Somit wäre es lohnenswert, jene Mutation auszutesten um spezifisch hierfür diese Therapie zu starten. Ob sich dies jedoch als Standard etablieren wird, kann noch nicht gesagt werden. Man kann aber davon ausgehen, dass in naher Zukunft hierzu noch mehr Forschung stattfinden wird, da es ein vielversprechendes Feld zu sein scheint.

5. mCRPC Therapie

Nun sollen noch die Ergebnisse eines Forschungsteams aus Kanada genannt werden, die die mCRPC Therapie untersuchten. Sowohl Enzalutamid als auch Abirateron in Kombination mit Prednisolon sind hierfür zugelassen, welche Sequenz am effektivsten ist, war jedoch noch nicht erforscht. Hierzu haben unsere Kollegen aus Kanada 200 Patienten untersucht, bei denen ein mCRPC vorlag. Als Endpunkt der Studie wurde das Ansprechen und die Zeit bis zur PSA Progression erwähnt.

Kim N. Chi, Matti Annala, Katherine Sunderland, Daniel Khalaf, Daygen Finch, Conrad D. Oja, Joanna Vergidis, Muhammad Zulfiqar, Kevin Beja, Gillian Vandekerckhove, Martin Gleave, Alexander William Wyatt: A randomized phase II cross-over study of abiraterone + prednisone (ABI) vs enzalutamide (ENZ) for patients (pts) with metastatic, castration-resistant prostate cancer (mCRPC). J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 5002)

Als Ergebnis wurde zum einen das primäre Ansprechen des Enzalutamids bezüglich des PSAs erwähnt, zum anderen aber, dass letztlich die Zeit bis zum tatsächlichen Progress bei beiden Therapieoptionen gleich war. Außerdem zeigte sich in dieser Studie, dass pathogene DNA-Veränderungen in zirkulierenden Tumorzellen Patienten mit schlechtem Outcome identifizieren.

6. Fazit

Abschließend soll als Fazit erneut darauf hingewiesen werden, dass die Veränderung der Standardtherapie hin zu ADT kombiniert mit Abirateron und Prednisolon, wie sie durch die

LATITUDE Studie vorgestellt wurde, die wichtigste Take-home-Message dieses Kongresses in Bezug auf das Prostatakarzinom ist.

Fragen für die Zukunft:

- Die randomisierten Daten zur Frage der limitierten versus extendierten Lymphknotendisektion (ePLND) bei Patienten mit Prostatakarzinom ist die erste publizierte randomisierte Studie in dieser Indikation.
- Fragliche Sinnhaftigkeit der Therapie ADT+Abi+P bei nicht-metastasierten Patienten
- Überraschend ist, dass die geringe Dosis von CarboAUC4 einen signifikanten Effekt auf die Progression hatte.
- Wie genau kann man das PCA als „aggressiv“ klassifizieren?
- Was macht man mit Tumoren, die nur einen geringen Anteil AVPC beinhalten?
- Die molekulare Analyse vor Therapie ist wichtiger als die Entscheidung ABI/ENZA, denn die Selektion der Patienten, die von einer primären CTX profitieren (z. B. DOC oder CABA), weil sie aggressive Tumorelemente aufweisen (AVPC) oder einen PARP Inhibitor bei DNA Reparaturdefekten benötigen, ist wichtig.