

Literatur des Monats Februar 2013

Als Literatur des Monats Februar haben wir eine Multizenterstudie aus der aktuellen Ausgabe von Lancet Oncology ausgesucht.

Gravis et al., Lancet Oncol. 2013 Feb; 14(2):149-158)

Einleitung: Hintergrund der Untersuchungen war die Hypothese der Autoren, dass eine Ergänzung der Hormontherapie um eine frühe Docetaxel-basierte Chemotherapie im nicht-kastrationsresistenten, jedoch metastasierten Stadium möglicherweise zu einer Verbesserung der gesamten Behandlungsergebnisse führt.

Material und Methoden: Im Rahmen dieser randomisierten Phase-3-Studie wurden 192 Patienten mit einer adäquaten hämatologischen, Leber- und Nierenfunktion in 20 Zentren in Frankreich und Belgien behandelt. Alle Patienten erhielten eine Hormontherapie in Kombination mit 75mg/m² Docetaxel im 3-Wochen-Rhythmus oder eine alleinige Hormontherapie (Orchiektomie, LHRH-Antagonisten bzw. Kombination aus LHRH-Antagonisten und nicht-steroidalen Antiandrogenen). Die Aufteilung in die beiden Gruppen (Hormontherapie und Docetaxel vs. Hormontherapie) erfolgte in einer eins zu eins Randomisierung nach Risikogruppen; der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zum klinischen Progress sowie die Zeit bis zum PSA-Progress.

Ergebnisse: Nach einem medianen Follow-up von 50 Monaten (39 bis 63 Monate) lag das mediane Gesamtüberleben für Patienten aus der Gruppe Hormontherapie und Docetaxel bei 58.9 Monaten im Vergleich zu 54.2 Monaten bei Patienten mit alleiniger Hormontherapie (p=0.95). Das 3-Jahres-Gesamtüberleben für die identischen Gruppen war vergleichbar bei 64.2 und 62.9 Prozent. Auf Grund von toxischen Nebenwirkungen stoppten in der Gruppe Hormontherapie und Docetaxel 21 Prozent (39 Patienten) die Behandlung. Insgesamt traten in dieser Gruppe 72 ernsthafte Ereignisse auf, die überwiegend auf eine Neutropenie zurückzuführen waren. Darüber hinaus traten in dieser Gruppe vier therapiebedingte Todesfälle auf. Zwei dieser Todesfälle waren auf eine Neutropenie zurückzuführen. Diese Todesfälle führten zur Intervention des Studienmonitors und zu der Empfehlung der Behandlung mit Granulozyten-Kolonie stimulierendem Faktor von Tag 5 bis 10 nach jedem Docetaxel-Zyklus. Nach dieser Änderung traten keine weiteren Neutropenie-assoziierten Todesfälle mehr auf.

Schlussfolgerung: Die Kombination aus Docetaxel und Hormontherapie im Vergleich zur alleinigen Hormontherapie verlängert nicht das Gesamtüberleben. Daher sollte Docetaxel nicht Teil der First-Line-Therapie bei Patienten im hormonnaiven bzw. nicht-kastrationsresistenten Stadium sein.

Kommentar: Die hochrangig publizierte Studie von Gravis und Kollegen ist die erste umfangreiche Untersuchung, die in einer randomisierten Studie die Bedeutung der Docetaxel-basierten Chemotherapie als initiale First-Line-Therapie im metastasierten, hormonnaiven und nicht-hormonrefraktären Stadium erhebt.

Zwischen beiden untersuchten Gruppen fanden sich Unterschiede für das klinische mediane progressionsfreie Überleben (23.5 und 15.4 Monate) sowie für das biochemische progressionsfreie Überleben (22.9 und 12.9 Monate) zu Gunsten der Docetaxel-Gruppe. Diese sekundären Endpunkte besitzen insbesondere beim Prostatakarzinom zwar nur eine eingeschränkte Bedeutung, haben jedoch unter anderem in der Abschätzung des weiteren Krankheitsverlaufs einen festen Stellenwert. So konnte beispielsweise bei Auftreten eines frühen PSA-Progresses (Anstieg von mehr als 25 Prozent) innerhalb der ersten sechs Behandlungsmonate sowohl bei nicht-hormonrefraktären als auch bei hormonrefraktären Patienten eine Korrelation zum Gesamtüberleben gezeigt werden (Hussain, M. et al., JCO 2009). Hierzu vergleichbar zeigte sich in Studien zur Wirksamkeit von Docetaxel vs. Mitoxantrone im hormonrefraktären, metastasierten Stadium, dass eine mindestens 50%-Reduktion des Serum-PSA-Wertes, die über mindestens drei Wochen anhielt, mit einem signifikant längerem Überleben assoziiert war (u. a. TAX 327 Studie; Berthold et al., Clin Cancer Res. 2008).

In der aktuellen Studie von Gravis et al. hatten die Unterschiede zwischen beiden Gruppen im klinischen und progressionsfreien medianen Überleben jedoch keinen nachweisbaren Unterschied auf die mediane Gesamtüberlebenszeit. Auf Grund des fehlenden Effekts der First-Line-Docetaxel-Therapie auf das Gesamtüberleben und durch die signifikanten Docetaxel-assoziierten Nebenwirkungen (u. a. septischen Neutropenie), empfehlen die Autoren Docetaxel nicht als First-Line-Therapie bei metastasierten Patienten im hormonnaiven, nicht-hormonrefraktären Stadium.

Im Gegensatz hierzu ist zu erwarten, dass die klinische Bedeutung anderer, neuerer nicht-Chemotherapie-basierter Therapiesubstanzen weiter zunehmen wird. Beispielsweise erlangte Abirateron durch den Nachweis der Verlängerung des Gesamtüberlebens im kastrationsresistenten Stadium nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie und durch den aktuellen Nachweis der Wirksamkeit auch bei Docetaxel-naiven Patienten einen festen Stellenwert in der Behandlung von fortgeschrittenen Prostatakarzinompatienten (u. a. de Bono J. et al., NEJM 2011 und 2013).

Somit bestätigt die ausgewählte Studie zum einen den Standpunkt der aktuellen S3-Leitlinien, die eine Docetaxel-basierte Chemotherapie im Allgemeinen erst im hormonrefraktären, kastrationsresistenten Erkrankungsstadium und nicht im First-Line-Setting vorsieht. Darüber hinaus ist durch die Verfügbarkeit unterschiedlicher neuerer Substanzen zu vermuten, dass die sequentielle Therapie, analog zum Nierenzellkarzinom, eine Verbesserung der Versorgung von Prostatakarzinompatienten mit fortgeschrittenem Stadium ermöglichen wird.