

Journal für

Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Der Stellenwert der Chemotherapie
für den Prostatakarzinom-Patienten
– Paradigmenwechsel durch die
CHAARTED-Ergebnisse?**

Remzi M, Plank C

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2014; 21 (Sonderheft

7) (Ausgabe für Österreich), 8-9

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Der Stellenwert der Chemotherapie für den Prostatakarzinom-Patienten – Paradigmenwechsel durch die CHAARTED-Ergebnisse?

M. Remzi, C. Plank

■ Einleitung

In den vergangenen 4 Jahren sind 5 neue Substanzen für die Therapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) zugelassen worden: die beiden Taxane Docetaxel (Doce) und Cabazitaxel (Cabz), der Hemmer des Cytochroms P450 17A1 (CYP17A1), Abirateron + Prednisolon (AA) und das gegen den Androgenrezeptor gerichtete Enzalutamid (Enza).

Bei dieser Vielzahl an verfügbaren Substanzen wird die Erstellung eines Therapieplanes von Beginn an für den bestmöglichen Behandlungserfolg jedes einzelnen Patienten immer schwieriger. Der Stellenwert der Chemotherapie (Docetaxel-Cabazitaxel) als wichtiger Baustein ist weiterhin von außerordentlicher Wichtigkeit.

Neuere Daten belegen den dualen Wirkungsmechanismus der Taxane: einerseits Stabilisierung der Mikrotubuli, wodurch die Zellteilung unterbrochen wird, andererseits durch Verhinderung des Transports des AR in den Zellkern auch eine direkte Wirkung auf den Androgenrezeptor [1].

■ Docetaxel

Das Ergebnis der Zulassungsstudie (TAX 327) zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil für Docetaxel bei symptomatischen mCRPC-Patienten mit Viszeralmetastasen. Docetaxel gilt bei dieser Patientengruppe seitdem als „standard of care“ für die Erstlinientherapie [2].

Die finnische Arbeitsgruppe unter Pirkko-Liisa Kellokumpu-Lehtinen publizierte 2013 in *Lancet Oncology* eine modifizierte Applikationsform mittels 2-wöchentlicher Gabe mit 50 mg/m² Docetaxel verglichen mit der „klassischen“ 2-wöchentlichen Gabe und berichtete eine bessere Verträglichkeit bei Verlängerung des „time to treatment fai-

lure“ (TTF; primärer Endpunkt) auf 5,6 Monate vs. 4,9 Monate. Hämatologische Nebenwirkungen wurden im 2-wöchentlichen Arm in geringerem Ausmaß berichtet (Neutropenie 53 % vs. 36 %), febrile Neutropenie 14 % vs. 4 %) [3].

Seit der Publikation von Oudard et al. [4] gilt eine Docetaxel-Rechallenge nur für spezielle Patienten als sinnvoll. Diese Therapieform erhöht das Auftreten der Gd ≥ 3 sen. Neuropathie, Nagelveränderungen sowie Asthenie und Fatigue und verlängert das Gesamtüberleben nicht.

■ Cabazitaxel

Das neue semi-synthetische Taxan Cabazitaxel wurde mit der Intention entwickelt, über ein verbessertes Taxan zu verfügen. Das Molekül durchbricht die durch Docetaxel induzierte Resistenz und überwindet die Blut-Hirn-Schranke. Aufgrund der Resultate der TROPIC-Studie wurde Cabazitaxel + Prednisolon (P) als Zweitlinientherapie nach Docetaxelversagen zugelassen. Nebenwirkungen wie periphere Neuropathien und Alopezie treten sehr selten auf. Die GCS-F-Gabe wird bei Patienten mit entsprechender Vorgeschichte als Primärprophylaxe angeraten [5].

Ein rezent am ESMO 2014 in Madrid vorgestelltes Poster demonstrierte einen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben für den Einsatz von Cabazitaxel + P unabhängig der Anzahl der ungünstigen prognostischen Faktoren im Vergleich zu Mitoxantron + P [6].

■ Sequenz

Um für den einzelnen Patienten den bestmöglichen Therapieerfolg zu generieren, stellt sich die Frage nach der optimalen Sequenz.

Anhaltspunkte mit geringer Evidenz, die für einen Beginn mit einer Doce-

taxeltherapie in der Erstlinie sprechen, sind kurzes Ansprechen auf primäre Androgenentzugstherapie (≤ 16 Monate), kurze PSA-Verdopplungszeit, das Vorliegen von Viszeralmetastasen sowie ein hoher Gleason-Score (> 7) [7–9].

In der TROPIC-Studie konnte für Patienten mit Progress auf oder unter Docetaxel mit Cabazitaxel ein Überlebensvorteil unabhängig von der Ansprechdauer einer vorhergehenden ADT bewiesen werden.

Oudard et al. zeigten, dass in einer retrospektiven Analyse von 275 Patienten mit mehreren Risikofaktoren die Sequenz Doce-Cabz gefolgt von AA/Enz der Abfolge Doce-Cabz alleine oder der Folge von Doce-AA/Enz-Cabz im Hinblick auf das Gesamtüberleben überlegen war. Auch hier waren ein kurzes Ansprechen auf die ADT (≤ 1 Jahr), das Vorhandensein von Viszeralmetastasen und die Gabe von lediglich 2 aktiven Substanzen mit einem schlechteren Überlebensergebnis assoziiert [10].

Zur Erklärung der Entstehung der Kastrationsresistenz existieren 2 führende Modelle: Adaption und Selektion (klonale Proliferation), wobei anzumerken ist, dass bei den meisten Patienten beide Theorien nebeneinander existieren: Das ADT-Ansprechen einiger Metastasen scheint mit dem radiologischen/klinischen Progress anderer Metastasen assoziiert zu sein [11].

■ Kreuzresistenz

Ergebnisse aus kleinen retrospektiven Studien [12–14] zeigten geringe Ansprechraten von Enza nach AA oder AA nach Enza. Dies waren Hinweise auf das Vorliegen von Kreuzresistenzen. Der Nachweis der AR-V7-Splice-Variante ist vergesellschaftet mit einer Resistenz sowohl für AA als auch Enz und führt zu geringeren Ansprechraten [14].

In einem kanadischen Register wurden 115 Patienten mit der Therapieabfolge AA-Enz evaluiert. 47 Patienten waren Docetaxel-naiv. Ergebnis: PSA-Ansprechen (22 % vs. 26 %; $p = 0,8$), med. Zeit bis zur radiologischen/klinischen Progression (4,6 Monate vs. 6,6 Monate; $p = 0,6$) und med. Gesamtüberleben (10,6 Monate vs. 8,6 Monate; $p = 0,2$) zeigten keinerlei signifikanten Unterschied zwischen Docetaxel-vortherapierten und -naiven Patienten. Die Antitumor-Aktivität von Enz nach AA war mit der bei Docetaxel-vortherapierten und -naiven Patienten vergleichbar. Das legt die Vermutung nahe, dass Docetaxel keine Kreuzresistenz zu AA/Enz aufweist [16].

■ Neuer Therapiestandard bei Patienten mit metastasiertem hormonsensiblen Prostatakarzinom? – Ergebnisse der CHARTED-Studie!

Die am diesjährigen ASCO vorgestellten Daten einer großangelegten Phase-III-Studie führen mit großer Wahrscheinlichkeit zu einem Paradigmenwechsel: Der frühe Einsatz von Docetaxel beim hormonsensiblen metastasierten Prostatakarzinom mit hoher Tumorlast führt zu einem deutlich verlängerten Überleben.

Prof. Christopher Sweeney, Boston, präsentierte die Resultate der CHARTED-Studie in der Plenarsitzung des ASCO 2014 [17]. In dieser von der ECOG durchgeführten Phase-III-Studie wurden Patienten mit erstmalig aufgetretenem, metastasiertem Prostatakarzinom inkludiert. Die Behandlung bestand entweder in dem bisherigen Therapiestandard – der Androgenblockade – oder in der Androgenblockade + Chemotherapie mit Docetaxel (für die Dauer von 6 Therapiezyklen). Die Dosierung der Chemotherapie betrug 75 mg/m^2 alle 3 Wochen und wurde innerhalb von 4 Monaten nach Beginn der Androgenblockade eingeleitet.

Im Zeitraum von Juli 2006 bis November 2012 konnten 790 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Als primärer Studienendpunkt wurde das Gesamtüberleben definiert, die sekundären Endpunkte inkludierten die Zeit bis zur

Krankheitsprogression sowie die Zeit bis zum symptomatischen Progress.

Eindeutiges Studienergebnis hinsichtlich des Gesamtüberlebens

Das mediane Gesamtüberleben betrug im Behandlungsarm Androgenblockade + Docetaxel 57,6 Monate verglichen mit median 44,0 Monaten im Studienarm der alleinigen Androgenblockade (HR = 0,61 [0,47–0,80]; $p = 0,0003$).

In seinen Ausführungen weist Prof. Sweeney darauf hin, dass ein Überlebensvorteil insbesondere bei Patienten mit „High-volume“-Tumoren beobachtet wurde. Diese waren *per definitionem* durch das Vorhandensein von ≥ 4 ossären Läsionen, ossären Metastasen außerhalb des Achsenskeletts bzw. von viszeralen Metastasen gekennzeichnet. Bei diesen Patienten betrug das mediane Überleben 49,2 Monate bei Behandlung mit Androgenblockade + Docetaxel gegenüber median 32,2 Monaten unter alleiniger Androgenblockade (HR 0,60 [0,45–0,81]; $p = 0,0006$).

Dieser Überlebensvorteil im Ausmaß von 17 Monaten bei Patienten mit hoher Tumorlast wurde auch in der an den Vortrag anschließenden Diskussion durch Prof. Morris vom Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York als signifikanter Fortschritt hervorgehoben. Die Ergebnisse für Patienten mit geringer Tumorlast waren nicht so eindrucksvoll, sodass hier der Effekt der frühen Docetaxel-Chemotherapie nicht so klar ist. Die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression war ebenfalls im Studienarm mit Chemotherapie signifikant verlängert (32,7 Monate vs. 19,8 Monate; $p < 0,0001$).

In Übereinstimmung mit früheren Studien war Docetaxel mit einer geringen Rate an schwerwiegenden Toxizitäten assoziiert: Eine febrile Neutropenie wurde bei 6 % der Patienten beobachtet, bei 2 % der Patienten wurde eine höhergradige Neuropathie dokumentiert.

Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der CHARTED-Studie lassen den Schluss zu, dass die Gabe von Docetaxel in einem frühen Setting einen signifikanten Vorteil für Patienten mit hormonsensiblen metastasiertem

Prostatakarzinom und hoher Tumorlast einen Vorteil bringt.

Literatur:

- van Soest RJ, van Royen ME, de Morré ES, et al. Cross-resistance between taxanes and new hormonal agents abiraterone and enzalutamide may affect drug sequence choices in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3821–30.
- Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al.; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502–12.
- Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, Joensuu T, et al.; PROSTY study group. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 117–24.
- Oudard S, Kramer G, Caffo O, et al. Docetaxel rechallenge in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2014 [Epub ahead of print].
- de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al.; TROPIC Investigators. 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.
- Chi KN, de Bono JS, Bahl A, et al. Analysis of overall survival for patients with different prognostic risk factors treated with cabazitaxel and prednisone after docetaxel in the TROPIC trial. *Ann Oncol* 2014; 25 (Suppl 4): iv255–iv279.
- Loriot Y, Massard C, Albiges L, et al. Personalizing treatment in patients with castrate-resistant prostate cancer: A study of predictive factors for secondary endocrine therapies activity. *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl 5): Abstr. 213.
- Azria D, Massard C, Tosi D, et al. An ambispective observational study in the safety and efficacy of abiraterone acetate in the French temporary authorizations for use (ATU): Predictive parameters of response. *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl 5): Abstr. 149.
- Hamberg P, Verhagen PC, de Wit R. When to start cytotoxic therapy in asymptomatic patients with hormone refractory prostate cancer? *Eur J Cancer* 2008; 44: 1193–7.
- Oudard S, Angelergues A, Gonzalez Maeso I, et al. Prognostic factors for survival and sequencing of life-extending therapies in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts) in post-docetaxel setting. *Ann Oncol* 2014; 25 (Suppl 4): iv255–iv279.
- Tombal B. What is the pathophysiology of a hormone-resistant prostate tumour? *Eur J Cancer* 2011; 47 (Suppl 3): S179–S188.
- Schrader AJ, Boegemann M, Ohlmann CH, et al. Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients progressing after docetaxel and abiraterone. *Eur Urol* 2014; 65: 30–6.
- Noonan KL, North S, Bittling RL, et al. Clinical activity of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after enzalutamide. *Ann Oncol* 2013; 24: 1802–7.
- Loriot Y, Bianchini D, Ileana E, et al. Antitumour activity of abiraterone acetate against metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and enzalutamide (MDV3100). *Ann Oncol* 2013; 24: 1807–12.
- Antonarakis ES, Lu C, Wang H, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 1028–38.
- Azad AA, Eigel BJ, Murray N, et al. Efficacy of enzalutamide (enza) following abiraterone acetate (abi) in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts). *Ann Oncol* 2014; 25 (suppl 4): iv272–iv273.
- Sweeney C, Chen Y-H, Anthony M, et al. Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 5s (Suppl); abstr. LBA21.

Korrespondenzadresse:

Priv. Doz. Dr. Mesut Remzi
Abteilung für Urologie
LKH Korneuburg
A-2100 Korneuburg, Wiener Ring 3–5
E-Mail: mremzi@gmx.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

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](#)