

WISSEN AKTUELL

ASCO 2014



Highlights urogenitale Tumore

In diesem Jahr konnten erfreulicherweise wieder verschiedene Fortschritte im Bereich der urogenitalen Tumore verzeichnet werden. Einige davon werden einen direkten Einfluss auf die Behandlung unserer Patienten in der Schweiz haben. Die grösste Schlagzeile beim Prostatakarzinom kommt für einmal nicht von der Prüfung eines neuartigen Medikaments sondern vom frühzeitigen Einsatz des seit Jahren bekannten und verwendeten Chemotherapeutikums Docetaxel. Des weiteren zeigte die Immuncheckpoint Blockade beim Nierenzellkarzinom wie auch beim Blasenkarzinom ermutigende Resultate.

Prostatakarzinom

An der Plenary Session wurde der late breaking abstract LBA2 (Sweeny et al.) vorgestellt: In dieser Phase III Studie mit 790 Männern mit neu diagnostiziertem hormon-naiven metastasierten Prostatakarzinom wurde die Standardbehandlung mittels Androgendeprivation (Androgen deprivation therapy, ADT) verglichen mit ADT plus 6 Zyklen Docetaxel (75 mg/m², kein zusätzliches Prednison). Die Chemotherapie wurde innert der ersten 4 Monate nach Diagnose begonnen und konnte in 87% komplett verabreicht werden. Der primäre Endpunkt des Gesamtüberlebens (OS) wurde dank der Chemotherapie um 13.6 Monate verbessert (57.6 Monate vs 44 Monate, HR 0.61). In der Gruppe der Patienten mit „high volume“ Prostatakarzinom (viszerale Metastasen oder ≥ 4 Knochenmetastasen, davon ≥ 1 ausserhalb von Wirbelsäule oder Becken) wurde das Überleben sogar um 17 Monate verbessert (49.2 Monate vs 32.2 Monate, HR 0.6). Der Vorteil der frühzeitigen Chemotherapie ist somit aussergewöhnlich hoch, noch nie wurde bei metastasierendem Prostatakarzinom für eine Behandlung ein derartiger Überlebensvorteil erzielt. Es ist wichtig zu beachten, dass diese Resultate nur für die untersuchte Patientengruppe (metastasiertes Prostatakarzinom mit hohem Tumorload und bislang noch



Dr. med. Richard Cathomas
Chur

keine ADT) gültig sind und sich nicht auf alle Stadien des Prostatakarzinoms übertragen lassen. Auf jeden Fall aber sollten diese Resultate dazu führen, dass Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom bei Diagnosestellung einer interdisziplinären Besprechung zugeführt werden um zu entscheiden, ob sie von einer frühzeitigen Therapie mit Docetaxel profitieren könnten.

Abstract 5003 untersuchte in einer retrospektiven Analyse die Frage, ob Patienten mit alleinigem PSA Rezidiv nach Lokaltherapie (also nur Anstieg des PSA ohne Vorliegen von Metastasen) von einer frühzeitigen Behandlung mit ADT profitieren. Die Analyse von 2022 Männern zeigte, dass eine frühzeitige ADT nicht mit einem verbesserten Überleben verbunden ist und nur bei Patienten mit rascher PSA Verdoppelungszeit (PSA DT) von <12 Monaten (oder falls PSA >10: PSA DT <6 Monate) sinnvoll ist. Diese Studie sollte helfen, die Überbehandlung von Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom und PSA Rezidiv zu reduzieren.

Im Bereich des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) wurde die **PREVAIL** Studie vorgestellt und gleichentags auch im New England Journal of Medicine publiziert (abstract 5007): 1717 Patienten mit mCRPC ohne vorherige Chemotherapie wurden in dieser Phase III Studie randomisiert mit dem neuartigen Antiandrogen Enzalutamid oder mit Placebo behandelt. Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil bezüglich OS und rPFS (radiologisches PFS). Enzalutamid wurde gut toleriert und stellt eine neue Option für die Erstlinientherapie von Patienten mit mCRPC dar.

Andere urogenitale Tumore

Tom Powles stellte die sehr interessanten Resultate für den Einsatz des **anti PD-L1** Antikörpers **MPDL3280A** beim metastasierten Blasenkarzinom vor (abstract 5011). Bei 63 vorbehandelten Patienten erzielte die Monotherapie mit dem Antikörper Ansprechraten von bis zu 50%, abhängig von der Intensität der immunhistochemischen Positivität für PD-L1. Die Blockade von PD-L1 könnte mit weniger Nebenwirkungen im Vergleich zu ähnlichen Therapien verbunden sein. Dieser Therapieansatz wird aktuell in einer Phase III Studie weiterverfolgt.

Auch beim Nierenzellkarzinom (mRCC) zeigte die Immuncheckpointblockade gute Resultate: Mit Nivolumab (anti PD-1 Antikörper) Monotherapie konnte bei vorbehandelten Patienten mit metastasiertem mRCC ein Ansprechen von 22% und ein OS von 25 Monaten erzielt werden (abstract 5009). Noch besser waren die Resultate wenn Nivolumab mit Sunitinib (abstract 5010) oder mit Ipilimumab (abstract 4504) kombiniert wurde – in diesen Studien wurde jedoch eine deutlich erhöhte Toxizität festgestellt.

Beim Blasenkarzinom wurden die Resultate der **EORTC Studie** für die adjuvante Chemotherapie (Gemcitabine/Cisplatin oder MVAC) bei Patienten mit einem pT3/4 und/oder pN+ Blasenkarzinom nach vorangehender Zystektomie vorgestellt. Die Studie wollte ursprünglich 1344 Patienten rekrutieren. Nach 6 Jahren waren jedoch erst 284 Patienten eingeschlossen und die Studie wurde vorzeitig beendet. Obwohl numerisch ein Vorteil für das OS gezeigt wurde, war dieser Vorteil statistisch nicht signifikant (6.75 Jahre vs 4.6 Jahre, $p=0.13$). Somit bleibt die neoadjuvante Chemothe-

rapie die Behandlung der Wahl für das lokalisierte muskelinvasive Blasenkarzinom. Dabei kann als Chemotherapie eine Behandlung mit Gemcitabine/Cisplatin gewählt werden, wie in **abstract 4512** gezeigt wurde (gleiche Resultate mit GC wie mit MVAC). Wenn die neoadjuvante Therapie nicht stattgefunden hat, kann postoperativ bei Vorliegen von pT3/4 oder pN+ eine adjuvante Therapie jedoch erwogen werden.

Beim Hodenkarzinom wurde eine prospektive Analyse von über 1000 Patienten mit Seminom Stadium I vorgestellt (**abstract 4508**). Die Resultate wurden in Zusammenhang mit den Risikofaktoren (RF) Tumorgrosse $>4\text{cm}$ sowie Invasion der Rete testis korreliert. Für Patienten ohne RF zeigte sich unter active surveillance ein sehr geringes Rezidivrisiko von 2.9%. Diese Patienten sollten also keine adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin erhalten, weil das Rezidivrisiko sehr gering ist. Bei Patienten mit RF zeigte sich für die Behandlung mit adjuvant Carboplatin (1 Zyklus Carboplatin AUC7) eine mässige Risikoreduktion von 21.7% mit Überwachung auf 9.4% mit adjuvan-tem Carboplatin. Diese Daten sind aber deutlich schlechter als die Daten der bekannten Phase III Studie. Für Patienten mit RF bleibt adjuvant Carboplatin also weiterhin eine Therapiemöglichkeit, diese Patienten können aber auch mit active surveillance behandelt werden. Entscheidend ist in jedem Fall, dass die Nachsorge der Patienten gemäss publizierten Empfehlungen erfolgt und korrekt durchgeführt wird.

▼ Dr. med. Richard Cathomas, Chur