

ASCO Annual Meeting 2015

# Highlights urogenitale Tumore



Mit Spannung wurden am diesjährigen ASCO die Präsentation der Daten der STAMPEDE Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem kastrations-sensitivem Prostatakarzinom erwartet. Dies insbesondere in Anbetracht der im letzten Jahr an der Plenary session gezeigten Ergebnisse mit deutlichem Überlebensvorteil für die frühzeitige Gabe von Docetaxel in dieser Patientengruppe (Sweeney et al., N Engl J Med 2015).

## Prostatakarzinom

Die STAMPEDE Studie wurde von der englischen Studiengruppe MRC sowie in der Schweiz durch die SAKK durchgeführt (abstract 5001). Es handelt sich um eine sehr grosse Phase 3 Studie mit verschiedenen Armen in verschiedenen Krankheitssituationen. Insgesamt wurden bislang schon über 7000 Männer mit Prostatakarzinom darin eingeschlossen. Der primäre Endpunkt ist das Gesamtüberleben (OS). Die aktuelle Analyse beinhaltete 2962 Patienten. Alle waren kastrations-sensitiv (d.h. bislang ohne Androgendeprivation behandelt), 61% waren neu mit Metastasen diagnostiziert worden, 15% hatten ein Stadium N+ M0 und 24% ein Stadium N0 M0. Die Patienten wurden in den Standardarm mit Androgendeprivation (ADT) oder aber in einen der experimentellen Arme mit ADT und Zugabe von Zoledronat, Docetaxel oder der Kombination von Zoledronat/Docetaxel randomisiert. Das Docetaxel wurde dabei für 6 Zyklen in einer Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen verabreicht. Es zeigte sich für den Arm mit Zoledronat keinerlei Einfluss auf das OS oder das rezidivfreie Überleben (FFS, failure free survival). Für das Docetaxel konnte jedoch in der gesamten Patientengruppe eine signifikante Verbesserung des OS gefunden werden (ADT + Docetaxel 77 Mte vs ADT 67 Mte; HR 0.76, p=0.003). Für die Gruppe der metastasierten Patienten (M1) ergab sich sogar ein Überlebensvorteil von 22 Monaten (65 Mte vs 43 Mte; HR 0.73, p=0.002). Für die M0 Patienten fand sich kein OS Vorteil, aber es konnte eine signifikante Verbesserung des FFS nachgewiesen werden (37 Mte vs 21 Mte; HR 0.62, p=<0.000001). STAMPEDE bestätigt somit den signifikanten und klinisch relevanten Überlebensvorteil für die frühzeitige Gabe von Docetaxel bei Männern mit neu diagnostiziertem kastrations-sensitivem metastasiertem Prostatakarzinom. Sofern es der Allgemeinzustand und die Ko-Morbiditäten zulassen und eine klare Progression besteht, stellt somit neben der Androgendeprivation die Gabe von 6 Zyklen Docetaxel in dieser Situation einen neuen Standard dar.

Zur Frage des frühzeitigen Einsatzes von Docetaxel bei Patienten mit lokalisiertem high risk Prostatakarzinom wurde neben STAMPEDE noch die amerikanische Phase 3 Studie RTOG 0521 vorgestellt (abstract 5002). Dabei wurden 563 Patienten der Hochrisikogruppe (Definition in der Studie: Gleason  $\geq 9$  + PSA < 150; Gleason 7–8 + PSA 20–150; Gleason 8 + PSA < 20 +  $\geq cT2$ ) randomisiert mittels Radiotherapie und 2 Jahren ADT sowie im experimentellen Arm mit zusätzlich 6 Zyklen Docetaxel behandelt. Es fand sich eine statistische signifikante Verbesserung des OS (4-Jahres OS 93% vs 89%, HR 0.7, p=0.04) sowie eine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (6-Jahres DFS 65% vs 55%, HR 0.76, p=0.04). Die Statistik der Studie wurde zwar in der Diskussion von Ian Tannock kritisiert. Mit dieser Studie gibt es nun insgesamt drei grosse randomisierte Studien, die zumindest

eine deutliche Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens für die Gabe von Docetaxel beim lokalisierten Prostatakarzinom der Hochrisikogruppe zeigten (RTOG, STAMPEDE, GETUG-12). Somit sollte die frühzeitige Zugabe von Docetaxel auch in dieser Krankheitsgruppe zumindest im individuellen Fall diskutiert werden.

Eine weitere interessante Studie im Bereich des lokalisierten Prostatakarzinoms wurde von der französischen Studiengruppe GETUG vorgestellt (abstract 5006). Diese Phase 3 Studie prüfte eine 6-monatige Behandlung mit dem LHRH Agonisten Goserelin als zusätzliche Behandlung zur Salvage Radiotherapie bei Patienten mit PSA Anstieg nach vorheriger Prostataektomie. Beim primären Endpunkt des progressionsfreien Überlebens (PFS) fand sich ein signifikanter Vorteil für die kurzzeitige ADT (5-Jahres PFS 79.6% vs 62.1%; HR 0.5, p=<0.0001). Beim Gesamtüberleben wurde jedoch kein Unterschied festgestellt. Diese Daten sind interessant, aber nicht ausreichend für einen Paradigmenwechsel, insbesondere da der primäre Endpunkt klinisch wenig Relevanz hat und auch bei einer kurzzeitigen ADT mit Nebenwirkungen zu rechnen ist (kardiovaskuläre Morbidität, Osteoporose, metabolische Auswirkungen).

## Nierenzellkarzinom (RCC)

Hier sind zwei Studien praxisrelevant und erwähnenswert. Zum einen wurden die Resultate einer grossen randomisierten Studie mit 1943 Patienten zur adjuvanten Therapie mit Sorafenib oder Sunitinib bei Patienten mit operiertem lokalisiertem RCC gezeigt (ASSURE Studie, abstract 4508). Leider fand sich dabei weder für Sorafenib noch für Sunitinib eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (5-Jahres DFS: Placebo 55%, Sunitinib 55%, Sorafenib 56%). Demgegenüber kam es jedoch zu ausgeprägten Nebenwirkungen und es musste während der laufenden Studie eine Reduktion der Anfangsdosierung beider Medikamente implementiert werden. Danach zeigte sich interessanterweise eine insgesamt höhere Medikamentendosierung aber auch in dieser Gruppe fand sich kein Einfluss auf das DFS. Es werden noch die Resultate von mehreren weiteren randomisierten Studien zur adjuvanten Therapie beim RCC erwartet aber in Anbetracht dieser doch ernüchternden Befunde erscheint ein positives Resultat in einer dieser Studien unwahrscheinlich.

Der zweite interessante Abstract beim RCC prüfte die Gabe von Everolimus gegenüber Sunitinib beim nicht-hellzelligem metastasierten RCC (abstract 4507, Armstrong et al). Etwa 20% der RCC sind nicht-hellzellig, es handelt sich dabei um eine heterogene Gruppe mit unterschiedlicher Histologie und Prognose (papillär Grad 1, papillär Grad 2, chromophob, unklassifiziert). 108 Patienten wurden in dieser Phase 2 Studie randomisiert. Insgesamt zeigte sich eine Verbesserung des PFS mit Sunitinib gegenüber Everolimus (8.3 Monate vs 5.6 Monate). In der Subgruppe der chromophoben RCC sowie bei Patienten der poor prognosis Risikogruppe war das PFS unter Everolimus etwas höher. Aufgrund der kleinen Patientenzahlen sind die Subgruppenanalysen jedoch mit Vorsicht zu interpretieren. Insgesamt ist dies nun die zweite randomisierte Studie, welche bei nicht-hellzelligem metastasiertem RCC einen numerischen Vorteil für Sunitinib zeigt.

▼ Dr. med. Richard Cathomas, Chur