

Rolle der kombinierten Chemo- und Hormontherapie beim metastasierten hormon-sensitiven Prostatakarzinom

(Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer)

N Engl J Med. 2015 Aug 20;373(8):737-46. doi: 10.1056/NEJMoa1503747. Epub 2015. Aug 5.

Sweeney CJ(1), Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, Wong YN, Hahn N, Kohli M, Cooney MM, Dreicer R, Vogelzang NJ, Picus J, Shevrin D, Hussain M, Garcia JA, DiPaola RS.

(1)From the Department of Medicine (C.J.S.) and the Department of Biostatistics and Computational Biology (Y.-H.C.), Dana-Farber Cancer Institute, Boston; Harvard Medical School, Boston (C.J.S.); Johns Hopkins University, Baltimore (M.C., M.E.); University of Wisconsin Carbone Cancer Center (G.L., D.F.J.) and School of Medicine and Public Health (D.F.J.), Madison; Fox Chase Cancer Center, Temple University Health System, Philadelphia (Y.-N.W.); Indiana University Melvin and Bren Simon Cancer Center, Indianapolis (N.H.); Mayo Clinic, Rochester, MN (M.K.); University Hospitals Case Medical Center, Seidman Cancer Center (M.M.C.), and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute (J.A.G.) - both in Cleveland; University of Virginia Cancer Center, Charlottesville (R.D.); Comprehensive Cancer Centers of Nevada, Las Vegas (N.J.V.); Siteman Cancer Center, Washington University School of Medicine, St. Louis (J.P.); NorthShore University HealthSystem, Evanston, IL (D.S.); University of Michigan Comprehensive Cancer Center, Ann Arbor (M.H.); and Rutgers Cancer Institute of New Jersey, New Brunswick (R.S.D.).

Auswahl und Kommentar von Prof. Dr. Hans Heinzer und Prof. Dr. Thomas Steuber

Hintergrund

Die hormonablativ Therapie (ADT) ist das Rückgrat der Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms seit den 1940igern. Die Autoren untersuchten, ob die Kombinationstherapie von ADT plus einer Chemotherapie mit Docetaxel gegenüber einer alleinigen Therapie mit ADT zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens führen könnte.

Methoden

Männer mit einem metastasiertem, hormon-sensitiven Prostatakarzinom erhielten entweder ADT plus Docetaxel (in der Dosis von 75 mg/m² KO alle 3 Wochen über 6 Zyklen) oder ADT alleine. Das primäre Ziel der Studie war die Testung der Hypothese, dass das mediane Gesamtüberleben bei Patienten mit der Kombinationstherapie um 33.3% länger sein wird als bei Patienten mit ADT alleine.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 790 Patienten (medianes Alter, 63 Jahre) randomisiert. Nach einem medianen Follow-up von 28,9 Monaten war das mediane Gesamtüberleben um 13,6 Monaten länger bei Patienten mit ADT plus Docetaxel (Kombinationstherapie) im Vergleich zu ADT alleine (57,6 Monate vs. 44,0 Monate; Hazard ratio für Tod in der Kombinationstherapiegruppe, 0,61; 95% Confidence interval [CI], 0,47 - 0,80; $P < 0,001$). Das mediane Zeitintervall bis zum biochemischen, symptomatischen, oder radiologischen Progress war 20,2 Monate in der Kombinationsgruppe, verglichen mit 11,7 Monaten in der ADT alleine Gruppe (Hazard ratio, 0,61; 95% CI, 0,51 - 0,72; $P < 0,001$). Die Rate an PSA-Werten unter 0,2 ng/ml nach 12 Monaten war 27,7% in der Kombinationsgruppe im Vergleich zu 11,7 Monaten in der ADT alleine Gruppe ($p < 0,001$). In der Kombinationsgruppe betrug die Rate an Grad 3 oder 4 febriler Neutropenie 6,2%, die Rate an Grad 3 oder 4 Infektionen bei Neutropenie war 2,3%. Die Rate an Grad 3 sensorischer oder motorischer Neuropathie war jeweils 0,5%.

Fazit der Autoren

Sechs Zyklen einer Chemotherapie am Anfang einer hormonablativen Therapie beim metastasierten Prostatakarzinom resultierten in einem signifikanten längerem Gesamtüberleben als eine alleinige hormonablativ Therapie.

Kommentar

Der aktuell vorgestellte Artikel ist die lang erwartete Vollpublikation von Daten, die unter dem Namen CHAARTED bekannt sind und bereits auf dem ASCO 2014 vorgestellt wurden und seitdem intensiv diskutiert werden. Seit vielen Jahrzehnten ist die hormonablativ Therapie die klassische primäre Standardtherapie des metastasierten, hormon-sensiblen Prostatakarzinoms, während die Chemotherapie ihre Indikation erst beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom fand. Aufgrund der vorliegenden Daten muss diese Therapiesequenz überdacht werden. Insbesondere die Verlängerung des medianen Überlebens um 13,6 Monate in der Kombinationstherapie ist klinisch höchst relevant und stellt für den Patienten einen wirklichen Benefit bei akzeptablen Nebenwirkungen durch die Chemotherapie dar. Entsprechend wurde von vielen onkologischen Gesellschaften, unter anderem auch der AUO, schon vor der Veröffentlichung des aktuellen, hochrangig publizierten Artikels, die Erwägung einer Kombinationstherapie bei selektionierten Patienten empfohlen. Diskutiert wurden und werden die Daten des aktuellen Artikels insbesondere deshalb, weil eine bereits ältere Studie der französischen Arbeitsgruppe GETUG-AFU 15 mit einem sehr ähnlichem Studiendesign keinen Überlebensvorteil für eine Kombinationstherapie zeigen konnte. Nachdem die Ergebnisse bereits 2013 veröffentlicht wurden ([Gravis G et al., Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer \(GETUG-AFU 15\): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Feb; 14\(2\):149-58](#)), zeigte die Arbeitsgruppe auf dem ASCO GU 2015 ein aktuelles Update der Studie. Auch nach nun mehr längerem Follow-up konnte weiterhin kein Überlebensvorteil der Kombinationstherapie nachgewiesen werden. Noch Anfang des Jahres standen also zwei ähnliche Studien gegenüber, die ein absolut konträres Resultat lieferten. Viel wurde über mögliche Erklärung durch verschiedene Einschlusskriterien in den beiden Studien diskutiert, da insbesondere Hochrisikopatienten von einer Kombinationstherapie (≥ 4 Knochenmetastasen) profitierten und die GETUG-AFU 15 weniger Hochrisikopatienten eingeschlossen hatte. Die Relevanz der CHAARTED-Daten wird aber aktuell durch Daten der STAMPEDE-Studie gestützt, die auf dem ASCO 2015 vorgestellt wurden. Die überwiegend in Großbritannien durchgeführte Studie mit vergleichbarem Studiendesign könnte ebenfalls einen deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben belegen. Allerdings liegt hier bisher noch keine Vollpublikation vor.

Fazit für die Praxis

Aufgrund zweier, exzellent durchgeführter Studien, die einen deutlichen Überlebensvorteil für eine Kombinationstherapie aus hormablativer Therapie plus 6 Zyklen Docitaxel zeigen, wird ein Umdenken der Therapiesequenz beim metastasierten hormon-sensitiven Prostatakarzinom stattfinden. Weitere Studien werden zeigen müssen, welche Patienten von einer primären Kombinationstherapie am besten profitieren werden. Die bisherigen Daten rechtfertigen nicht, plötzlich alle Patienten sofort mit einer Kombinationstherapie zu behandeln. Patienten mit niedrigem Risiko werden wahrscheinlich weiter genauso gut von der „alten“ Standardtherapie einer alleinigen ADT profitieren können. Hochrisikopatienten sollte allerdings schon jetzt eine Kombinationstherapie angeboten werden. Da die Kombinationstherapie in den gängigen Leitlinien (noch) nicht verankert ist, wäre eine Indikationsstellung zum jetzigen Zeitpunkt in den etablierten lokalen Tumorboards anzuraten.

Martini-Klinik am UKE GmbH
Martinistraße 52
20246 Hamburg

Telefon: +49 (0)40 7410-51300 oder -51315
Fax: +49 (0)40 7410-51323
E-Mail: info@martini-klinik.de www.martini-klinik.de