

Journal für

Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Update zur Anwendung von Docetaxel
beim Prostatakarzinom**

Schmeller N

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2003; 10 (Sonderheft

6) (Ausgabe für Österreich), 20-21

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

UPDATE ZUR ANWENDUNG VON DOCETAXEL BEIM PROSTATAKARZINOM

ZUSAMMENFASSUNG

Bis vor einigen Jahren war die Chemotherapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms wenig erfolversprechend. Dann wurde mit Mitoxantron eine Einzelsubstanz für die Therapie zugelassen, weil im randomisierten Vergleich eine (geringe) Aktivität nachgewiesen werden konnte. In den letzten Jahren hat sich Docetaxel als derzeit wirksamste Substanz für das Prostatakarzinom durchgesetzt. Die endgültige Analyse der Zulassungsstudien steht jedoch noch aus. Oudard hat im letzten Jahr eine randomisierte Phase II-Studie vorgelegt, bei der Docetaxel in Kombination mit Estramustinphosphat und Prednison in der 3-wöchentlichen oder in der wöchentlichen Dosierung mit der Standardtherapie mit Mitoxantron und Prednison verglichen wurde. Die Analyse zeigte eine hochsignifikant bessere Wirkung der beiden Docetaxel-Arme in bezug auf den Schmerzindex, den Allgemeinzustand, die PSA-Reduktion, die mittlere Zeit zur PSA-Progression und auch beim Gesamtüberleben. Bezüglich der hämatologischen Toxizität ist die wöchentliche Dosierung von Docetaxel vorteilhaft (keine Grad 3- oder 4-Neutropenie). Auch nach Cross-over war die Docetaxel-Therapie im Vergleich der Sekundärtherapie überlegen. Die Ergebnisse der beiden großen Phase III-Studien werden dringend erwartet.

Weitere interessante Therapieansätze wurden vorgestellt von Beer (Oregon, USA), der die Kombination von Calcitriol und Docetaxel untersuchte, sowie die Kombination des Angiogenesehemmers Thalidomid mit Docetaxel, die von Figg (National Cancer Institute, USA) vorgestellt wurde.

EINLEITUNG

Trotz Früherkennung des Prostatakarzinoms ist die Therapie der Patienten im fortgeschrittenen Stadium immer noch ein Problem. Nach Versagen der Androgenablation liegt das mittlere Überleben eines Patienten mit hormonresistentem

Prostatakarzinom bei etwas weniger als 1 Jahr. Die herkömmlichen Zytostatika, eingeschlossen das Estramustinphosphat, das eine Kombination einer Östrogen-therapie mit einer zytostatischen Therapie darstellt, weisen in der Monotherapie Ansprechraten zwischen 5 und 15 % auf. In den letzten Jahren ist allerdings Docetaxel als aktive Substanz bei hormonresistentem Prostatakarzinom interessant geworden.

NEUESTE DATEN ZUR WIRKSAMKEIT VON DOCETAXEL

Zahlreiche Phase II-Studien haben nachgewiesen, daß Docetaxel als Einzelsubstanz eine (PSA-) Remissionsrate von etwa 50 % und in Kombination mit Estramustinphosphat bis zu 80 % hat. Oudard [1] hat eine randomisierte Phase II-Studie vorgelegt, in der Docetaxel mit Estramustin und Prednison in 2 verschiedenen Dosierungen mit Mitoxantron und Prednison verglichen wurde. Er verwendete Docetaxel in 70 mg/m² alle 3 Wochen, sowie Estramustinphosphat 280 mg oral 3 x tgl. an Tag 1–5 und 8–12. Die zweite Dosierung liegt bei 35 mg Docetaxel/m² Körperoberfläche an Tag 2 und Tag 9. Dieser Zyklus dauert ebenfalls 21 Tage und enthält ebenso Estramustinphosphat wie im ersten Arm. Beide Arme enthalten 10 mg Prednison täglich. Je 44 Patienten wurden hier untersucht.

Im Vergleichsarm mit Mitoxantron 12 mg/m² Körperoberfläche alle 3 Wochen in Kombination mit 10 mg Prednison tgl. waren 42 Patienten eingeschlossen. Das mediane Alter lag bei 68–70 Jahren und der PSA-Wert zu Studienbeginn im Mittel bei 70 ng/ml. Zwei Drittel der Patienten erhielten Schmerzmittel, etwa 90 % hatten Knochenmetastasen und etwa ein Drittel Lymphknotenmetastasen. Im Mittel wurden 5 Zyklen/Patient verabreicht und danach zeigten sich hochsignifikante Unterschiede beim Schmerzindex, der sich aus Schmerzkontrolle und Analgetikaeinnahme berechnet und der bei Docetaxel um 60–90 % zurückging, bei Mitoxantron nur um 40 %. Auch der Allgemeinzustand verbesserte sich bei Docetaxel

zwischen 60 und 90 %, bei Mitoxantron nur in 35 % der Fälle. Der PSA-Wert ging um mehr als 50 % zurück bei 67 bzw. 63 % der Docetaxel-Patienten und bei 18 % in der Mitoxantron-Gruppe. Ebenso verbesserte sich die mediane Zeit bis zur PSA-Progression auf 8,8 bzw. 9,3 Monate im Vergleich zu 1,7 Monaten bei Mitoxantron.

Die mittlere gesamte Überlebenszeit lag in der Mitoxantron-Gruppe bei etwa 12 Monaten, in den beiden Docetaxel-Gruppen bei etwa 18 Monaten. Bezüglich der Nebenwirkungen war die wöchentliche Docetaxelgabe besonders vorteilhaft. Hier traten keine Grad 3- oder 4-Neutropenien und kein neutropenisches Fieber auf, in der 3-wöchentlichen Docetaxeldosierung Neutropenie bei 37 %, in der Mitoxantron-Gruppe bei 48 %. Hochgradige Thrombozytopenie war in allen Gruppen selten. 7 % der Patienten mit Docetaxel/Estramustinphosphat erlitten eine Thrombose, so daß von verschiedenen Autoren vorgeschlagen wird, bei dieser Therapie eine begleitende Antikoagulation durchzuführen. Auch in der Second-Line-Chemotherapie (nach Cross-over von Mitoxantron zu Docetaxel) kam es immer noch zu einer PSA-Reduktion um mehr als 50 % bei 40 % der Fälle.

Aufgrund dieser vielversprechenden Ergebnisse werden die beiden großen Phase III-Studien, die TAX327 und SWOG9916 dringend erwartet. In diesen Studien wurden zusammen 1.424 Patienten eingeschlossen, so daß hier in den nächsten Monaten valide Ergebnisse zur Verfügung stehen werden.

Neue Ansätze berichtet auch Beer aus Oregon, USA, der einen Summationseffekt von Calcitriol und Docetaxel zeigen konnte [2]. Calcitriol kann in hoher Dosierung auf den Vitamin D-Rezeptor einwirken und die Genexpression im Kalziummetabolismus und die Expression von Wachstumsfaktoren beeinflussen. In der Zellkultur führt Calcitriol zu einer dosisabhängigen Wachstumssuppression von Prostatakarzinomzelllinien. Durch Kombination mit Docetaxel läßt sich ein Summationseffekt erreichen. Beer hat 37 Patienten mit dieser Kombination therapiert und sah bei 81 % ein hochgradiges PSA-Ansprechen und eine mittlere Über-

lebenszeit von 19,5 Monaten. Somit kann unter Umständen durch Zugabe dieser nicht toxischen Substanz der Effekt von Docetaxel gesteigert werden.

Vielversprechende Ergebnisse können auch durch die Kombination von Angiogenesehemmern mit Docetaxel erwartet werden. Erste Ergebnisse berichtet Figg vom National Cancer Institute [3]. Es ist bekannt, daß die Kapillardichte von Tumoren mit der Metastasenbildung korreliert. Thalidomid wurde als potenter Angiogenesehemmer in ersten Phase II-Studien untersucht. Die hohe Dosierung von 1.200 mg/Tag ist allerdings aufgrund der starken Nebenwirkungen (Thalidomid wurde ursprünglich als Schlafmittel auf den Markt gebracht) nicht durchführbar. Daher wurden 200 mg/Tag untersucht. Neben Müdigkeit, Ödemen, Verstopfung, Übelkeit und Mundtrockenheit liegt die

hauptsächliche Nebenwirkung in der Entstehung einer peripheren Neuropathie, die in der Langzeitanwendung dosislimitierend ist. Randomisiert wurden 25 Patienten nur mit Docetaxel und 50 Patienten mit einer Kombination von Docetaxel und Thalidomid therapiert. Eine 50 %ige PSA-Reduktion zeigte sich bei 37 % der Docetaxel-Monotherapie (wöchentliche Dosierung) und bei 50 % der Kombinationstherapie. Im mittleren Überleben zeigte sich bei dieser kleinen Gruppe kein signifikanter Unterschied.

In der Zukunft werden neben der Strahlentherapie und der Chemotherapie bei der Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms sicher auch Angiogenesehemmer, die Immuntherapie (PSA-Vakzine) und natürlich auch die Bisphosphonate einen wichtigen Stellenwert haben.

Literatur:

1. Oudard S, Legrier ME, Boye K, Bras-Goncalves R, De Pinieux G, De Cremoux P, Poupon MF. Activity of docetaxel with or without estramustine phosphate versus mitoxantrone in androgen dependent and independent human prostate cancer xenografts. *J Urol* 2003; 169: 1729–34.
2. Beer TM, Eilers KM, Garzotto M, Egorin MJ, Lowe BA, Henner WD. Weekly high-dose calcitriol and docetaxel in metastatic androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 123–8.
3. Figg WD, Arlen P, Gulley J, Fernandez P, Noone M, Fedenko K, Hamilton M, Parker C, Kruger EA, Pluda J, Dahut WL. A randomized phase II trial of docetaxel (taxotere) plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *Semin Oncol* 2001; 28 (Suppl 15): 62–6.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Nikolaus Schmeller
Klinik für Urologie und Andrologie
Landeskliniken Salzburg
A-5020 Salzburg,
Müllner Hauptstraße 48
E-mail: N.Schmeller@lks.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](#)