

Kastrationsresistentes Prostatakarzinom: Enzalutamid besser als Placebo

Hussain M et al. Enzalutamide in Men with Non-metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 2465 – 2474

Patienten mit einem metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom profitieren hinsichtlich des Überlebens von einer Therapie mit Enzalutamid. Ob der Androgenrezeptor-Blocker auch bei Patienten mit einem nicht metastasierten, kastrationsresistenten Tumor und schnell ansteigendem PSA-Wert die Prognose verbessert, hat ein Team internationaler Wissenschaftler im Rahmen einer randomisierten Doppelblindstudie geprüft.

Ihre Ergebnisse stellen die Forscher im *New England Journal of Medicine* vor. Teilnehmer der zwischen 2013 und 2017 an mehr als 300 Zentren in 32 Ländern durchgeführten Phase-III-Studie (PROSPER) waren 1401 Männer mit einem Adenokarzinom der Prostata und ansteigendem PSA-Wert (PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate) trotz Androgen-deprivationstherapie. Tumore mit neuroendokriner, kleinzelliger oder Siegelringzell-Differenzierung gingen nicht in die Analyse ein. Bei keinem Studienteilnehmer bestand der Verdacht auf eine Fernmetastasierung. Gemäß Randomisierung wurden 933 Patienten bis zum klinischen bzw. radiologischen Krankheitsprogress einmal täglich mit Enzalutamid und 468 mit Placebo behandelt. Alle Patienten wurden im Abstand von 16 Wochen bildgebend untersucht. Primärer Studienendpunkt war das metastasenfreie Überleben: Die Zeit zwischen der Randomisierung und dem radiologischen Progress bzw. dem Versterben des Patienten. Die sekundären Outcome-Parameter umfassten unter anderem die Zeit bis zum PSA-Progress, die Zeit bis zum Einsatz einer weiteren antineoplastischen Therapie, das Gesamtüberleben sowie die Sicherheit der Therapie.

Ergebnisse

Die mediane PSA-Verdopplungszeit betrug im Studienkollektiv 3,7 Monate. 23% der mit Enzalutamid und 49% der mit Placebo behandelten Patienten erlitten eine Metastasierung oder verstarben. Das mediane metastasenfreie Überleben betrug in den beiden Studienarmen 36,6 bzw. 14,7 Monate. Dies entsprach einer signifikanten Abnahme des Risikos für eine Metastasierung bzw. für ein Versterben unter Enzalutamid von 71% (Hazard Ratio 0,29; 95% KI 0,24–0,35; $p < 0,001$). Auch bezüglich der medianen Zeit bis zum PSA-Progress (37,2 vs. 3,9; Hazard Ratio 0,07; 95% KI 0,05–0,08; $p < 0,001$) sowie der medianen Zeit bis zum Einsatz einer weiteren antineoplastischen Therapie (39,6 vs. 17,7; Hazard Ratio 0,21; 95% KI 0,17–0,21; $p < 0,001$) erwies sich der Androgenrezeptor-Blocker Placebo überlegen. Zum Zeitpunkt der ersten Interimsanalyse zum Gesamtüberleben waren 11% der mit Enzalutamid und 13% der mit Placebo behandelten Patienten verstorben. Das mediane Gesamtüberleben wurde in keinem Studienarm erreicht. Unerwünschte Nebenwirkungen \geq Grad 3 traten bei 31% der mit Enzalutamid behandelten Patienten und bei 23% der Kontrollen auf. Unter der Studienmedikation traten insbesondere Fatigue, ein Bluthochdruck, schwere kardiovaskuläre Ereignisse sowie psychische Störungen auf. Auch Sturzereignisse und Frakturen waren in der Enzalutamid-Gruppe häufiger.

FAZIT

Patienten mit einem nicht metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom und schnell ansteigendem PSA-Wert haben ein hohes Metastasierungsrisiko. Gemäß der Studienergebnisse, so das Fazit der Autoren, profitieren sie hinsichtlich des metastasenfreien Überlebens von Enzalutamid: Unter der Behandlung verzögert sich – bei bekanntem Nebenwirkungsspektrum – die Zeit bis zum Tumor- bzw. PSA-Progress sowie die Zeit bis zur Notwendigkeit einer weiteren antineoplastischen Therapie.

Dr. med. Judith Lorenz, Künzell

Studien-Kommentar

Im Rahmen des ASCO GU Meetings 2018 wurden mit der SPARTAN [1] und der PROSPER [2] Studie zwei große Phase III Studien zur Therapie des nicht-metastasierten, hormon-refraktären (nmCRPC) vorgestellt, welche die zukünftige therapeutische Landschaft in diesem klinischen Setting maßgeblich beeinflussen könnten. Trotz aller berechtigter Euphorie sollten jedoch einige Punkte adressiert werden, die eine (noch) vorsichtige Evaluation der bisherigen Daten bedingen.

Bei der SPARTAN Studie wurde die der Einsatz von Apalutamid, einem next-generation kompetitiven Androgenrezeptor-Inhibitor, getestet. Da bisher keine Erfahrungen zu dem routinemäßigen Einsatz dieses Wirkstoffs vorliegen, lohnt ein Blick auf das Nebenwirkungsspektrum, das im Rahmen der Studie beobachtet wurde. Hierbei zeigten sich höhere Raten an Hautausschlägen, Fatigue, Arthralgien, Gewichtsverlust, Stütze sowie Frakturen in der Apalutamid-Subgruppe. Insgesamt waren Grad 3–4 Nebenwirkungen jedoch selten und ein Therapieabbruch war in lediglich 11% der Fälle notwendig (7% im Placebo-Arm). In der PROSPER Studie lagen die Nebenwirkungsraten in dem Bereich, der aus den großen Phase III Studien im metastasierten CRPC Setting bekannt ist [3].

In diesem Zusammenhang muss darauf hingewiesen werden, dass es sich bei den Studienteilnehmern in beiden Studien um asymptomatische Patienten mit nmCRPC handelte, bei denen die mittleren Lebensqualitäts-Scores (FACT-P) bei Studieneinschluss im Normbereich lagen. Der sogenannte „burden of therapy“ wirgt bei diesen Patienten also ungleich schwerer als bei Patienten mit weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadien.

Als primärer Endpunkt wurde in beiden Studien das Metastasen-freie Überleben definiert, das Gesamtüberleben wurde als sekundärer Endpunkt ausgewertet. Es muss darauf hingewiesen werden, dass das Metastasen-freie Überleben

zwar als nützlicher Surrogatparameter für das Gesamtüberleben im Rahmen des lokal begrenzten Prostatakarzinoms evaluiert wurde [4], dieser Nachweis steht für das nmCRPC jedoch noch aus. Ein wichtiger positiver Nebeneffekt der beiden Studien ist, dass wir anhand der Placebo-Gruppen einen Einblick über den natürlichen Verlauf der Erkrankung und die Prognose der Patienten mit nmCRPC erfahren. So betrug das mediane Gesamtüberleben der Placebo-Gruppe 39 Monate in der SPARTAN Studie, bei PROSPER wurde das mediane Gesamtüberleben nicht erreicht. Diese Ergebnisse sind wichtig für die informierte Patientenaufklärung und Prognoseabschätzung in diesem klinischen Setting.

Ein wichtiger Unterschied zwischen der SPARTAN und PROSPER Studie besteht darin, dass bei SPARTAN eine sekundäre Therapie (z. B. Abiraterone) eingeleitet wurde, falls die Patienten radiomorphologisch Metastasen entwickelten. Der Zeitraum bis zur Progression unter sekundärer Therapie wurde PFS-2 genannt und entspricht im Wesentlichen dem progressionsfreien Überleben als metastasiertes CRPC. Interessanterweise zeigte sich eine signifikante Verlängerung des PFS-2, wenn die Patienten initial mit Apalutamid behandelt wurden. Dies kann als Hinweis darauf verstanden werden, dass sich ein früher Therapiebeginn auch im nmCRPC Stadium klinisch über mehrere Therapieregimes hinaus lohnen könnte.

Eine relevante Einschränkung der Beurteilbarkeit der Ergebnisse auf den aktuellen klinischen Alltag besteht in der Art der Ausbreitungsdiagnostik in den beiden Studien. Sowohl bei SPARTAN als auch bei PROSPER erfolgte die Ausbreitungsdiagnostik, auf der die Einordnung als nmCRPC beruhte, auf konventionellem CT, MRT, Cholin-PET/CT oder Skelettszintigraphie. Heutzutage wird in diesem Setting jedoch der ^{68}Ga -PSMA-PET/CT ein immer größerer Stellenwert beigemessen. So wird geschätzt, dass die Implementierung der ^{68}Ga -PSMA-PET/CT in zahlreichen Fällen zu einer Reklassifizierung von einem nicht-metastasierten in ein metastasiertes Stadium führt [5] und die Existenz des nmCRPC

als eigenständiges klinisches Stadium somit in der Zukunft zunehmend kritisch hinterfragt werden könnte.

Es kann somit zusammengefasst werden, dass beide Studien interessante und wichtige Informationen bezüglich eines Krankheitsbildes, das in der Vergangenheit sträflich vernachlässigt wurde, bereitstellen. Bei aller berechtigter Euphorie müssen jedoch weitere Ergebnisse bezüglich Verträglichkeit, Überlebensvorteile und Lebensqualität unter Therapie mit Apalutamid oder Enzalutamid abgewartet werden, bevor abschließende Beurteilungen gegeben werden können.

Autorinnen/Autoren



PD Dr. med. Alexander Kretschmer, Urologische Klinik und Poliklinik, Ludwig-Maximilians-Universität München

Referenzen

- [1] Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018;378(15):1408 – 18.
- [2] Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018;378(26):2465 – 74.
- [3] Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *The New England journal of medicine*. 2014;371(5):424 – 33.
- [4] Xie W, Regan MM, Buyse M, Halabi S, Kantoff PW, Sartor O, et al. Metastasis-Free Survival Is a Strong Surrogate of Overall Survival in Localized Prostate Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(27):3097 – 104.
- [5] Morigi JJ, Fanti S, Murphy D, Hofman MS. Rapidly changing landscape of PET/CT imaging in prostate cancer. *Current opinion in urology*. 2016;26(5):493 – 500.