

## Kombinierte Hormonchemotherapie beim hormonnaiven Prostatakarzinom – Überlebensergebnisse der STAMPEDE-Studie

**(Addition of Docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial)**

**Autoren: James et al. for the STAMPEDE investigators, [Lancet 2015 Dezember 21](#)**

Auswahl und Kommentar von Prof. Dr. Thomas Steuber

### Hintergrund

Die Langzeithormontherapie wird seit den vierziger Jahren als Standardtherapie bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom angesehen. STAMPEDE ist eine randomisierte kontrollierte Studie, die ein neuwertiges multiarm und multistage Design verwendet. Die Studie rekrutiert Männer mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidiviertem high-risk Prostatakarzinom, die im ersten Therapieschritt mit einer Langzeithormontherapie behandelt wurden.

Die aktuelle Studie berichtet über Überlebensraten von drei experimentellen Behandlungsarmen:

- Therapiestandard (alleinige Hormonentzugstherapie ± Beckenbestrahlung) versus zusätzlich Docetaxel
- Docetaxel und Zoledronsäure
- Zoledronsäure

### Methoden

Der Therapiestandard bestand aus alleiniger Hormontherapie für mindestens zwei Jahre. Eine Radiotherapie wurde für Männer mit NO M0 Stadium bis November 2011 angestrebt. Die Radiotherapie war optional für Männer mit nodal positivem, nicht metastasiertem Stadium (N+M0). Die stratifizierte Randomisierung (via Minimierung) teilte die Patienten 2:1:1:1 in Therapiestandard (Kontrolle), Therapiestandard plus Zoledronsäure (SOC+ZA), Therapiestandard plus Docetaxel (SOC+Doc) oder Therapiestandard mit Zoledronsäure und Docetaxel (SOC+ZA+Doc). Zoledronsäure (4 mg) wurde alle drei Wochen sechsmal gegeben, dann alle vier Wochen, bis zu zwei Jahre lang. Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) wurde sechsmal dreiwöchentlich gegeben in Kombination mit 10 mg Prednison täglich – eine Verblindung erfolgte nicht. Der primäre Endpunkt der Studien war die Gesamtüberlebenszeit. Ein paarweiser Vergleich der Interventionsarme gegen Kontrolle hatte 90 % Power bei einer 2,5 % einseitig  $\alpha$  für Hazard Ratio

(HR) 0,75, wozu knapp 400 Tote im Kontrollarm benötigt wurden. Statistische Analysen wurden durchgeführt mit den Standard Logrank-Type-Methoden für Time-to-Event-Daten, mit HRs und 95 % CIs, die von adjustierten Cox-models entstammen. Die Studie ist registriert bei ClinicalTrials.gov (NCT00268476) und ControlledTrials.com (ISRCTN78818544).

## Ergebnisse

Zwischen Oktober 2005 und März 2013 wurden 2.962 Männer zufällig auf vier Gruppen verteilt. Das mediane Alter war 65 Jahre (IQR 60-71). Davon hatten

- 1.817 (61%) der Männer ein metastasiertes (M+) Stadium
- 448 (15%) ein N+/X M0 und
- 697 (24%) ein N0 M0.

Davon waren 165 (6%) Männer vorher mit einer Lokaltherapie behandelt worden, das mediane prostataspezifische Antigen betrug 65 ng/ml (IQR 23-184). Das mediane Follow-up betrug 43 Monate (IQR 30-60). In der Kontrollgruppe verstarben 415 Patienten (84 %) am Prostatakarzinom. Das mediane Gesamtüberleben war 71 Monate (IQR 32 bis nicht erreicht) für SOC allein, nicht erreicht (32 bis nicht erreicht) für SOC+ZA (HR 0,94, 95 % CI 0,79-1,11; p=0,450), 81 Monate (41 bis nicht erreicht) für SOC+Doc (0,78, 0,66-0,93; p=0,006) und 76 Monate (39 bis nicht erreicht) für SOC+ZA+Doc (0,82, 0,69-0,97; p=0,22). Für keine der Therapien zeigte sich ein Hinweis für Heterogenität in den Therapieeffekten. Grade 3+5 adverse events wurden berichtet für 399 (32 %) der Patienten unter SOC, 197 (32 %) unter SOC+ZA, 288 (52 %) unter SOC+Doc, und 269 (52 %) unter SOC+ZA-Doc.

## Schlussfolgerung

Zoledronsäure zeigte keinen Hinweis für einen Überlebensvorteil und sollte nicht Teil der Standardtherapie in dieser Population sein. Docetaxel-Chemotherapie, gegeben zum Zeitpunkt der Hormonenzugstherapie beim hormonnaiven Prostatakarzinom, zeigte ein verbessertes Gesamtüberleben, was jedoch mit einer erhöhten Rate an Komplikationen einherging. Für Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine Langzeithormontherapie begonnen wird, sollte die zusätzliche Therapie mit Docetaxel als Standardtherapie erwogen werden.

## Kommentar

Bereits in unserer Ausgabe „Literatur des Monats“ vom August 2015 haben wir die erste prospektiv randomisierte Studie kommentiert, die gezeigt hat, dass Patienten mit einem primär ossär metastasierten Prostatakarzinom im Sinne eines signifikant verlängerten Gesamtüberlebens von einer frühen Hormon-/Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Hormontherapie profitieren.

In der sogenannten CHARTED-Studie wurden 790 Patienten mit neu diagnostiziertem, ossär metastasiertem Prostatakarzinom in zwei Behandlungsarme randomisiert, zum einen alleinige Hormontherapie, zum anderen die Kombination aus Hormontherapie und einer Docetaxel-Chemotherapie. Die Chemotherapie wurde in der Standarddosis 75 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche dreiwöchentlich appliziert, wobei insgesamt sechs Zyklen gegeben wurden.

Das Ergebnis zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil von 11,7 Monaten zugunsten der hormon-/chemotherapierten Patienten. Eine Subgruppenanalyse konnte vor allen Dingen einen noch erheblicheren Überlebensvorteil bei Patienten mit einer high-volume Erkrankung ( $\geq 4$  Knochenmetastasen, Lungen- oder Lebermetastasen) erzielen. Patienten mit einem low-volume Stadium hingegen, zeigten keinen signifikanten Überlebensvorteil.

Basierend auf diesen Daten wurde auch von dem Arbeitskreis Urologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft sowie dem Arbeitskreis Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Urologie die Empfehlung herausgegeben, dass Patienten mit einem high-volume, primär metastasiertem Prostatakarzinom mit einer kombinierten Hormon-/Chemotherapie unter Abwägung von Nutzen und Risiken behandelt werden sollten.

Mit der aktuellen STAMPEDE Studie wird nun weitere, harte Evidenz zum Thema kombinierte Hormon-/Chemotherapie beim fortgeschrittenen, hormonnaiven Prostatakarzinom geliefert.

In diesem modernen, sogenannten „multiarm multi stage platform“ Design, wurden insgesamt 2.962 Patienten in die oben genannten vier Behandlungsarme randomisiert. Im Unterschied zur CHAARTED-Studie wurde keine Subgruppenanalyse im Sinne des Metastasenvolumens veröffentlicht. Des Weiteren wurden in der STAMPEDE-Studie neben 61 % ossär oder viszeral metastasierten (M+) Patienten auch nicht-fernmastasierte (M0) Patienten randomisiert, die entweder Lymphknoten-positiv waren (N+) oder aber nach Lokaltherapie ein erhöhtes Metastasierungsrisiko hatten (N0 M0).

Während die Zugabe von Zoledronsäure keinen Überlebensvorteil gegenüber dem SOC Arm zeigte, profitierten die Patienten sowohl von einer Kombination aus Zoledronsäure und Docetaxel, als auch von Docetaxel alleine gegen SOC, wobei der Überlebensvorteil durch die letztere Therapievariante am ausgeprägtesten war, mit einem allgemeinen Überlebensvorteil von 10 Monaten. Betrachtet man die Subgruppe der primär nicht metastasierten Patienten (N+M0 oder N0 M0 mit hohem Progressionsrisiko), immerhin 690 Patienten, so zeigt sich in der Gesamtanalyse kein Überlebensvorteil durch die kombinierte Hormon-/Chemotherapie gegenüber der SOC. Allerdings deutet sich ein signifikanter Vorteil im sogenannten failure-free survival (rezidivfreiem Überleben) an. Es wird postuliert, dass mit längerem Follow-up auch in der zuletzt genannten Patientengruppe ein Überlebensvorteil resultieren könnte. Dieses ist jedoch im Rahmen eines längeren Follow-up abzuwarten.

Als weiteren interessanten Endpunkt wurde bei den ossär metastasierten Patienten die Zeit bis zum Auftreten einer Knochenkomplikation (SRE, skeletal-related events) gemessen.

Dabei zeigte sich, dass die Zeit bis zum Auftreten der ersten Knochenkomplikation durch SOC + Docetaxel gegenüber SOC verlängert wurde (HR 0,60, 95 % CI 0,48 – 0,79;  $p < 0,0005$ ) und zwar um 6,6 Monate (Zeit bis zur Knochenkomplikation 61,4 Monate im SOC Arm vs. 68 Monate im SOC + Docetaxel Arm). Ähnlich verhielt es sich bei der Gruppe SOC+ Zoledronsäure + Docetaxel. In der Gruppe SOC + Zoledronsäure allein zeigte sich wiederum kein Effekt auf die Zeit bis zum Auftreten von Knochenkomplikationen (HR 0,94, 95 % Konfidenzintervall 0,76 – 1,16;  $p = 0,564$ ). Diese Beobachtung stützt die aktuelle Empfehlung der S3-Leitlinie zur Therapie des Prostatakarzinoms, Konsultationsfassung 2014, wonach Patienten erst im kastrationsresistenten metastasiertem Stadium mit einer Knochenkomplikationsprophylaxe durch Zoledronsäure oder Denosumab behandelt werden sollten. Ein Therapiebeginn im hormonnaiven Stadium scheint auch nach Beurteilung der Subgruppenanalyse der STAMPEDE-Studie nicht gerechtfertigt.

Wie sieht es mit Nebenwirkungen der zusätzlichen Chemotherapie beim hormonnaiven Prostatakarzinom aus?

Insgesamt wurden bei 83 % der kombiniert Hormon-/Chemotherapie behandelten Patienten die vorgegebenen sechs Zyklen komplettiert. Die Ursachen für Therapieabbruch waren Toxizität (13 %), Ablehnung (1 %) sowie Krankheitsprogress oder dazwischen gekommene Erkrankung (3%). Insgesamt konnten bis zu 20 % mehr Grad 3 – 5 unerwünschter Ereignisse (adverse events) in der Kombination aus SOC + DOC (52 %) gegenüber SOC gesehen werden (32%). Bemerkenswert ist die hohe Rate an Grad 3 – 5 febrilen Neutropenien von 12 %. Die beschriebenen unerwünschten Ereignisse traten überwiegend in den ersten sechs Monaten auf, was somit der frühen Chemotherapie zuzuschreiben ist. Insgesamt wurden acht Todesfälle, möglicherweise bedingt durch die Studienmedikation, beobachtet, mit einem Fall einer neutropenen Sepsis im SOC + Docetaxelarm, sowie sieben Todesfälle im SOC + Zoledronsäure + Docetaxelarm (vier neutropene Sepsis, eine pneumocystische Pneumonie, eine interstitielle Pneumonitis und eine klassische Pneumonie).

Zusammenfassend zeigen nun auch die Daten der STAMPEDE-Studie ausdruckskräftig in die Richtung, dass Patienten mit einer primär metastasierten, hormonnaiven Situation von einer frühen Kombination aus SOC (Androgendeprivationstherapie) + sechs Zyklen Docetaxel im Sinne eines signifikanten Überlebensvorteil von im median 10 Monaten profitieren. Die zusätzliche Gabe von Zoledronsäure konnte weder einen Zugewinn der Überlebenszeit zeigen noch konnte ein Effekt auf die Zeit bis zum Auftreten von skelettalen Komplikationen gesehen werden. Somit sollte das Konzept der Knochenkomplikationsprophylaxe erst bei kastrationsresistenter Erkrankung erwogen werden. Der positive Effekt auf das Rezidiv-freie Überleben bei jedoch fehlenden Vorteil im Gesamtüberleben, lassen derzeit keine Therapieempfehlung zugunsten der Kombination aus Hormon- und Chemotherapie bei nicht metastasierten Hochrisikopatienten zu. Hier muss ein längeres follow-up abgewartet werden. Die hohe Rate an febrilen Neutropenien Grad 3 – 5 von bis zu 12 % sowie therapieassoziierte Todesfälle weisen auf das Risiko einer Docetaxel-Chemotherapie hin. Entsprechend der Sorgfalt, die im kastrationsresistenten Stadium im Umgang mit der Chemotherapie angewandt wird, muss auch hier eine sorgfältige Abwägung von Nutzen und Risiken erfolgen. Patienten sollten biologisch/körperlich für eine Chemotherapie geeignet sein. Die Chemotherapie sollte in einer mit Chemotherapie erfahrenen uroonkologischen Einrichtung erfolgen.

Aufgrund der positiven Daten der CHAARTED- sowie STAMPEDE-Studie, die eindrucksvoll den Vorteil einer kombinierten Hormon-/Chemotherapie beim primär metastasierten (M+) Prostatakarzinom belegen, wurde als Behandlungsgrundlage vor Einzug in die Leitlinien folgende Stellungnahme des AKO und der AUO in der Novemberausgabe des „Urologen“ formuliert: „Basierend auf den Ergebnissen von insgesamt drei Phase 3-Studien besteht eine ausreichende Evidenz, eine Empfehlung zum Nutzen der Chemo-/Hormontherapie auszusprechen. Nach erneuter Abstimmung über die Evidenz-Lage durch die Mitglieder des Arbeitskreises Onkologie (AKO) und der Vorstandsmitglieder der Arbeitsgemeinschaft urologische Onkologie (AUO) sollte Patienten mit einem hormonsensitiven, metastasiertem Prostatakarzinom eine kombinierte Chemo-/Hormontherapie angeboten werden. Dabei profitieren vor allen Dingen Patienten mit einer hohen Metastasenlast von der Therapie im Sinne einer Überlebensverlängerung. Gemäß der Patientencharakteristika der CHAARTED- und STAMPEDE-Studie sollten nur Patienten mit einem guten Allgemeinzustand (ECOG 0/1) die Therapie erhalten. Weitere Empfehlung zur Charakterisierung, welche Patienten von der Therapie am ehesten profitieren, sind aufgrund der Datenlage bislang noch nicht möglich.“ (Ohlmann C. et al Urologe A 2015, November; 54 (11: 1608 – 8).