


TUMORBOARD

Onkologie aus multidisziplinärer Sicht

Zeitschrift für Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Erkrankungen



**Fallbericht: Erste klinische Erfahrungen in der Anwendung
von Cabazitaxel in der Secondline-Chemotherapie beim
fortgeschrittenen, hormon- und Docetaxel-resistenten
Prostatakarzinom**

Tauber V, Sokol T, Krause FS

Tumorboard 2012; 1 (2), 19-21

Homepage:

www.kup.at/tumorboard

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

TUMORBOARD e-Abo **kostenlos**

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals Tumorboard und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals Tumorboard. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Tumorboard

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Erste klinische Erfahrungen in der Anwendung von Cabazitaxel in der Secondline-Chemotherapie beim fortgeschrittenen, hormon- und Docetaxel-resistenten Prostatakarzinom

V. Tauber, T. Sokol, F. St. Krause

■ Zusammenfassung

Die Therapie mit Cabazitaxel als Secondline-Chemotherapie ist momentan Standard in der Behandlung von fortgeschrittenen, kastrations- und Docetaxel-resistenten Prostatakarzinomen. Die Überlebensdaten sind dabei, laut einer einzigen vorliegenden, randomisierten Studie, im Vergleich zur Therapie mit Mitoxantron besser. Vergleichsdaten zwischen Cabazitaxel und den neu auf den Markt gekommenen Superantiandrogenen (Arbiterone und MDV3100) in der Therapie des fortgeschrittenen, kastrations- und Docetaxel-resistenten Prostatakarzinoms gibt es bisher keine.

■ Einleitung

Bei jedem sechsten Mann über dem 50. Lebensjahr wird heute Prostatakrebs festgestellt. Weltweit ist der Prostatakrebs die dritthäufigste Krebsart und die sechsthäufigste Todesursache unter den Krebserkrankungen bei Männern (jeder 33. stirbt daran). Mit zunehmendem Alter steigt die Wahrscheinlichkeit, an Prostatakrebs zu erkranken, das Karzinom wächst in der Regel aber langsam. Ein fortgeschrittener Prostatakrebs hat geringere Heilungschancen, ein metastasierter Tumor kann nicht geheilt, aber in seiner weiteren Ausbreitung gehemmt werden. In über 80 % aller Fälle wird Prostatakrebs in einem lokalisierten Stadium diagnostiziert. Kommt es nach initial kurativer Behandlung zu einem Rezidiv oder wird der Tumor in einem metastasierten Stadium diagnostiziert, erfolgt primär eine endokrine Therapie mittels Androgenblockade, welche bei etwa 90 % der Patienten zu einem Tumoransprechen führt. Dennoch kommt es nach durchschnittlich etwa zwei Jahren zu einer Krankheitsprogression. In diesem Fall wird der Tumor als kastrationsrefraktär bezeichnet und es erfolgt die Einleitung einer zytostatischen Therapie. In der Firstline-Chemotherapie ist Docetaxel Mittel der Wahl. Sollte es unter Docetaxel zu einer Krankheitsprogression kommen, steht seit 2010 in den USA und seit 2011 in Europa Cabazitaxel in der Secondline-Therapie des Prostatakarzinoms zu Verfügung.

Cabazitaxel (Handelsname Jevtana®, Hersteller: Sanofi-Aventis) ist ein halbsynthetisch gewonnenes Zytostatikum aus der Gruppe der Taxane. Taxane zählen zu den Mikrotubuli-Inhibitoren. Sie hemmen die Tumorzellproliferation,

indem sie in der Zellteilungsphase die unregelmäßige Stabilisation von Mikrotubuli fördern und somit mit der Reorganisation des Spindelapparats interferieren. Cabazitaxel unterscheidet sich von anderen Taxanen einerseits durch eine niedrige Affinität zu „multidrug resistance“-Proteinen, die zur Resistenz gegenüber Chemotherapie beitragen, andererseits durch eine höhere Penetrationsfähigkeit durch die Blut-Hirnschranke [1]. Cabazitaxel wird alle 3 Wochen in einer Dosierung von 25 mg/m² KOF als einstündige Infusion in Kombination mit 10 mg Prednison täglich verabreicht. Der Patient muss mindestens 1500 neutrophile Granulozyten im Blut aufweisen, da es sonst zu schweren Infektionen kommen kann. Neben der Hämatotoxizität, inklusive der febrilen Neutropenie, zählen Diarrhoe und Fatigue zu häufigsten Nebenwirkungen. Allergische Reaktionen gegen Cabazitaxel sind möglich.

■ Fallberichte

Im Folgenden berichten wir über drei Patienten, die Cabazitaxel als Secondline-Chemotherapie beim fortgeschrittenen, kastrations- und Docetaxel-refraktären Prostatakarzinom erhalten haben.

1. Ein 68-jähriger Patient mit Z. n. radikaler Prostatektomie (pT3a pN1 M0 G2) 2005, wurde nach Versagen von Androgenblockade und Docetaxeltherapie (keine weiteren Daten vorliegend) bei einem PSA-Progress auf 1037 ng/ml von einem auswärtigen Krankenhaus zugewiesen. Bei der rektal-digitalen Untersuchung fand sich eine ausgeprägte Induration, die dringend suspekt war auf eine tumoröse Rektum-infiltration. Aufgrund obstruktiver Miktionsbeschwerden wurde der Patient mit einem Dauerkatheter versorgt, war jedoch subjektiv sonst relativ beschwerdefrei. Es bestanden keine neurologischen Ausfälle. In der PET-CT fanden sich ausgedehnte retroperitoneale Lymphknoten und diffuse Knochenmetastasen (LWS, BWS, Becken). In der CT Thorax/Abdomen/Becken zeigte sich zusätzlich eine ausgedehnte, das Rektum umschließende, lokale Tumormetastase. Im Oktober 2010 wurde eine Cabazitaxel-Therapie in einer Absolutdosis von 50 mg (10/2010) eingeleitet. Eine Woche nach Beginn des ersten Cabazitaxel-Zyklus beging der Patient Suizid.

2. Ein 71-jähriger Patient mit Z. n. radikaler Prostatektomie (pT3b pN0 M0 G2) 11/1998 wurde ab Jänner 2001 bei biochemischem Rezidiv einer Ablatio testis, gefolgt von einer antiandrogenen Therapie, unterzogen. An Komorbiditäten bestand eine arterielle Hypertonie, Z. n. Lungenembolie und Z. n. Bandscheibenprolaps. Bei einem PSA-Progress auf 45,2

Aus der Klinik f. Urologie, AKH Linz

Korrespondenzadresse: Prim. Priv.-Doz. Dr. F. St. Krause, Klinik für Urologie, AKH Linz, A-4020 Linz, Krankenhausstraße 9, E-mail: steffen.krause@akh.linz.at

Tabelle 1: Fall 2: Therapieverlauf der Cabazitaxel-Therapie

	Zyklus 1	Zyklus 2	Zyklus 3	Zyklus 4	Zyklus 5	Zyklus 6
Datum	09.02.11	01.03.11	22.03.11	12.04.11	03.05.11	24.05.11
Dosis absolut	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg
Toxizität (CTC-Grad): Grad 1	Stomatitis Dyspnoe Haut	Dyspnoe Haut Schmerz	Haarausfall	Dyspnoe	Dyspnoe Sensibilität Haut Haarausfall	Sensibilität Haarausfall
Grad 2	Sensibilität	Sensibilität	Sensibilität Haut	Haarausfall	Hörverlust	Haut
Grad 3	Hören					
ECOG	1	1	1	1	1	2
PSA (ng/ml)	193,7	189,2	133,2	83,7	56,1	53,5
Labor: Neutrophile (4,0–10,0 G/l)	8,05	5,45	8,46	6,37	5,39	7,00
Thrombozyten (150–400 G/l)	205	302	353	233	169	228
G-CSF	–	–	–	–	–	–

ng/ml zeigten sich in CT und Knochenszintigraphie im Dezember 2008 ein Lokalrezidiv im kleinen Becken, Lymphknotenfiliae (iliakal rechts), Lungenfiliae im rechten Oberlappen und Knochenfiliae (LWK 3). Ab Februar 2009 wurde mit Zoledronat 4 mg und Taxotere begonnen. Insgesamt wurden 22 Zyklen Taxotere-Therapie mit jeweils 160 mg verabreicht. Es kam zu einem Abfall des PSA-Wertes bis auf einen Nadir von 19,9 ng/ml, dann wieder zu einem langsamen Progress. Die letzten 4 Zyklen wurde Taxotere in einer reduzierten Einzeldosis von 150 mg (Relativdosis bei zunehmendem Gewichtsverlust) bei Polyneuropathie und Geschmacksstörungen verabreicht. Im Jänner 2011 wurde Taxotere bei einem PSA-Anstieg auf 184,7 ng/ml, sowie einer klinischen Progression schliesslich beendet.

Im Februar 2011 wurde eine Therapie mit Cabazitaxel eingeleitet (Tabelle 1). Im Staging-CT (Thorax/Abdomen/Becken) und MR-Screening mehrere Leberfiliae und Progress der Knochenfiliae (BWS, Becken, Os ileum rechts, prox. Femur links). Der Allgemeinzustand des Patienten war zu diesem

Zeitpunkt gut, es bestand lediglich eine Polyneuropathie. Rektal-digital war die Prostataloge frei.

Im PSA zeigte sich ein gutes Ansprechen auf die Cabazitaxel-Therapie, auf eine weitere Bildgebung wurde verzichtet. Therapieende auf Wunsch des Patienten bei Verschlechterung des Allgemeinzustandes.

3. Bei einem 62-jährigen Patienten wurde im April 2009 ein primär metastasiertes, wenig-differenziertes Prostatakarzinom, Gleason-Score 10, diagnostiziert. Es bestand ein PSA-Wert von 118 ng/ml sowie Knochenfiliae (Schädel, Orbita, Stammskelett, obere Extremität, Femur beidseits). Weitere Metastasen fanden sich in der Computertomographie nicht. Es erfolgte eine Radiatio des Schädels und der Beginn mit einer kompletten Androgenblockade (Antiandrogen plus LH-RH-Analogen) sowie Zoledronat 4 mg. Bei einem PSA-Progress auf 111,2 ng/ml ohne bildgebenden Hinweis auf eine Tumorprogression erfolgte der Beginn der Taxotere-Therapie. Von 04/2010 bis 10/2010 wurden insgesamt 9 Zyklen

Tabelle 2: Fall 3: Therapieverlauf der Cabazitaxel-Therapie

	Zyklus 1	Zyklus 2	Zyklus 3	Zyklus 4	Zyklus 5
Datum	16.02.11	09.03.11	30.03.11	20.04.11	11.05.11
Dosis absolut	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg
Toxizität (CTC-Grad): Grad 1	Sensibilität	Dyspnoe Haut Schmerz Haarausfall	Diarrhoe	Dyspnoe	Sensibilität
Grad 2	Schmerz				Schmerz
ECOG	1	1	1	1	1
PSA (ng/ml)	369,3	243,7	100,00	245,2	246,5
Labor: Neutrophile (4,0–10,0 G/l)	3,57	6,68	5,38	6,32	5,74
Thrombozyten (150–400 G/l)	156	92	96	95	60
G-CSF	–	–	–	–	–

Taxotere in einer Absolutdosis von 150 mg verabreicht. Hierunter zeigte sich ein stabiler PSA-Verlauf mit Werten zwischen 140–160 ng/ml.

Bei PSA-Anstieg auf 207,9 ng/ml und zunehmenden Knochenschmerzen wurde Taxotere schliesslich beendet. Im der MRT zeigte sich ein Progress der Knochenfiliae mit Frakturgefährdung im rechten Femur. Es erfolgte eine Radiatio im Bereich LWK 4 und 5, sowie Femur rechts (11/2010). Im Februar 2011 wurde mit Cabazitaxel begonnen (Tabelle 2). Es bestanden in der Computertomographie neu aufgetretene multiple Leberfiliae und Lymphknotenfiliae axillär links. Der Allgemeinzustand war gut, bis auf eine symptomatische Anämie, die mit zwei Erythrozyten-Konzentraten erfolgreich behandelt wurde. Eine rektal-digitale Untersuchung war zu diesem Zeitpunkt nicht durchgeführt worden, die Miktionsanamnese war unauffällig. An neurologischen Symptomen bestanden leichte, nicht therapiebedürftige Sensibilitätsstörungen an den Extremitäten.

Im PSA-Verlauf zeigte sich ein kurzfristiges Ansprechen der Cabazitaxel-Therapie, mit einem PSA-Nadir von 100 ng/ml. Nach 5 Zyklen wurde die Therapie bei zunehmend reduziertem Allgemeinzustand des Patienten und erneutem PSA-Progress auf 314 ng/ml beendet. Zusätzlich bestanden ausgeprägte Nebenwirkungen mit transfusionsnotwendiger Anämie, Doppelbildern und zunehmend tumorbedingten Knochenschmerzen. Bildgebend zeigten sich die axillären Lymphknotenfiliae größenregredient, die Knochen- und Leberfiliae größenident. Neu aufgetretene Tumormanifestationen bestanden nicht.

■ Diskussion

In die TROPIC-Studie, an der 146 Zentren in 26 Ländern weltweit teilnahmen, wurden 755 Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom eingeschlossen, die trotz vorausgegangener Docetaxel-basierter Chemotherapie einen Progress erlitten hatten [2]. Die Patienten erhielten randomisiert entweder Cabazitaxel plus Prednison/Prednisolon oder Mitoxantron plus Prednison/Prednisolon (378 bzw. 377 Patienten). Jedes Therapieregime wurde über maximal 10 Zyklen durchgeführt. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben; die sekundären Endpunkte umfassten progressionsfreies Überleben, Tumoransprechrates, Tumorprogression, Ansprechen des prostataspezifischen Antigens (PSA), PSA-Progression, Schmerzansprechen und Schmerzprogression. Die Ergebnisse zeigen klar, dass die Kombination von Cabazitaxel und Prednisolon das Sterberisiko signifikant um 28 % verminderte ($p < 0,0001$) und das mediane

Gesamtüberleben im Studienarm im Vergleich zu der Mitoxantron-Kombinationsbehandlung signifikant länger war (15,1 vs. 12,7 Monate).

Bei Patienten, die Cabazitaxel erhalten hatten, traten Neutropenie, Leukopenie, Anämie, febrile Neutropenie, Durchfall, Erschöpfung und Asthenie als häufigste (= 5 %) Nebenwirkungen (Grad 3–4) auf. Die häufigsten zum Behandlungsabbruch führenden Nebenwirkungen in der Cabazitaxel-Gruppe waren Neutropenie und Nierenversagen. Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen traten bei 18 % der mit Cabazitaxel und 8 % der mit Mitoxantron behandelten Patienten auf. Die häufigsten unter Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse, die zu einem Behandlungsabbruch im Cabazitaxel-Arm führten, waren Neutropenie (2,4 %), Hämaturie (1,3 %), Diarrhoe (1,1 %) und Fatigue (1,1 %). Eine periphere Neuropathie des Grads 3/4 trat bei 0,5 % der Patienten im Cabazitaxel-Arm und 0,3 % der Patienten im Mitoxantron-Arm auf. Nicht durch eine Krankheitsprogression bedingte Todesfälle wurden bei 18 (5 %) der mit Cabazitaxel und 3 (unter 1 %) der mit Mitoxantron behandelten Patienten innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis des Prüfmedikaments berichtet. Die häufigsten tödlichen Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Cabazitaxel behandelt wurden, waren Infektionen ($n = 5$) und Nierenversagen ($n = 4$). Ein Todesfall war durch Exsikkose und eine Störung des Elektrolythaushalts aufgrund von Durchfall bedingt.

Unsere Fallberichte lassen sich aufgrund völlig unterschiedlicher Verläufe für die Wertigkeit der Cabazitaxel-Therapie nicht mit den Daten der TROPIC-Studie vergleichen. In 2 von 3 Fällen zeigte sich bei unseren Patienten unter Cabazitaxel jedoch eine klinische Befundbesserung über den Therapiezeitraum von 4–5 Monaten. Alternativ sind, aus unserer Sicht, bei Verläufen von kastrations- und Docetaxel-resistenten Prostatakarzinomen neben der Secondline-Chemotherapie mit Cabazitaxel natürlich auch die sog. Superantiandrogene, Arbiraterone und MDV3100, den Patienten als Therapieoption anzubieten. Valide Vergleichsdaten Superantiandrogene versus Secondline-Chemotherapie gibt es bisher allerdings keine.

Literatur:

1. Mita AC, Denis LJ, Rowinsky EK, et al. Phase I and pharmacokinetic study of XRP6258 (RPR 116258A), a novel taxane, administered as a 1-hour infusion every 3 weeks in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 723–730.
2. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: A randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147–54.

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)