

*Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC)***Prognostische Parameter und Patientenselektion beim Prostatakarzinom**

Die Zulassung neuer, innovativer Substanzen hat die Prognose von Prostatakarzinompatienten mit metastasierter, kastrationsresistenter Erkrankung deutlich verbessert. Wann und bei welchen Patienten welche Therapien eingesetzt werden sollten, steht immer noch zur Diskussion. Bei der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) wurden in verschiedenen Präsentationen prognostische Parameter und die Patientenselektion thematisiert.

Die Fortschritte in der klinischen Entwicklung erfordern, mit der verbesserten Prognose der Patienten, eine Diskussion zu den relevanten Studienendpunkten. Ärzten und Patienten geht es in der Regel vorrangig um eine Verlängerung des Überlebens, doch diese ist gerade immer aufwendiger nachzuweisen. Deshalb ist man in der klinischen Forschung daran interessiert, Surrogatparameter für das Gesamtüberleben (OS) zu identifizieren, um schneller und kosteneffizienter neue Therapien oder Antworten auf klinische Fragen zu bekommen.

OS-Surrogatparameter unter Enzalutamidtherapie

Ein möglicher Parameter für ein verlängertes Überleben könnte beim Prostatakarzinom der PSA-Abfall innerhalb von 90 Tagen unter Therapie sein. Dies liess sich allerdings für die Therapie mit Docetaxel nicht bestätigen. Da aber das PSA direkt über die Androgenrezeptor-transkribierende Aktivität reguliert wird, könnte eine androgengerichtete Therapie zuverlässiger mit Änderungen des PSA-Wertes assoziiert sein. Anhand der Studiendaten der AFFIRM-Studie prüften Andrew J. Armstrong, Duke Cancer Institute Durham, USA, und Kollegen daher den PSA-Abfall unter Enzalutamidtherapie als Surrogatparameter für ein verlängertes Überleben (1).

Die Phase-III-Studie AFFIRM untersuchte 2:1-randomisiert, doppelblind und plazebokontrolliert die Behandlung mit täglich 160 mg Enzalutamid beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom nach Versagen einer Docetaxeltherapie (2). Es wurde eine signifikante Überlebensverlängerung (HR = 0,63;

$p < 0,001$) unter Enzalutamidbehandlung gegenüber Placebo erreicht. Zudem wurde signifikant häufiger ein PSA-Abfall beobachtet. Laut Prentice-Kriterien (3) waren damit 2 Kriterien, die den PSA-Abfall als Surrogatparameter für ein verlängertes Überleben bestätigen, erfüllt. Als weiteres Kriterium untersuchten Armstrong et al. den Einfluss des PSA-Abfalls auf das OS: Im Vergleich zu Patienten ohne PSA-Abfall zeigten Patienten mit PSA-Abfall in jeder Grössenordnung eine Assoziation mit einem längeren OS, einem längeren progressionsfreien Überleben bezüglich des PSA (PSA-PFS) und der Bildgebung (rPFS) sowie einen höheren Anteil mit Schmerzansprechen. Das 4. Prentice-Kriterium, eine Widerspiegelung des kompletten Effekts der Enzalutamidbehandlung auf das OS durch den PSA-Abfall, wurde laut dieser Untersuchung nicht erfüllt. Es zeigte sich aber, dass der PSA-Abfall innerhalb von 90 Tagen unter Enzalutamid mit einem substanzialen Effekt von Enzalutamid auf das OS einherging. Die Autoren schlussfolgerten, dass der fehlende Abfall des PSA unter Enzalutamid sehr wahrscheinlich die Patienten identifiziert, die eine frühe Resistenz gegen den Androgen-Rezeptor-Inhibitor entwickeln.

Für die palliative Behandlung ist der Erhalt der Lebensqualität ein weiterer sehr wichtiger Parameter, welcher immer häufiger in klinischen Studien als sekundärer Endpunkt ausgewertet wird. Dabei hat sich herausgestellt, dass auch die Lebensqualität von prognostischem Wert ist. Ebenfalls im Rahmen der AFFIRM-Studie werteten Kurt Miller, Charité Berlin, Deutschland, und Kollegen die Assoziation der Lebensqualität mit dem OS

und dem rPFS aus (4). Die exploratorische Analyse bestätigte, dass die Lebensqualität zu Therapiebeginn ein prognostischer Faktor für das OS und das rPFS ist und dass Änderungen der Lebensqualität Informationen zur zu erwartenden Überlebensdauer geben.

Bei frühem Einsatz mehr Radium-223-Injektionen

mCRPC-Patienten mit Knochenmetastasen können mit dem α -strahlenden Radionuklid Radium-223 behandelt werden. In einer Untersuchung der ALSYMPCA-Studie (5), die Patienten mit symptomatischen Knochenmetastasen einschloss, sowie des International Expanded Access Program (iEAP) (6), in welches auch asymptotische Patienten und Patienten mit vorausgegangener oder gleichzeitiger Androgenrezeptor-gerichteter Therapie aufgenommen wurden, korrelierte die Anzahl an Injektionen mit dem Therapieerfolg (7). Fred Saad, University of Montreal Hospital Center, Kanada, und Kollegen zeigten mit dieser Analyse, dass Patienten mit weniger fortgeschrittener Erkrankung mit grösserer Wahrscheinlichkeit den vollen Kurs von 5 bis 6 Injektionen erhalten können als Patienten mit weiter fortgeschrittener Erkrankung. In der ALSYMPCA-Studie erhielten 73% und im iEAP 68% der Patienten 5 bis 6 Injektionen. Diese Patienten hatten insgesamt weniger häufig einen ECOG-PS ≥ 2 , zeigten niedrigere PSA- und LDH-Spiegel, weniger Schmerzen und wiesen eine längere Zeit zwischen Diagnose und Radium-223-Therapie auf. Das OS war bei Patienten, die 5 bis 6 Injektionen erhielten, signifikant länger im Vergleich zu Patienten, denen nur 1 bis 4 Injektionen appliziert wurden. ▲

Ine Schmale

Quelle: 52nd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), Chicago, 3. Juni bis 7. Juni 2016

Referenzen:

1. Armstrong AJ et al.: Surrogacy analysis of prostate-specific antigen (PSA) decline for improved overall survival (OS) with enzalutamide in AFFIRM. ASCO 2016, Poster, Abstr. #5062.
2. Scher HI et al.: Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1187–1197.
3. Prentice RL et al.: Surrogate endpoints in clinical trials: Definition and operational criteria. *Stat Med* 1989; 8: 431–440.
4. Miller K et al.: Relationship between quality of life (QoL) and clinical outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients after chemotherapy: Results from the AFFIRM study. ASCO 2016, Poster, Abstr. #5060.
5. Parker C et al.: Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 213–223.
6. Saad F et al.: Radium-223 in an international early access program (EAP): Effects of concomitant medication on overall survival in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients. AUA 2015, Poster, Abstr. #P69.
7. Saad F et al.: Analysis of overall survival by number of radium-223 injections received in an international expanded access program (iEAP). ASCO 2016, Poster, Abstr. #5082.