

Prostata POM Review 02-2022

Genomische Biomarker zum Ansprechen von Hormon- vs. Chemotherapie beim mCRPC

Auswahl und Kommentar von Prof. Dr. Hans Heinzer

["Predictive Genomic Biomarkers of Hormonal Therapy Versus Chemotherapy Benefit in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer"](#)

Autoren: Graf RP, Fisher V, Mateo J, Gjoerup OV, Madison RW, Raskina K, Tukachinsky H, Creeden J, Cunningham R, Huang RSP, Mata DA, Ross JS, Oxnard GR, Venstrom JM, Zurita AJ
Eur Urol. 2022 Jan;81(1):37-47. doi: 10.1016/j.eururo.2021.09.030. Epub 2021 Oct 26. PMID: 34716049.

Zielsetzung

Bewertung des prädiktiven Wertes häufiger genomischer Aberrationen beim mCRPC unter Verwendung eines etablierten, umfassenden genomischen Profiling-Tests (CGP).

Studienplan, Studienaufbau und Teilnehmer

Die retrospektive Kohorten-Studie beruht auf Daten einer anonymisierten, US-basierten klinisch-genomischen Datenbank. Die Datenbank umfasst Patienten die zwischen 2011 und 2020 eine Routinebehandlung erhielten und bei denen eine Gewebetestung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung mit dem *Foundation Medicine CGP* durchgeführt wurde. Die Hauptstudienkohorte bestand aus 180 NHT und 179 Taxane-Therapielinien (LOTs) von 308 einzelnen Patienten. Die sequenzielle Kohorte setzte sich aus einer Subgruppe von 55 Patienten der Hauptkohorte zusammen, die im direkten Anschluss an ein NHT ein Taxan erhalten hatten.

Outcome-Messungen und statische Analysen

PSA-Ansprechen, Zeit bis zur nächsten Therapie (TTNT) und das Gesamtüberleben (OS) wurden untersucht. Die Analyse der Hauptstudienkohorte wurde für bekannte systematische Fehler (Bias) bei der Therapieentscheidung mittels *Invers Probability of Treatment Weighting (IPTW)* in einem Behandlungs-Interaktions-Modell bereinigt.

Ergebnisse und Limitationen

In der Hauptkohorte hatten Patienten mit einer AR-Amplifikation (ARamp) oder PTEN-Aberration (PTENalt) ein verhältnismäßig schlechteres PSA-Ansprechen auf NHT verglichen mit Taxanen und im Vergleich zu Patienten ohne entsprechende Chromosomenaberration. Patienten mit ARamp, PTENalt oder RB1-Aberration (RB1alt) wiesen zudem ein vermindertes relatives TTNT und OS

unter NHT auf, während ein solcher Einfluss unter der Taxan-Behandlung nicht zu beobachten war. In multivariablen Modellen für TTNT und OS (angepasst über IPTW) erwiesen sich ARamp, PTENalt und RB1alt insgesamt als schlechte prognostische Faktoren und zeigten signifikante Behandlungsinteraktionen. Dies weist auf ein geringeres Risiko für einen Therapiewechsel oder ein Versterben unter Taxan-Therapie im Vergleich zu NHT hin. Ein konsistenter Zusammenhang für einen Vorteil einer nachfolgenden Taxan-Therapie trotz vorheriger NHT-Behandlungslinie wurde nur für ARamp in der sequenziellen Kohorte beobachtet, wobei nur sehr wenige Patienten mit RB1alt in die Bewertung eingingen.

Schlussfolgerungen

ARamp-Status ist ein möglicher Biomarker, der ein schlechteres Ansprechen von NHT gegenüber Taxanen beim mCRPC vorhersagen könnte. Dies könnte künftig bei der Therapiewahl unterstützen, insbesondere, wenn beide Therapieoptionen prinzipiell zur Verfügung stehen.

Kommentar

In der Therapie des metastasierten PCa konnten in den vergangenen Jahren enorme Fortschritte erzielt werden, mit neuen Therapiestandards insbesondere beim mCRPC. Trotz zusätzlicher neuer Therapieoptionen durch z.B. PARP-Inhibitoren und Pembrolizumab (noch keine Zulassung in Europa) bleiben die NHT und die Taxan-basierte Chemotherapie die häufigste angewendete Therapie beim mCRPC. Die CARD-Studie (1.) ist bisher die einzige Phase III-Studie (post-NHT, post-Docetaxel), die diese Medikamente randomisiert gegeneinander verglichen hat. Untersuchungen haben gezeigt, dass die meisten der Patienten mit mCRPC die Ausgangssituation dieser Studie im klinischen Alltag gar nicht erreichen werden (2.). Umso wichtiger ist in diesem Zusammenhang eine geeignete Therapiesequenz, insbesondere in den frühen Behandlungslinien. Im Alltag einfach zu bestimmende Biomarker wären hier eine wichtige Entscheidungshilfe. So könnten Patienten identifiziert werden, die von einer bestimmten Medikamentenklasse besonders profitieren könnten. Eine individuelle Behandlungsstrategie wäre möglich.

Die Autoren des aktuell gewählten Papers haben den Zusammenhang zwischen genomischen Aberrationen und dem Ansprechen auf eine Therapie mit NHT und/oder Taxanen in einem *real-world setting* untersucht. Sie konnten dabei auf Behandlungsdaten von 280 US-amerikanischen Krebszentren zurückgreifen und diese mit 324 Krebs-assoziierten Genen korrelieren. Dabei wurde eine Zunahme der ARamp mit jeder Therapielinie nachgewiesen. Bemerkenswert ist, dass diese Veränderung mit einem schlechteren Behandlungsergebnis der NHT, nicht aber der Taxane verbunden war. Zudem waren pathologische Veränderungen in RB1 und PTEN negative prognostische Marker für NHT. Die Studie zeigt eindrucksvoll, wie wichtig der Nachweis von spezifischen Resistenzmechanismen beim mCRPC ist, um sinnvolle Behandlungsentscheidungen treffen zu können. Mit ihrer Arbeit verdeutlichen die Autoren, dass wir die Metastasenbiopsie mit entsprechenden Genanalysen vermehrt auch in einem *real-world setting* zum Einsatz bringen sollten. Problem in Deutschland ist hier jedoch die Kostenübernahme durch die Krankenkassen.

Allerdings hat die Studie noch eine Reihe von Limitationen, die eine unmittelbare Praxisumsetzung noch nicht rechtfertigen würden. Ein wesentlicher Punkt hierbei ist das retrospektive Design der Studie. Gerade Daten und Therapieentscheidungen aus dem klinischen Alltag sind durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst, die zu einer Unausgewogenheit der Behandlungsgruppen führen können. Unklar bleibt in der Studie auch, ob Patienten unter NHT und nachgewiesenen Gen-Aberrationen auch wirklich bessere Therapieergebnisse unter Taxanen gezeigt hätten. Diese Fragen müssen in prospektiven, randomisierten Studien noch überprüft werden. Wir würden deshalb basierend auf der aktuellen Studie nicht empfehlen, NHT-naïven Patienten diese Therapie vorzuenthalten. Diese Studie ist aber bestimmt erst der Beginn, wie Biomarker, bestimmt schon in naher Zukunft, wichtige Entscheidungshilfen zur Therapieempfehlung für Patienten mit mCRPC geben können.

Literaturverzeichnis

1. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, Fizazi K, Tombal B, Wülfing C, Kramer G, Eymard JC, Bamias A, Carles J, Iacovelli R, Melichar B, Sverrisdóttir Á, Theodore C, Feyerabend S, Helissey C, Ozatilgan A, Geffriaud-Ricouard C, Castellano D; CARD Investigators. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Dec 26;381(26):2506-2518. doi: 10.1056/NEJMoa1911206. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31566937.
2. George DJ, Sartor O, Miller K, Saad F, Tombal B, Kalinovský J, Jiao X, Tangirala K, Sternberg CN, Higano CS. Treatment Patterns and Outcomes in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer in a Real-world Clinical Practice Setting in the United States. *Clin Genitourin Cancer*. 2020 Aug;18(4):284-294. doi: 10.1016/j.clgc.2019.12.019. Epub 2020 Jan 7. PMID: 32057714.

- [Prostata POM Talk](#)
- [mehr Literatur zum Thema](#)
- [mehr zu Prof. Dr. Hans Heinzer](#)
- [mehr über die Martini-Klinik](#)