

HIGHLIGHTS URO-ONKOLOGIE

ESMO 2018

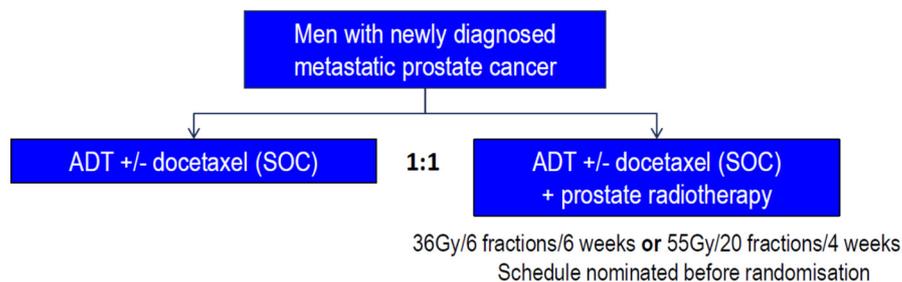
Verantwortlich für den Inhalt : U. Kaiser, Hildesheim

Radiotherapy to the primary tumour for men with newly-diagnosed metastatic prostate cancer: Survival results from STAMPEDE

CC Parker, ND James, CD Brawley, NW Clarke, G Attard, S Chowdhury, W Cross, DP Dearnaley, S Gillissen, C Gilson, RJ Jones, MD Mason, R Millman, C Eswar, J Gale, JF Lester, DJ Sheehan, AT Tran, MKB Parmar, MR Sydes.

Fragestellung: Im Rahmen des innovativen STAMPEDE Programms zum Prostatakarzinom wurde die Frage untersucht, ob bei metastasierter Erkrankung eine Bestrahlung des Primärtumors das Überleben verbessert.

Hintergrund: Stratifiziert wurden die Patienten nach dem Risikoscore der CHARTED – Studie (Hochrisiko definiert als viszerale Metastasen oder/und \geq als 4 Knochenmetastasen, davon ≥ 1 außerhalb Becken/Wirbelsäule; Niedrigrisiko: alle anderen)

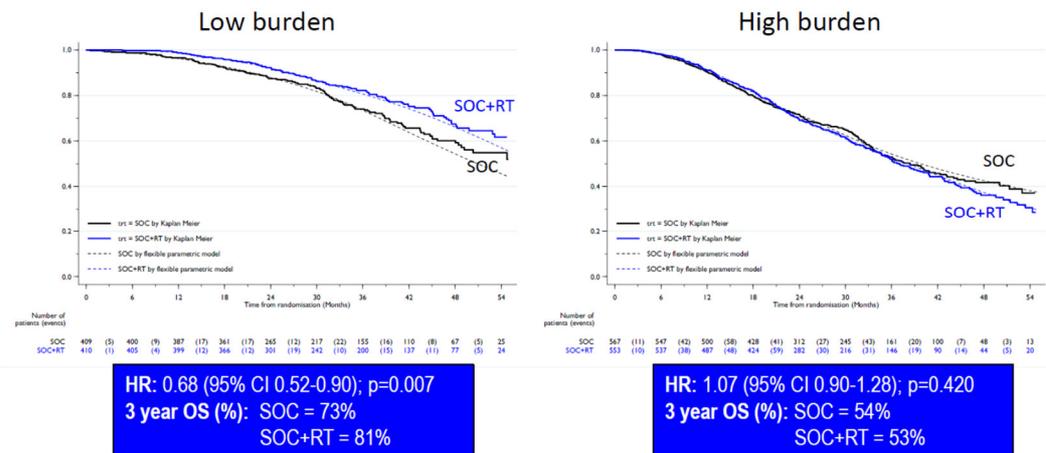


Stratification variables

Age (<70 vs ≥ 70 years), nodal involvement (N0 vs N1 vs Nx), randomising site, WHO performance status (0 vs 1 or 2), type of ADT, aspirin or NSAID use, docetaxel use

Ergebnisse: Während in der Gesamtgruppe kein Vorteil für das Gesamtüberleben gezeigt wurde, profitierten die Patienten mit einem niedrigen Risikoscore.

Overall survival: metastatic burden subgroup analysis



MUNICH 2018 ESMO congress

MRC CTU at UCL

Zusammenfassung der Autoren: Bei einer *Hazard Ratio* von 0,68 profitieren Patienten mit niedrigem Risiko eines metastasierten Prostatakarzinoms von einer Bestrahlung des Primärtumors (3 Jahres Überleben 81% versus 73 %).

Kommentar: Provozierende und wichtige Daten. Bei allen Einschränkungen einer Subgruppenanalyse weisen die Daten bei beherrschbarem Nebenwirkungsprofil auf den Stellenwert einer Bestrahlung des Primärtumors bei Oligometastasierung hin. Die Arbeit wurde zeitgleich im Lancet veröffentlicht (Vol 392, 2018).

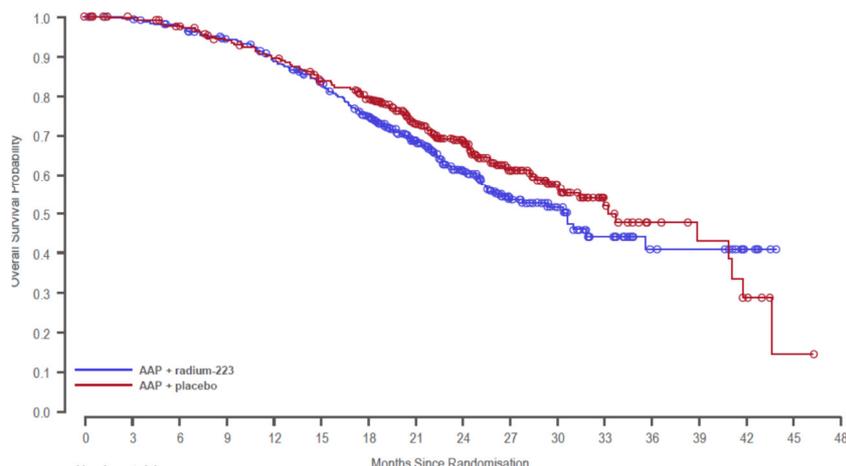
Abiraterone acetate and prednisone/prednisolone in combination with radium-223 or placebo in patients with castration-resistant prostate cancer and bone

Matthew Smith, Chris Parker, Fred Saad, Kurt Miller, Bertrand Tombal, Quan Sing Ng, Martin Boegemann, Vsevolod Matveev, Josep Maria Piulats, Luis Eduardo Zucca, Axel Heidenreich, Yoshiyuki Kakehi, Amily Zhang, Heiko Krissel, Junwu Shen, Volker Wagner, Celestia Higano

Fragestellung: Radium-223 hatte in einer randomisierten Phase III Studie zu einem Überlebensvorteil gegenüber Placebo bei Patienten mit ossär metasastisiertem Prostatakarzinom geführt. Da keine überlappenden Toxizitäten zu erwarten waren und Abirateron in diesem Patientenkollektiv das Überleben verlängert, wurde eine Effektivitätssteigerung vermutet.

Ergebnisse: Im November 2017 wurde die Studie vorzeitig beendet, da im experimentellen Arm (Radium-223 und Abirateron) mehr Todesfälle und mehr Frakturen auftraten. Die Frakturrate im Kombinationsarm lag bei 26%, im Radiumarm bei 10%. Knochenaufbauende Substanzen waren nur erlaubt, wenn diese bereits vor Studienbeginn appliziert wurden.

Overall Survival (ITT)



OS	AAP + radium-223 N=401	AAP + placebo N=405
Deaths, n (%)	155 (39)	141 (35)
Median (95% CI), months	30.7 (25.8-NE)	33.3 (30.2-41.1)
HR (95% CI)	1.195 (0.950-1.505)	
P-value (2-sided)	0.1280	

Final OS analysis to be performed after 500 events

Zusammenfassung der Autoren: Keine Indikation für die Kombination aus Radium-223 und Abirateron !

Kommentar: Eine ganz wichtige Studie, die belegt, wie wichtig es ist, Studien durchzuführen. Dass die Frakturrate bei Patienten, die Radium in Kombination mit knochenunterstützenden Substanzen wie Zoledronsäure/Denusomab erhalten haben, geringer war, hat klinische Konsequenzen.

Abiraterone acetate plus prednisone and LHRH therapy versus abiraterone acetate plus prednisone while sparing LHRH therapy in patients with progressive, metastatic and chemotherapy-naive, castration-resistant prostate cancer: Results from the SPARE-trial (NCT02077634)

Carsten Ohlmann *et al.*,

Fragestellung: Kann bei einer Behandlung mit Abirateron bei kastrationsresistenten Patienten auf den LHRH Therapie verzichtet werden?

Hintergrund: Die Fortführung der LHRH- Therapie bei Patienten mit kastrationsrefraktärem Prostatakarzinom (CRPC) ist weiterhin Standard, ist aber kontrovers; klare Evidenzen für ein Absetzen fehlen weiterhin.

Ziel der SPARE-Studie war es, die Rolle der Fortführung der LHRH-Therapie bei Patienten mit einem asymptomatischen oder mild symptomatischen, Chemotherapie naiven CRPC, die auf Abirateronacetat + Prednisolon (AA +P) gestartet wurden, zu evaluieren

Ergebnisse: Die Zeit bis zum PSA Progress betrug im Kombinationsarm aus Abirateron und LHRH Therapie 288 Tage, im experimentellen Arm ohne LHRH Therapie 266 Tage (HR 1,733). Auch die Daten für das PSA Ansprechen ergaben keinen Unterschied.

Zusammenfassung der Autoren: PSA Ansprechen und Zeit bis zum PSA Progress werden durch das Absetzen von LHRH unter Therapie mit Abirateron nicht beeinträchtigt.

Kommentar: Die Daten zum primären Endpunkt (rPFS) sind ausstehend. Die Hinweise, dass unter Therapie mit Abirateron auf die die LHRH Therapie verzichtet werden kann, mehren sich aber.

Role of Abiraterone Acetate + Prednisolone + ADT in High and Low Risk Metastatic Hormone Naïve Prostate Cancer

Mr Alex Hoyle MBChB MRCS

(Christie GenitoUrinaryResearch Group Fellow, UK)

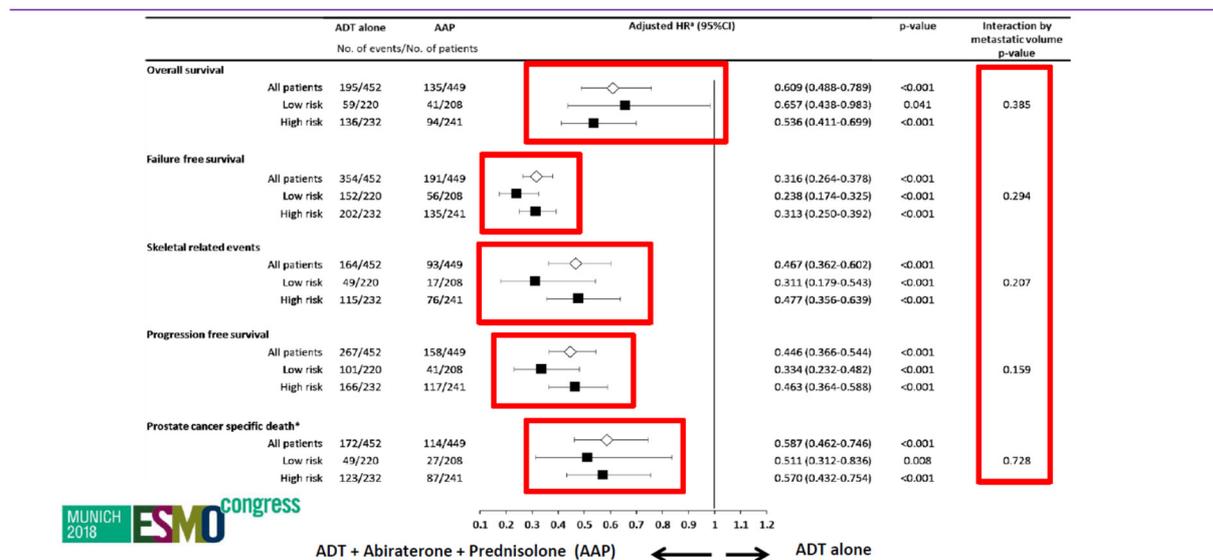
Adnan Ali, Nick James, Chris Parker, Adrian Cook, Gert Attard, Simon Chowdhury, Bill Cross, David Dearnaley, Johann de Bono, Clare Gilson, Silke Gillissen, Rob Jones, David Matheson, Malcolm Mason, Alastair Ritchie, Martin Russell, Max Parmar, Matt Sydes, Noel Clarke;

Fragestellung: Für welche Patienten mit M1 ist die Therapie mit Abirateron in der hormonempfindlichen Phase geeignet ?

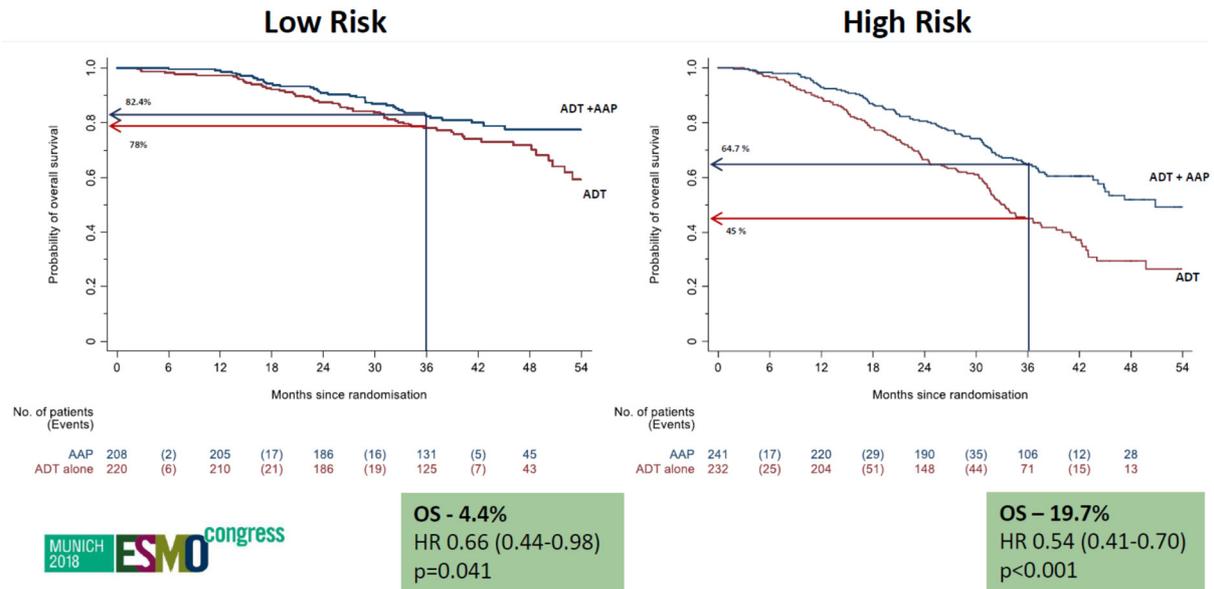
Hintergrund: In der LATTITUDE Studie wurde Abiraterone in Kombination mit ADT als Erstlinientherapie bei Patienten mit hormonempfindlichem Prostatakarzinom etabliert, sofern Risikofaktoren vorlagen, die definiert waren als > Gleason 8, mehr als 3 Knochenläsionen und viszerale Metastasen (2 Kriterien mussten erfüllt sein). Der Stellenwert bei *low risk* Patienten war bislang nicht geklärt. Retrospektiv erfolgte für das Patientenkollektiv aus dem Stampede Projekt die Auswertung der Patienten mit *low risk* und *high risk* entsprechend der Kriterien der Latitude - Risikoeinteilung

Ergebnisse: In der Subgruppenanalyse profitierten sowohl Patienten mit *low risk* als auch mit *high risk* Erkrankung von der Therapie mit Abirateron.

RESULTS: LATITUDE RISK STRATIFICATION



RESULTS: OVERALL SURVIVAL



OS - 4.4%
HR 0.66 (0.44-0.98)
p=0.041

OS - 19.7%
HR 0.54 (0.41-0.70)
p<0.001

Kommentar: Die Subgruppenanalyse des großen STAMPEDE Projektes bestätigt die Wirksamkeit der Therapie mit Abirateron bei Patienten mit hormonempfindlicher Erkrankung unabhängig vom Risikoprofil

JAVELIN Renal101: Randomized Phase 3 Trial of Avelumab + Axitinib vs Sunitinib as First-Line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma

Robert J. Motzer, Konstantin Penkov, John Haanen, Brian Rini, Laurence Albiges, Matthew T. Campbell, Christian Kollmannsberger, Sylvie Negrier, Motohide Uemura, Jae Lyun Lee, Howard Gurney, Raanan Berger, Manuela Schmidinger, James Larkin, Michael B. Atkins, Jing Wang, Paul B. Robbins, Aleksander Chudnovsky, Alessandra di Pietro, and Toni K. Choueiri

Fragestellung: Stellenwert einer immunonkologischen Therapie in Kombination mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Axitinib als Erstlinientherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom?

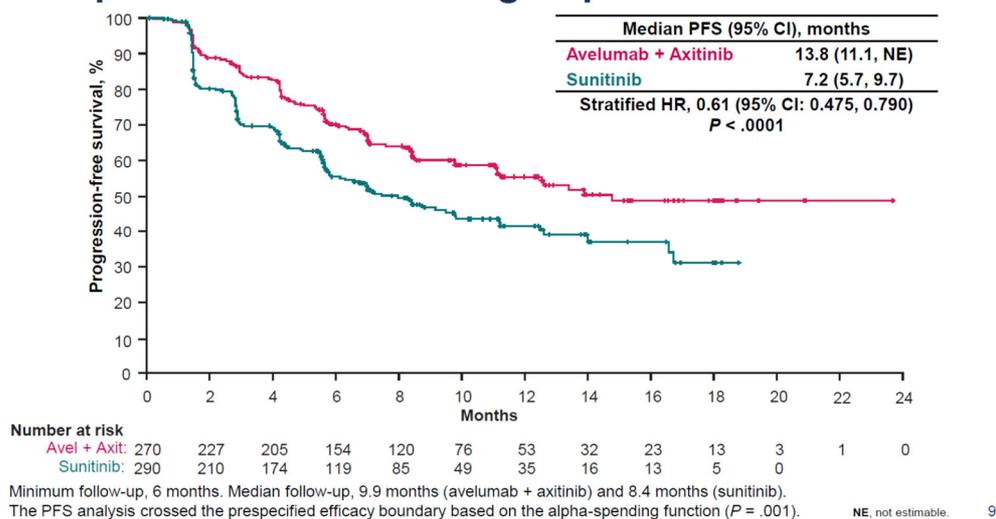
Hintergrund: Postuliert wird ein synergistischer Effekt von Axitinib und Avelumab. Randomisiert wurden Patienten mit metastasiertem Klarzellkarzinom der Niere zwischen Sunitinib und der Kombination aus Axitinib und Avelumab unabhängig von der PDL 1 Expression.

Ergebnisse: Durch die Kombinationstherapie war das progressionsfreie Überleben als primärer Endpunkt erreicht sowie das objektive Ansprechen signifikant verbessert besser gegenüber Sunitinib.

Das PFS war signifikant erhöht unabhängig vom PDL-1 Status in allen prognostischen Subgruppen. Das Gesamtüberleben ist ausstehend:

PFS per IRC in the PD-L1+ group

Primary endpoint



Zusammenfassung der Autoren: Die Autoren sehen die Kombination aus Avelumab und Axitinib als neuen Erstlinienstandard beim metastasierten Nierenzellkarzinom an. Durch die Kombination wird die prognostische Relevanz der PDL-1 Expression klinisch nicht mehr relevant.

Kommentar: Beeindruckende Ergebnisse bei überschaubarem NW-Profil.

Allerdings: Im Sunitinib – Arm gehörten 16% der Patienten zu der *high risk* Gruppe und haben damit nicht den etablierten Standard erhalten.

Zudem sind die Überlebensdaten noch nicht reif und sollten abgewartet werden.

Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma (PURE-01): An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study

Andrea Necchi, Andrea Anichini, Daniele Raggi, Alberto Briganti, Simona Massa, Roberta Lucianò, Maurizio Colecchia, Patrizia Giannatempo, Roberta Mortarini, Marco Bianchi, Elena Farè, Francesco Monopoli, Renzo Colombo, Andrea Gallina, Andrea Salonia, Antonella Messina, Siraj M. Ali, Russell Madison, Jeffrey S. Ross, Jon H. Chung, Roberto Salvioni, Luigi Mariani, and Francesco Montorsi

Fragestellung: Stellenwert der Immunonkologie mit Pembrolizumab als neoadjuvante Therapie, untersucht in einer einarmigen Phase II Studie (PURE-01) ?

Hintergrund: 50 Patienten mit cT2-3b No Mo Blasenkarzinom, die für eine neoadjuvante Therapie qualifizierten, erhielten drei Zyklen Pembrolizumab.

Ergebnisse: Die Rate an komplettem pathologischen Ansprechen lag in der Gesamtgruppe bei 43%, bei Patienten mit einem PDL-1 Score von >10% bei 54%, in der Gruppe mit einem Score von <10% bei 13 %. Ein *Downstaging* bis pT<2 gelang bei insgesamt 54%., 65,7% in der Gruppe >10%, 26,7% in der Gruppe <10%.

Zusammenfassung: Die hohe Rate an kompletten Remissionen nach der neoadjuvanten Therapie mit Pembrolizumab – vor allem bei PDL 1 positiven Tumoren mit hoher Tumormutationslast (TMB) - eröffnet die Chance auf eine hocheffektive neoadjuvante Therapiestrategie.

Kommentar: Die Studie wird natürlich (noch) nicht die tägliche Praxis beeinflussen: Weiterhin stellt eine Cisplatin- basierte Therapie den Standard für eine neoadjuvante Therapie dar. Die Studie wird aber Anlass für eine Phase III Studie sein. Zukünftig könnte damit der Stellenwert der neoadjuvanten Therapie erheblich gesteigert werden.

Die Studie wurde zeitgleich als *rapid communication* im Journal of Clinical Oncology veröffentlicht.