

INTERNET FORUM

ASCO 2018: Neue Daten zu Prostata- und Nierenzellkarzinom

PSA-Rezidiv: Wie kann die systemische Therapie optimiert werden?

Der optimale Zeitpunkt und die Art der Androgendeprivationstherapie (ADT) in der Rezidivsituation sind wichtige Themen beim Prostatakarzinom (PCa). Zwei auf dem ASCO Annual Meeting vorgestellte Studien lieferten interessante Daten, die im Kontext der verfügbaren Evidenz und der methodischen Qualität kritisch diskutiert wurden. Beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom stützen neue Daten zur Lebensqualität den Einsatz von Cabozantinib (Cabometyx™) und weisen auf das Potenzial des Multikinase-Inhibitors in Kombination mit Immuntherapie hin.

Prostatakarzinom

ADT plus antiandrogene Therapie bei PSA-Rezidiv?

PCa-Patienten, die nach einer radikalen Prostatektomie oder Strahlentherapie innerhalb kurzer Zeit ein PSA-Rezidiv oder eine schnelle PSA-Verdopplungszeit (PSADT) aufweisen, haben ein erhöhtes Risiko für eine Fernmetastasierung. [1,2] Bei einer PSADT < 3 Monate ist das Risiko für die prostatakarzinomspezifische Mortalität im Vergleich zu einer langsameren PSADT um das 20-fache erhöht. [3] Ein PSA-Rezidiv tritt nach Prostatektomie bei bis zu 30% der Patienten auf, meist in den ersten 5 Jahren. [4] Eine dreiarmlige randomisierte Phase-II-Studie prüfte, ob eine maximierte Androgendeprivationstherapie (ADT) in diesem Stadium mit geringer Tumormast einen positiven Effekt hat.

Eingeschlossen wurden 120 PCa-Patienten, die eine radikale Prostatektomie mit oder ohne Strahlentherapie erhalten hatten. Sie bekamen entweder den CYP17-Inhibitor Abirateron plus Prednison (AAP) allein, in Kombination mit dem LHRH-Antagonisten Degarelix (AAP+D) oder Degarelix allein. Weitere Einschlusskriterien waren ein PSA-Wert $\geq 1,0$ ng/ml, eine PSADT ≤ 9 Monate und ein Testosteronwert ≥ 150 ng/dl. [5]

Die Patienten wurden 8 Monate behandelt. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS) nach 18 Monaten, definiert als Anzahl an Patienten

→ Tab. 1

ADT plus antiandrogene Therapie:
Progressionsfreies Überleben; nach [5]

Kohorte	Primärer Endpunkt: PSA0 + T > 150 nach 18 Monaten	Mediane Zeit bis T > 150 (Wochen)	Sekundärer Endpunkt: PSA0 nach 8 Monaten
Abirateron + Prednison	2/37 (5%)	36	31/37 (84%)
Abirateron + Prednison + Degarelix	7/37 (19%)	56	32/37 (86%)
Degarelix	5/39 (13%)	53	28/39 (72%)

mit nicht detektierbarem PSA (PSA0) und einer vollständigen Erholung des Testosteronwerts auf > 150 ng/dl. Sekundär wurde die Anzahl an Patienten mit PSA0 nach 8 Monaten untersucht.

Insgesamt 14 Patienten erreichten den primären Endpunkt, 7 Teilnehmer hatten nach 18 Monaten ein PSA0 ohne Testosteronerholung. Zwischen den drei Studienarmen gab es weder im primären noch im sekundären Endpunkt statistisch signifikante Unterschiede (siehe Tab. 1).

In einer exploratorischen Analyse unterschieden sich die Studienarme hinsichtlich der Zeit bis zur PSA-Progression signifikant, mit dem längsten Intervall von 62,3 Wochen unter der kombinierten Hormontherapie (Abb. 1).

Diskussion: ADT bleibt Standard bei biochemischen Rezidiv

Die Wahl der systemischen Therapie für Patienten mit einem biochemischen Rezidiv wird kontrovers diskutiert. Wie Dr. Timur Mitin (USA) in der Diskussion zu dieser Studie erläuterte, sei die Hinzunahme von Abirateron „eine Grauzone“, abhängig von der Interpretation der STAMPEDE-Studie. [6,7] Hier wurde eine ADT vs. ADT in Kombination mit Abirateron bei Patienten mit einem hormonsensitiven PCa und M0- sowie M1-Erkrankung geprüft. Ein Überlebensvorteil zeigte sich zugunsten der Kombination bei allen Patienten, einschließlich der Patienten mit M1. Mitin verwies auf die schwache klinische Evidenz in der Subgruppe der M0-Patienten mit einem breiten Konfidenz-

intervall (HR=0,75; 95% KI: 0,48-1,18). [8] Dies lag zum Teil daran, dass in dieser Gruppe relativ wenige Ereignisse auftraten. Darüber hinaus sei der Therapiebeginn mit Abirateron bereits bei Progress unter ADT in der STAMPEDE-Studie nicht gefordert gewesen. Mitin kritisierte zudem den primären Endpunkt, der für die adressierte Fragestellung klinisch nicht validiert sei. Sein Fazit: Die ADT bleibt ein Standard für die Therapie von Patienten mit biochemischen Rezidiv nach definitiver Therapie. [6]

Optimaler Zeitpunkt der ADT: Neue Daten

Laut S3-Leitlinie ist die hormonablativ Therapie bei PSA-Rezidiv oder -Progression derzeit keine Standardtherapie. [9] Die randomisierte Phase-III-Studie TOAD zeigte, dass die sofortige ADT das Überleben und die Zeit bis zur klinischen Progression im Vergleich zur verzögerten ADT bei progredientem oder rezidiviertem PCa nach Strahlentherapie oder radikaler Prostatektomie in Kombination mit Bestrahlung verlängern kann. [10]

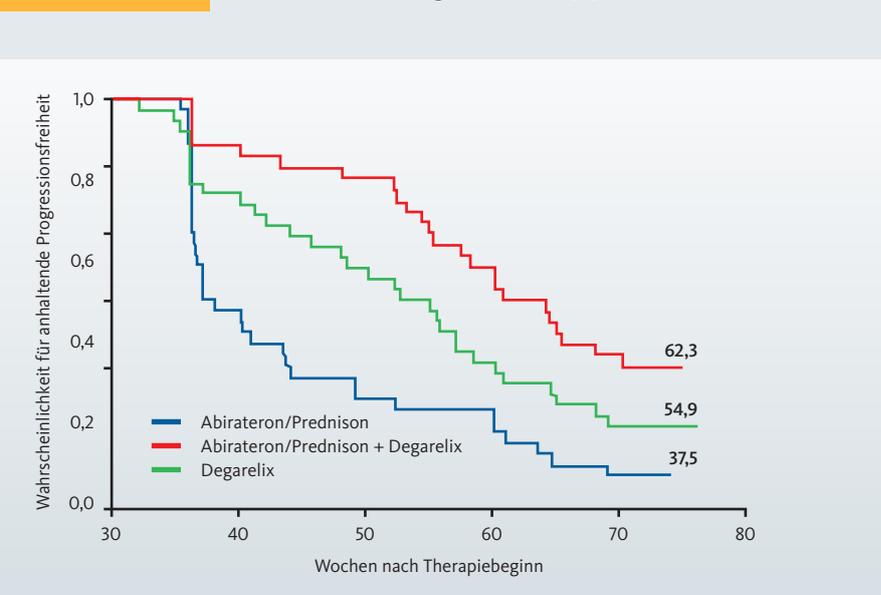
Diese Fragestellung wurde auch in der randomisierten offenen ELAAT-Studie geprüft, die allerdings aufgrund schlechter Rekrutierung vorzeitig geschlossen wurde. [11] Loblaw et al. stellten nun eine kombinierte Analyse beider Studien vor. [12]

Die Auswertung erfolgte anhand der Daten von 261 Patienten aus der TOAD- und von 78 aus der ELAAT-Studie. Primärer Endpunkt war die Mortalität jeglicher Ursache in der Intent-to-treat-Population. Zu den sekundären Endpunkten gehörten u.a. die krebsspezifische Mortalität sowie die Zeit bis zum lokalen Progress und bis zur Fernmetastasierung.

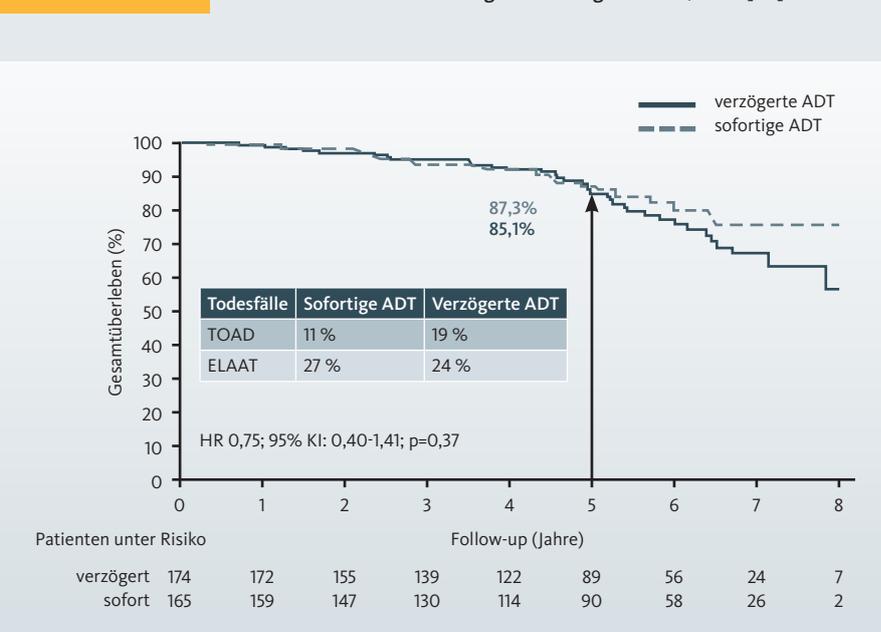
Die Nachbeobachtungszeit betrug in beiden Studien 5 Jahre. Die Patienten in der ELAAT-Studie waren etwas älter, ihr Tumor war weniger aggressiv und die Differenz der PSA-Werte zwischen sofortiger und verzögerter Therapie war geringer als in der TOAD-Studie (14,1 vs. 26,7 ng/ml).

Der mittlere PSA-Wert lag zu Beginn der TOAD-Studie in den Gruppen mit sofortiger bzw. verzögerter ADT bei 3,52 bzw. 30,2 ng/ml und in der ELAAT-Studie bei 3,98 bzw. 18,1 ng/ml. Von 60 Todesfällen insgesamt entfielen 40 auf TOAD und 20 auf ELAAT.

→ Abb. 1 Zeit bis zur PSA-Progression; nach [5]



→ Abb. 2 Gesamtüberleben sofortige vs. verzögerte ADT; nach [12]



Die Mortalitätsraten waren unter beiden Therapiestrategien vergleichbar: Unter der sofortigen ADT gab es 11% Todesfälle in TOAD und 27% in ELAAT, unter verzögerter ADT waren es 19% bzw. 24%. Die 5-Jahresüberlebensraten betragen 87,3 vs. 85,1% (HR=0,75; 95% KI: 0,40-1,41; p=0,37; Abb. 2).

Auch bei der krebsspezifischen Mortalität gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied. Allerdings war die Zeit bis zum lokalen Progress (p=0,002) und bis zur Fernmetastasierung (p=0,02) unter der sofortigen ADT signifikant länger als im Arm mit verzögerter Therapie.

Diskussion: Methodischen Schwächen schränken Aussagekraft ein

In der Diskussion ging Dr. Timur Mitin (USA) der Frage nach, warum die kombinierte Analyse zu einem anderen Ergebnis gekommen ist als die Einzelauswertung der TOAD-Studie. [6,7] Letztere hatte gezeigt, dass die sofortige gegenüber der verzögerten ADT bei Männern mit PSA-Rezidiv zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens führte. [10] Trotzdem hätten sich viele Ärzte aus verschiedenen Gründen „unwohl“ dabei gefühlt, eine ADT bei einem mittleren PSA-Wert von 3,52 ng/ml sofort einzuleiten.

Der mittlere PSA-Wert von 30,2 ng/ml bei Beginn der ADT in der TOAD-Studie in der verzögerten Gruppe werde hingegen von den meisten Klinikern als zu hoch empfunden, so Mitin. [12]

Er erinnerte daran, dass die TOAD-Studie sowohl Patienten mit biochemischem Rezidiv als auch mit lokal fortgeschrittenen, aber nicht metastasierten Tumoren einschloss. Die krebspezifische Mortalität war in beiden Armen gering und nicht signifikant unterschiedlich. Das Überleben in der Subgruppe der Patienten mit PSA-Rezidiv nach definitiver Therapie war ebenfalls vergleichbar. [10]

Hauptgründe für das abweichende Ergebnis der kombinierten Auswertung sind Mitin zufolge die unausgewogenen Patientencharakteristika in beiden Armen und die Differenz in den mittleren PSA-Werten bei Beginn der ADT zwischen der TOAD- und der ELAAT-Studie.

Klinische Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei nicht metastasiertem Tumor eine intermittierende ADT bis zu einem PSA-Wert von 10 bis 15 ng/ml hinausgezögert werden kann. [13] Dies könne sich in den nächsten Jahren aber durchaus wieder ändern, wenn die Relevanz der biochemisch rezidierten M0-Erkrankung durch den stärkeren Einsatz von neuen Bildgebungsverfahren wie PET/CT abnimmt.

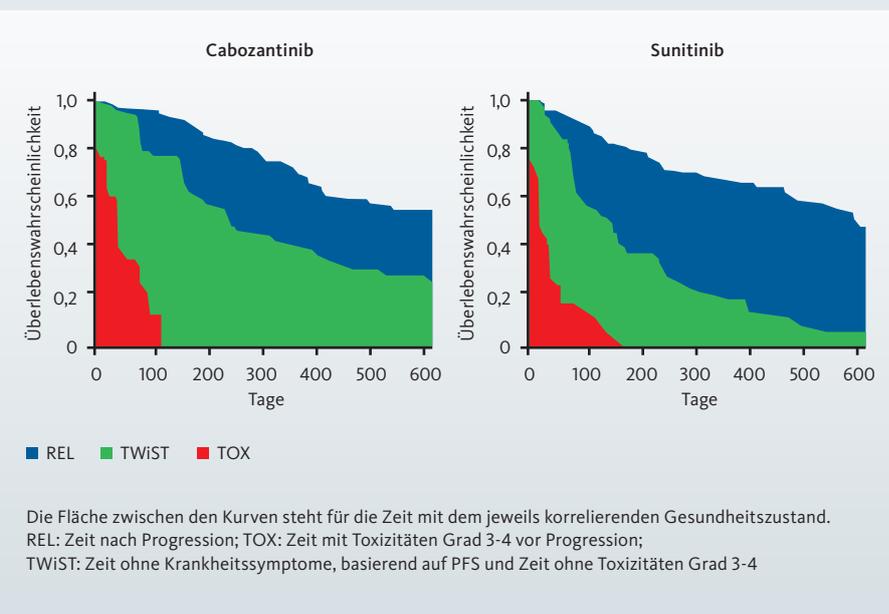
Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom

Der Multikinase-Inhibitor Cabozantinib (Cabometyx™) ist seit Mai 2018 auch für die Erstlinientherapie von Patienten mit einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom (RCC) und mittlerem oder hohem Progressionsrisiko zugelassen. Er hemmt neben den VEGF-Rezeptoren auch c-MET und AXL. [14]

In der Phase-II-Studie CABOSUN verlängerte die Therapie mit Cabozantinib das PFS in dieser Patientengruppe im Vergleich mit Sunitinib von 5,3 auf 8,6 Monate (HR=0,48; 95% KI: 0,31-0,74; p=0,0008). [15] Eine wichtige Ergänzung der Zulassungsdaten stellen beim ASCO Annual Meeting vorgestellte Ergebnisse von zwei Post-hoc-Analysen dar, die verschiedene Aspekte der Lebensqualität untersuchten. [16,17]

→ Abb. 3

Überlebenszeit in Relation zu TOX, TWiST und REL; nach [16]



Lebensqualität unter Erstlinientherapie mit Cabozantinib

Q-TWiST ist eine Methode, mit der sich das Verhältnis von Risiko und Nutzen einer Therapie besser beurteilen lässt, wenn keine Daten zur Lebensqualität verfügbar sind. Diese Information kann eine Therapieentscheidung unterstützen. Im Mittelpunkt steht das Verhältnis der gewonnenen Lebenszeit zur Lebensqualität. Gemessen wird die Zeit, in der die Patienten nicht mit Krankheitssymptomen oder therapiebedingten Nebenwirkungen belastet sind (time without symptoms of disease or toxicity of treatment, TWiST). [18] Eine solche Analyse wurde im Rahmen der CABOSUN-Studie durchgeführt. [16]

Die Auswertung umfasste einen Zeitraum von 650 Tagen, dies entspricht der medianen Nachbeobachtungszeit beim Überleben. Die Therapie mit Cabozantinib ging im Vergleich mit Sunitinib mit einer um 121 Tage längeren Zeit ohne Symptome und Toxizitäten von Grad 3-4 einher (295 vs. 174 Tage; KI: 43-199; Abb. 3). Die qualitätsadjustierte TWiST, in der verschiedene Parameter aggregiert werden, zeigte ebenfalls einen Vorteil zugunsten von Cabozantinib vs. Sunitinib (Differenz: 73 Tage).

Eine weitere Auswertung der CABOSUN-Studie nutzte Scores zur Bestimmung des ECOG-Performance-Status als Indikator für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL). Die ECOG-Scores wurden

hier in Hinblick auf den Gesundheitszustand vor und nach Krankheitsprogression verglichen. Darüber hinaus wurde die Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS ausgewertet. [17]

Der ECOG-PS wurde während der Behandlung zu jeder Visite erhoben, für die Zeit danach war dies nicht zwingend vorgesehen. Eine Verschlechterung des ECOG-PS war definiert als Anstieg des Scores von 0 auf 2, von 1 auf 3 oder von 2 auf 3.

Aus der Zeit vor Progress waren 119 und nach Progress 55 ECOG-Scores verfügbar. Erwartungsgemäß hatten die Patienten vor Progress einen signifikant besseren ECOG-PS als danach (ECOG-PS 0: 40%; 1: 51%; 2: 8%). Nach Progress sank der Anteil an Patienten mit ECOG 0 auf 25%, während sich die Zahl der Teilnehmer mit ECOG-PS 2 and 3 auf 15% verdoppelte. Cabozantinib reduzierte das Risiko für eine Verschlechterung des ECOG-PS um 66% im Vergleich mit Sunitinib (HR=0,44; 95% KI: 0,16-1,26).

Ausblick: Potenzial von Cabozantinib in Kombination mit Immuntherapie

Daten aus Biomarker-Studien deuten darauf hin, dass VEGF immunsupprimierend wirkt. Daraus lässt sich eine Rationale für die Kombination einer Immuntherapie mit einer VEGF-Hemmung ableiten. In einer jüngst präsentierten Phase-I-Studie zeigte die Kombination des PD-1-Inhibitors

INTERNET FORUM

Nivolumab mit Cabozantinib eine vielversprechende Aktivität bei Patienten mit metastasierten urogenitalen Tumoren einschließlich RCC [19]. Eine derzeit rekrutierende Phase-III-Studie wird die Effektivität dieser Kombination im Vergleich mit Sunitinib bei nicht vorbehandelten Patienten mit metastasiertem RCC untersuchen (NCT03141177). [20]

Zu den Einschlusskriterien gehören eine klarzellige Histologie und eine auswertbare Gewebeprobe. Patienten mit aktiven Hirnmetastasen und einer Autoimmuner-

krankung können nicht teilnehmen. Die Behandlung in beiden Armen (Nivolumab plus Cabozantinib vs. Sunitinib) wird bis zum Progress oder intolerabler Toxizität fortgesetzt, Nivolumab kann maximal 2 Jahre gegeben werden. Eine Stratifizierung erfolgt u.a. nach dem Risikoscore des International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) und dem PD-L1-Expressionsstatus. Primärer Endpunkt ist das PFS. Zu den sekundären Endpunkten gehören Gesamtüberleben und die Gesamtansprechrate. Geplant ist die Rekrutierung von 630 Patienten. [21]

Literatur

- [1] Freedland SJ et al. JAMA 2005;294:433-9
- [2] Buyyounouski MK et al. J Clin Oncol. 2012;30:1857-63
- [3] D'Amico AV et al. JNCI: Journal of the National Cancer Institute 2003;95:1376-83
- [4] Caire AA et al. Urology 2009;74:643-7
- [5] Autio KA. et al. J Clin Oncol. 36, 2018 (suppl; abstr 5016)
- [6] Mitin T. ASCO 2018; Poster Discussion, Abstracts 5016, 5107, 5018
- [7] Mitin T. ASCO 2018; Poster Discussion, Abstracts 5016, 5017, 5018; Transkript: <https://meetinglibrary.asco.org/record/162419/video>
- [8] James ND et al. N Engl J Med. 2017 Jul 27;377(4):338-351
- [9] S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 5.0, 2018, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom> (abgerufen am 16.07.2018)
- [10] Duchesne GM et al. Lancet Oncol. 2016 Jun;17(6):727-737
- [11] Duchesne GM et al. BJU Int 2014; Supplement 1, 9-12
- [12] Loblaw A et al. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 5018)
- [13] Crook JM et al. N Engl J Med. 2012 Sep 6;367(10):895-903
- [14] Fachinformation Cabometyx™; Stand: 05/2018
- [15] Choueri TK et al. J Clin Oncol. 2017 Feb 20;35(6):591-597
- [16] Chen RC et al. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 4556)
- [17] Feldman DR et al. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr e18690)
- [18] Shafrin J. Healthcare Economist, February 2018
- [19] Nadal R et al. J Clin Oncol 36, no. 6_suppl (February 20 2018) 515-515
- [20] Choueri TK et al. J Clin Oncol. 36, 2018 (suppl; abstr TPS4598)
- [21] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03141177>

CABOMETYX™ 20 mg Filmtabletten

CABOMETYX™ 40 mg Filmtabletten

CABOMETYX™ 60 mg Filmtabletten

Wirkstoff: Cabozantinib-L-malat

Zusammensetzung:

Jede Filmtablette enthält Cabozantinib-L-malat entsprechend 20 mg/40 mg/60 mg Cabozantinib.

Sonstige Bestandteile: *Tabletteninhalt*: mikrokristalline Cellulose, Lactose, Hypromellose, Croscarmellose-Natrium, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat.

Filmüberzug: Hypromellose 2910, Titandioxid (E171), Triacetin, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 15,54 mg/31,07 mg/46,61 mg Lactose.

Wirkstoffgruppe:

antineoplastisches Mittel, Proteinkinase-Inhibitor

Anwendungsgebiete:

CABOMETYX ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (*renal cell carcinoma*, RCC): bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko; bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor).

Gegenanzeigen:

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Nebenwirkungen:

Sehr häufig: Anämie, Lymphopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Hypothyreose, Dehydratation, Appetitabnahme, Hyperglykämie, Hypoglykämie, Hypophosphatämie, Hypoalbuminämie, Hypomagnesämie, Hyponatriämie, Hypokalämie, Hyperkalämie, Hypokalzämie, Hyperbilirubinämie, periphere sensorische Neuropathie, Dysgeusie, Kopfschmerzen, Schwindel, Hypertonie, Dysphonie, Dyspnoe, Husten, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, Obstipation, abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Schmerzen im Mund, Mundtrockenheit, palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom, Dermatitis (Akneform), Hautausschlag, makulopapulöser Hautausschlag, trockene Haut, Alopezie, Änderung der Haarfarbe, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelkrämpfe, Arthralgie, Proteinurie, Erschöpfung, Schleimhautentzündung, Asthenie, Gewichtsabnahme, Anstieg der ALT-, AST- und ALP-Serumspiegel, Bilirubin im Blut erhöht, Kreatinin erhöht, Triglyzeride erhöht, Leukozytenzahl erniedrigt, Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht, Amylase erhöht, Cholesterinspiegel im Blut erhöht, Lipase erhöht.

Häufig: Abszess, Tinnitus, Lungenembolie, Pankreatitis, abdominale Oberbauch-Schmerzen, gastroösophageale Refluxkrankheit, Hämorrhoiden, Pruritus, periphere Ödeme, Wundheilungsstörungen.

Gelegentlich: Krämpfe, Analfisteln, cholestatiche Hepatitis, Kieferosteonekrose.

Die Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sowie Schwangerschaft und Stillzeit entnehmen Sie bitte der Fachinformation.

Verschreibungspflichtig (DE) / Rezept- und apothekenpflichtig (AT)

Ipsen Pharma, F-92100 Boulogne-Billancourt

Örtlicher Vertreter: Ipsen Pharma GmbH, D-76275 Ettlingen

Stand der Information: 5/2018

Zulassungsnummern: EU/1/16/1136/002, EU/1/16/1136/004, EU/1/16/1136/006

Impressum

ONKO INTERNETPORTAL

In Kooperation mit der
Deutschen Krebsgesellschaft e.V.
www.krebsgesellschaft.de

Die technische und redaktionelle Unterstützung wurde ermöglicht mit freundlicher Unterstützung von Ipsen Pharma GmbH, 76275 Ettlingen



AUTORIN: Anne Krampe-Scheidler

REDAKTION: Dr. Jeannette Haeri

HERAUSGEBER (VERANTWORTLICH):

dkg-web GmbH