

Journal für

Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

UROcyclicum Aktuell

Remzi M

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2015; 22 (Sonderheft

3) (Ausgabe für Österreich), 2-4

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

CHAARTED: ChemoHormonal Therapy versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer

M. Remzi

■ Hintergrund

Seit Langem gilt beim metastasierten Prostatakarzinom (mPCa) im hormonsensiblen Stadium die Androgendeprivation (ADT; medikamentös oder chirurgisch) als Standard [1]. Eine Metaanalyse mit 8275 Männern aus 27 randomisierten Studien, die die kombinierte Androgenblockade mit der alleinigen Androgenblockade (medikamentös oder chirurgisch) untersuchten, ergab ein medianes Gesamtüberleben dieser Patienten von ca. 30 Monaten [2]. Bisher spielte die Tumorlast durch die Metastasierung für die weitere Entscheidung keine Rolle. Bei einem Progress zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom gab es bis vor Kurzem nur die Chemotherapie mit Docetaxel, die einen Überlebensvorteil für die Patienten in diesem Stadium zeigte [3, 4]. In den letzten 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), Abiraterone + Prednisolon (AA) sowie das gegen den Androgenrezeptor gerichtete Enzalutamid (Enza).

In der SWOG-9916-Studie wurde Docetaxel + Estramustin versus Mitoxantron + Prednisolon gegeben. Die Dosierung von Docetaxel lag bei 60 mg/m² alle 3 Wochen + 5 Tage orales Estramustin. Eine Dosisescalation auf 70 mg/m² wurde durchgeführt, wenn es im ersten Zyklus zu keinen Grad-3- oder -4-Komplikationen gekommen ist. In der TAX327-Studie wurde Docetaxel entweder wöchentlich (30 mg/m²) oder alle 3 Wochen (75 mg/m²) gegen Mitoxantron + Prednisolon verglichen. 5 mg Prednison 2x täglich wurde kontinuierlich während der Studie verwendet. In beiden Studien war der 3-wöchentliche Arm in Bezug auf serologischen Respons (SWOG 27 % vs. 50 %; p < 0,001; TAX327 32 % vs. 45 %; p < 0,001) und Gesamtüberleben (16 vs. 18 Monate; p = 0,008; 16,5 vs. 18,9 Monate; p = 0,009) effektiver.

Es ist aber auch bekannt, dass Patienten mit einer hohen Tumorlast früher in die PSA-Progression (ca. 10 Monate) und in die klinische Progression (ca. 14 Monate) kommen und eine schlechtere Prognose im Gesamtüberleben (24 Monate) haben als jene mit einer geringeren Tumorlast (PSA-Progression ca. 22 Monate, klinische Progression > 36 Monate) [5, 6].

Die theoretischen Überlegungen für eine frühe kombinierte Chemo-Hormontherapie beim mPCa im hormonsensiblen Stadium sind folgende:

- Pro: (1) Eine frühzeitige Attacke gegen *de novo* Testosteron-unabhängige Klone führt zu einer längeren Remission und (2) einige Patienten sind bei einer Progression in einem zu schlechten Allgemeinzustand für eine Chemotherapie.
- Kontra: (1) Einige Patienten sind in Langzeitremission und brauchen vielleicht nie eine Chemotherapie und (2) die

Antiandrogentherapie hemmt den Zellzyklus und senkt die Chemosensitivität.

Eine solche Fragestellung lässt sich nur mit einer prospektiv randomisierten Phase-III-Studie beantworten. Wichtig sind hierbei aber sicherlich nicht nur das Gesamtüberleben, sondern auch die Lebensqualität und die Nebenwirkungsraten.

■ Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektiv randomisierte Studie der ECOG (ECOG-E3805, NCT00309985). Die Randomisierung erfolgte in 2 Arme [7]:

- Arm A: Androgendeprivation* (ADT) plus Docetaxel 75 mg/m² am Tag 1 alle 3 Wochen für maximal 6 Zyklen. Prämedikation (Dexamethason 8 mg, 12, 3 und 1 Stunde vor Docetaxelgabe) zur Prophylaxe von akuten anaphylaktoiden Reaktionen und zur Minimierung von Flüssigkeitsretentionsproblemen.
- Arm B: Androgendeprivation* allein.

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. Weitere sekundäre Endpunkte waren PSA-Abfall unter 0,2 ng/ml nach 6 und 12 Monaten, Nebenwirkungen, Verträglichkeit und Lebensqualität bis 12 Monate nach Randomisierung. Eine Zwischenanalyse mit unten angegebenen Ergebnissen wurde am ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2014 präsentiert.

Tabelle 1 zeigt die Stratifizierung innerhalb der CHAARTED-Studie.

■ Studienergebnisse

Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 2 aufgeführt. Der Nachsorgezeitraum liegt bei 29 Monaten. Die Kombination aus ADT + Chemotherapie verlängerte das mediane Gesamtüberleben um 14 Monate (57,6 vs. 44 Monate; HR = 0,61 [0,47–0,80]; p = 0,0003). Im Arm der Kombinationstherapie starben 101 Patienten, im Arm der alleinigen ADT 112. In beiden Armen war die Todesursache das Prostatakarzinom in ca. 84 %, andere Erkrankungen waren nur in ca. 8 % der Fälle die Ursache, während die Todesursache nur in 8 % unbekannt war. Die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression war ebenfalls im Studienarm mit Chemotherapie signifikant

* Androgendeprivation: Kombinierte Androgenblockade oder Monotherapie (chirurgisch oder chemisch). Diese kann bis zu 120 Tage vor der Randomisierung begonnen worden sein.

verlängert (32,7 vs. 19,8 Monate; $p < 0,0001$). Weitere Ergebnisse finden sich in Tabelle 3.

Im Kombinationsarm erhielten 87,5 % ($n = 308$) der Patienten alle 6 vorgesehenen Zyklen Chemotherapie. Nur 1, 2, 3, 4 und 5 Zyklen erhielten jeweils 3,1 %, 2 %, 1,7 %, 2,3 % und 3,4 % der Patienten. Die volle Docetaxel-Dosis konnte in 75 % gegeben werden.

Eine Subgruppenanalyse ergab folgende wichtige Ergebnisse: Der Vorteil der Kombinationstherapie war in der Gruppe mit hoher Tumorlast gegeben. Hier lag der Überlebensvorteil bei 17 Monaten (ADT + Docetaxel 49,2 vs. ADT allein 32,2 Monate, HR = 0,60 [0,45–0,81]; $p = 0,0012$). In der Subgruppe mit niedriger Tumorlast ist das mediane Überleben noch nicht erreicht. Eine hohe Tumorlast wurde als viszerale Metastasierung (extranodal) und/oder Knochenmetastasen (≥ 4 , davon muss eine außerhalb des Achsenskeletts [Wirbelsäule/Becken] sein) definiert.

Die Verträglichkeit im Kombinationsarm war gut. Grad-3- und -4-Nebenwirkungen waren in 16 % und 12 % zu finden. Eine Grad-5-Nebenwirkung (Todesfall) fand sich nur bei einem Patienten. Eine febrile Neutropenie wurde bei 6 % der Patienten beobachtet und nur bei 2 % eine höhergradige Neuropathie dokumentiert. Daten zur Lebensqualität liegen noch nicht vor.

■ Diskussion/Stellungnahmen

Aufgrund dieser „starken“ Ergebnisse mit Überlebensvorteilen von mehr als einem Jahr führte die CHARTED-Analyse zu einer breiten Diskussion [7]. Feststellen muss man, dass die Arbeit bisher noch nicht „peer-reviewed“ publiziert ist und daher noch nicht alle Daten vorhanden sind, die eine vollständige Interpretation erlauben.

Warum sollte Docetaxel beim hormonsensiblen metastasierten Prostatakarzinom wirken? Neuere Daten belegen den dualen Wirkungsmechanismus der Taxane: einerseits durch eine Stabilisierung der Mikrotubuli, wodurch die Zellteilung unterbrochen wird, und andererseits durch Verhinderung des Transportes des AR in den Zellkern als eine direkte Wirkung auf den Androgen-Rezeptor [8]. Ein weiterer theoretischer Vorteil für Docetaxel beruht eventuell darauf, dass die anti-apoptotischen Fähigkeiten von BCL-2, die in der Entstehung von androgeninsensitiven Klonen eine Rolle spielen, außer Kraft gesetzt werden können [9].

Einen Paradigmenwechsel wird es wohl schon heute in der kleinen Gruppe von Patienten geben, die mit einem primär metastasierten Prostatakarzinom und

Tabelle 1: Stratifizierung innerhalb der CHARTED-Studie.

Tumorstadium ¹	Hoch Niedrig
Alter (Jahre)	> 70 < 70
ECOG Performance Status	0–1 2
Kombinierte Androgenblockade > 30 Tage	Ja Nein
Stattgehabte adjuvante Hormonblockade	< 12 Monate > 12 Monate
FDA-zugelassene Medikation zur Prävention von Knochenmetastasen assoziierten Komplikationen	Ja Nein

¹ Hohes Tumorstadium: Viszerale Metastasen (extranodal) und/oder Knochenmetastasen (≥ 4 , davon muss eine außerhalb des Achsenskeletts [Wirbelsäule/Becken]) sein.

hoher Tumorlast diagnostiziert werden. In dieser Gruppe lag der Überlebensvorteil in der CHARTED-Studie bei 17 Monaten. In dieser Gruppe kann man wohl heute auch schon eine frühe Chemotherapie empfehlen. Wichtig ist, wie auch in einer Stellungnahme vom deutschen Arbeitskreis Onkologie (AKO) und vom deutschen Arbeitskreis Uroonkologie (AUO) der deutschen Krebsgesellschaft (DKG) festgestellt, der „off-label use“ in dieser Indikation [10].

Warum fand die französische Studie (GETUG-15) [11] nicht dieselben Ergebnisse? Auch die GETUG-15-Studie war eine randomisierte Studie zwischen ADT allein ($n = 193$) vs. ei-

Tabelle 2: Patientencharakteristika.

	ADT allein (n = 393)	ADT + Chemo (n = 397)
Alter median (Range) [Jahre]	64 (33–88)	63 (39–91)
PSA median (Range) [ng/ml]	56 (0,4–8540)	51 (0,1–8056)
ECOG [Anzahl Männer]		
– 0	276 (69,7 %)	272 (69,6 %)
– 1	44 (11,3 %)*	114 (29,2 %)*
– 2	9	5
Gleason-Score		
– ≤ 6	21 (5,9 %)	21 (6,1 %)
– 7	96 (26,9 %)	82 (23,9 %)
– 8–10	240 (67,2 %)*	240 (70,0 %)*
Tumorlast [#]		
– Niedrig	134 (33,8 %)	142 (36,1 %)
– Hoch	263 (66,2 %)	251 (63,9 %)
Vorherige Therapien		
– Keine	289 (72,8 %)	286 (73 %)
– Primäre Radiatio	27 (6,8 %)	33 (8,4 %)
– Primäre Operation	81 (20,4 %)	73 (18,6 %)*
– Adjuvante ADT	21 (5,3 %)	15 (3,8 %)
Mediane Zeit vom Start der ADT zur Randomisierung (Range) [Monate]	1,1 (0–3,9)	1,2 (0–3,9)
Patienten ohne ADT vor Randomisierung (%)	46 (12 %)	45 (11 %)

* Ergibt nicht immer 100 %, da vereinzelt Daten unbekannt waren.
Wie in der Studie definiert.

Tabelle 3: Studienergebnisse.

	ADT allein (n = 393)	ADT + Chemo (n = 397)	p	HR (95%-CI)
Gesamtüberleben [Monate]	44	57,6	0,0003	0,61 (0,47–0,80)
Anzahl Tote	112	101		
PSA < 0,2 nach 6 Monaten	14 %	27,5 %	< 0,0001	
PSA < 0,2 nach 12 Monaten	11,7 %	22,7 %	< 0,0001	
Mediane Zeit bis zur Progression cPCa* [Monate]	14,7	20,7	< 0,0001	0,56 (0,44–0,70)
Anzahl der Patienten bis zur Progression cPCa*	145	174		
Mediane Zeit bis zur klinischen# Progression [Monate]	19,8	32,7	< 0,0001	0,49 (0,37–0,65)
Anzahl der Patienten bis zur klinischen# Progression	133	93		
Weiterführende Therapien:				
– Chemotherapie:				
○ Docetaxel	129	49		
○ Cabazitaxel	29	43		
○ Mitoxantron und/oder Platin	23	22		
– Hormontherapie:				
○ AA/Enza	79	92		
○ Antiandrogene/Ketoconazol	99	87		
– Immuntherapie:				
○ Sipuleucel T	18	20		
– Radiotherapie				
	67	54		

* Hier handelt es sich um eine biochemische und/oder symptomatische und/oder radiographische Progression.

Hier handelt es sich um eine symptomatische und/oder radiographische Progression.

ner Kombination aus Docetaxel (75 mg/m² bis zu 9 Zyklen). In dieser Studie konnte lediglich ein Vorteil für das progressionsfreie Überleben, aber nicht für das Gesamtüberleben gefunden werden. Die wohl wichtigsten Unterschiede der GETUG-15 (n = 385) und CHAARTED-Studien (n = 790) sind folgende: In GETUG-15 waren nur 22 % High-risk-Patienten, während dieser Anteil in der CHAARTED-Analyse bei 66 % lag. 62 % der Patienten in der ADT-allein-Gruppe in GETUG-15 erhielten im weiteren Verlauf Docetaxel, während dies bei CHAARTED nur bei 33 % der Fall war. Der mediane PSA-Wert bei Randomisierung war bei GETUG-15 mit ca. 26 ng/ml nur halb so hoch wie bei der CHAARTED-Analyse. Insgesamt wiesen die Patienten in der französischen Studie ein geringeres Risiko und eine geringe Ausgangstumorlast auf. Dies und die bisher bekannten Überlebenskurven bei den Patienten mit geringer Tumorlast in der CHAARTED-Studie zeigen aber auch, dass eine frühe Chemotherapie mit Docetaxel im hormonsensiblen Stadium bei Patienten ohne hohes Risiko oder hohe Tumorlast wohl keinen Überlebensvorteil zeigt.

Fazit für die Praxis

Es ist nicht anzunehmen, dass die Vollpublikation wesentliche Änderungen zu dem oben Genannten bringen wird, daher muss man davon ausgehen, dass die Chemotherapie mit Docetaxel bei Männern mit primär metastasiertem Prostatakarzinom und hoher Tumorlast, die fit für eine Chemotherapie sind, in Kombination mit der Chemotherapie schon im hormonsensiblen Stadium gegeben wird. Der Begriff hohe Tumorlast beinhaltet derzeit ≥ 4 Knochenmetastasen, wobei eine außerhalb des Achsenskeletts ist, und/oder viszerale Metastasen.

Literatur:

1. Interdisziplinäre Leitlinien der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. <http://www.awmf.org>
2. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355: 1491–8.
3. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502–12.
4. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1513–20.
5. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer [see comments]. *N Engl J Med* 1998; 339: 1036–42.
6. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1989; 321: 419–24. Erratum in: *N Engl J Med* 1989; 321: 1420.
7. Sweeney C, Chen YH, Carducci MA, et al. Impact on overall survival (OS) with chemotherapy 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 LBA2).
8. van Soest RJ, van Royen ME, de Morree 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.
9. Bruckheimer EM, Kyprianou N. Bcl-2 antagonizes the combined apoptotic effect of transforming growth factor-beta and dihydrotestosterone in prostate cancer cells. *Prostate* 2002; 53: 133–42.
10. Gemeinsame Stellungnahme des Arbeitskreis Onkologie (AKO) und der Arbeitsgemeinschaft urologische Onkologie (AUO) zum Einsatz einer Docetaxel-basierten Chemo-Hormontherapie beim hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinom. http://www.klinikum-braunschweig.de/fileadmin/urologie/Publikation/Stellungnahme_Chaarted.pdf [gesehen: Jänner 2015].
11. Gravis G, Fizazi K, Joley F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2013; 14: 149–58.

Korrespondenzadresse:

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



Partner der Urologen

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](#)