

Prostatakarzinom Docetaxel-haltige Therapie

F. Strohbach, 13. April 2013

Prostatakarzinomregister (Chemotherapie mit Docetaxel)

Nusch, Ratinger; Oltremba/Reschke/Zippel/Kühn, Oldenburg; Rubanov, Hameln; Reichert/Jansen, Westerstede; Eisel, Zwickau; Josten/Klein, Wiesbaden; Domagala/Hegge, Osnabrück; Gröpler/Trieglaff, Wismar; Valdis, Schwerin; Priebe-Richter/Stange-Budumil, Stadthagen; Müller-Hagen/Bertram/Kollegen, Hamburg; Hutzschenreuter/Sauer, Nordhorn; Blumenstengel, Eisenach; Sauer/Gehardt/Günther/Linde, Potsdam; Schultze, Zittau; Hayungs/Innig, Rheine; Heßling, Berlin; Rodemer, Wilhelmshaven; Linder, Nordhausen; Schulz, Bad Kreuznach; Müller, Leer; Petersen, Heidenheim; Schröder, Hannover; Prögl, Zwickau; Garcia/Schönemann/Stamm, Wessell; Schardt/Azeh, Geisenkirchen; Hülshagen/Körfer, Peine; Uhlig, Naunhof; Herbst, Nordhausen; Mainka/Dietze, Köln; Penke, Löhne; Schwerdtfeger, Kötten

p.i.o.
Projektgruppe
Internistische
Onkologie

Einleitung

Das Prostatakarzinom ist in den westlichen Industrieländern die häufigste Krebserkrankung bei Männern. In Deutschland wird eine Erkrankung bei 41.000 Männern jährlich diagnostiziert. Zum Zeitpunkt der Diagnose liegt bei 70% der Patienten ein lokal begrenztes Stadium und bei 20% eine lokal fortgeschrittene Erkrankung vor. Nur 10% weisen eine Fernmetastasierung auf. Die Einführung der PSA-Diagnostik erhöhte die Inzidenzrate des Prostatakarzinoms, während die Mortalitätsrate wenig beeinflusst wurde. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 71 Jahre^{1,2}.

Chemotherapie

Eine palliative Chemotherapie ist indiziert bei hormonrefraktären Patienten mit symptomatischem Progress bei gutem Allgemeinzustand. Das Ziel der Chemotherapie ist die Palliation mit Verbesserung der Lebensqualität und der Verminderung der subjektiven Symptomatik.

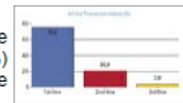
Therapie	n	PSA- response ≥ 50%	OR (%)	TTP (Mo.)	ÜT (Mo.)	Literatur
Prednison Mitoxantron/Prednison	161		12 29 (p = 0,01)		10,8 11,0 (p = 0,27)	Tannock ³ 1996
Hydrocortison Hydrocortison/Mitoxantron	242				20,5 10,3 (p < 0,001) bei PSA- Ansprechen	Kantoff ⁴ 1996 (CALGB 9182)
Mitoxantron/Prednison + Placebo Mitoxantron/Prednison + Docetaxel	209	palliative response 46 39 (p = 0,54)				Ernst ⁵ 2003
Docetaxel/Estramustin Mitoxantron/Prednison	674	50 27 (p = 0,001)	17 11 (p = 0,30)	6,3 3,2 (p < 0,001)	17,5 15,6 (p = 0,02)	Petrylak ⁶ 2004 (SWOG 99-16)
Docetaxel/Prednison (21d) Docetaxel/Prednison (7d) Mitoxantron/Prednison	1.006	45 (p=0,01) 48 (p=0,08) 32 (p < 0,001)	12 8 7 (p = 0,11)		18,9 (p=0,009) 17,4 (p=0,36) 16,5	Tannock ⁷ 2004 (TAX 327)
Docetaxel + Calcitriol Docetaxel + Placebo	250	63 52 (p = 0,07)				Beer ⁸ 2008

Phase III-Studien

Ergebnisse

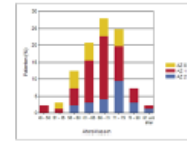
Seit August 2009 wurden 182 Patienten gemeldet und 129 Patienten ausgewertet. 34 onkologische Schwerpunktpraxen sind an der Erhebung beteiligt.

97(75,2%) Patienten erhielten eine First-line Therapie, 27 (20,9%) eine Second-line und 5 (3,9%) eine Third-line Therapie. Im Folgenden werden die Daten der First-Line Therapie dargestellt.

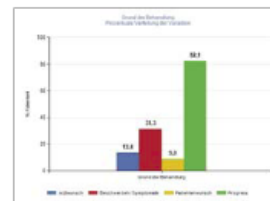


Patientencharakteristika vor Therapiebeginn (First-line)

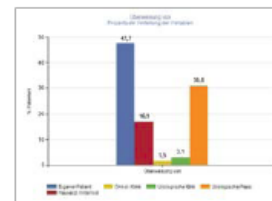
AZ: median 1 (0-2) nach ECOG
Alter: median 72 (51-86) Jahre
Operationen (Primärtumor): 49 (50,5%)
Begleiterkrankungen (>10%):
23 (23,7%) keine, 50 (51,5%) Hypertonie
21 (22,1%) Diabetes, 11 (11,3%) KHK
Patienten mit Fernmetastasierung:
88 (90,7%), 73 (83,0%) Knochen, 13 (13,4%) viszeral, 4 nur PSA-Anstieg



Grund für Therapie (n = 67)



Zuweiserverteilung (n = 65)



Therapien

	n	Gaben median
Docetaxel (D)	65 (67,0%)	5 (1-12)
Docetaxel/Prednison (DP)	31 (32,0%)	12 (2-24)
Docetaxel/Dexamethason (DD)	1 (1,0%)	6
Gesamt	97 (100,0%)	6 (1-24)

11 (34,4%) von 32 Praxen verwendeten Docetaxel/Prednison:
Alter D 72/DP 73 Jahre, AZ ECOG beide 1, D 30,8%/DP 9,7% keine Begleiterkrankung

Ansprechen (messbare Läsionen)

	D	DP
PR	9 (22,0%)	5 (25,0%)
NC	16 (39,0%)	10 (50,0%)
PD	16 (39,0%)	5 (25,0%)

35 nicht beurteilbar

PSA-response (≥ 50%)

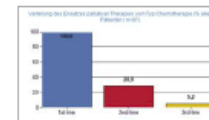
	D	DP
Response	32 (49,2%)	21 (67,7%)
PD	15 (23,1%)	5 (16,1%)

Folgetherapien

Chemotherapie
28 (28,9%) Patienten erhielten bis zum Zeitpunkt der Auswertung eine 2nd-line, 5 (5,2%) eine 3rd-line-Therapie, 9 (9,3%) Patienten Cabazitaxel.

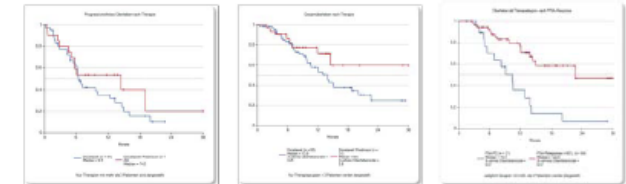
Hormontherapie

16 (16,5%) Patienten erhielten eine Hormontherapie, 12 (12,4%) Abirateron.



Überleben

41 (42,3%) Patienten sind bisher verstorben. Zu 16 (16,5%) Patienten besteht kein Kontakt mehr. Das mediane Überleben ab Therapiebeginn liegt bei 14,5 Monaten.



Hämatologische Nebenwirkungen Grad 3/4

	D	DP
Anämie	3 (4,6%)	3 (9,7%)
Leukopenie	16 (24,6%)	6 (19,3%)
Thrombopenie	2 (3,1%)	1 (3,2%)

Nicht-hämatologische Nebenwirkungen Grad 1-4

	D	DP
Fatigue	17 (26,2%)	15 (48,4%)
Schmerzen	22 (33,8%)	5 (16,1%)
Übelkeit	19 (29,2%)	5 (16,1%)
AP	16 (24,6%)	6 (19,4%)
Diarrhoe	12 (18,5%)	7 (22,6%)
periphere Neurotoxizität	11 (16,9%)	5 (16,1%)
Nagelveränderungen	11 (16,9%)	4 (12,9%)
Transaminasen	7 (10,8%)	5 (16,1%)
Infektion	9 (13,8%)	2 (6,5%)
Kreatinin	9 (13,8%)	2 (6,5%)

> 10%, ausgenommen Alopecie

Schlussfolgerung

Patienten mit einem Prostatakarzinom, die für eine Chemotherapie in Frage kamen, befanden sich zu 48% in den onkologischen Praxen bzw. kamen zu 31% aus urologischen Praxen und 17% vom Hausarzt bzw. Internisten. Nur 5% der Patienten wurden von Kliniken überwiesen.

Grund für eine Behandlung mit einer Docetaxel-haltigen Therapie ist zu 82% eine Progression der Erkrankung und mit 31% eine Symptomatik bzw. Beschwerden.

Docetaxel wurde bei 67% der Patienten als Monotherapie eingesetzt, Docetaxel/Prednison bei 32%, wobei nur 34% der Praxen diese Kombination verwendeten. Mit Docetaxel/Prednison konnte eine höhere Rate an stabilen Erkrankungen (50% vs. 39%) und eine höhere Rate an PSA-response ≥50% (68% vs. 49%) erreicht werden. Eine längere progressionsfreie Zeit mit 14,5 vs. 6,5 Monaten war die Folge. Das mediane Überleben ist nach 30 Monaten für Docetaxel/ Prednison noch nicht erreicht und liegt bei 13,9 Monaten für Docetaxel. Auch Schmerzen traten mit 16% vs. 34% bei Docetaxel/ Prednison weniger auf. Allerdings war die Häufigkeit an Fatigue mit 48% vs. 26% höher. Die Datensammlung wird fortgesetzt.

Literatur: ¹Schmid 2006, Compendium Internistische Onkologie, 4. Auflage; ²Der Onkologe 2007, Heft 5; ³Tannock 1996, JCO 14:1756-1764; ⁴Kantoff 1996, JCO 17:2506-2513; ⁵Ernst 2003, JCO 21:3335-3342;

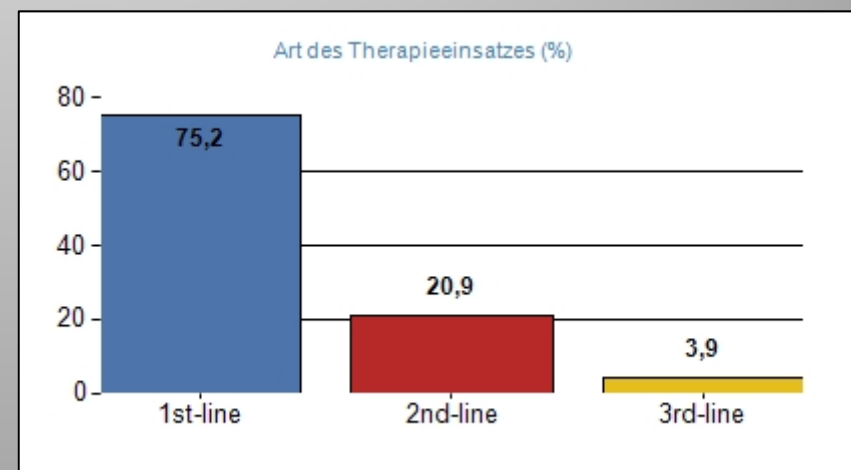
⁶Petrylak 2004, NEJM:351:1513-20; ⁷Tannock 2004, NEJM:351:1502-12; ⁸Beer 2007, JCO 25:669-674

Logistik und Unterlagen zu diesem Register: rbg GmbH, Garstedt
Homepage: www.rbg-onkologie.de, E-Mail: info@rbg-onkologie.de, Tel.: 05066/69207, Fax: 05066/692064
Posterpräsentation: Hannover-Meeting 18./19. Januar 2013

NIO-Kongress 18./19. Januar 2013 in Hannover

Prostatakarzinom

- seit August 2009
 - 182 Patienten gemeldet
 - 129 Patienten dokumentiert und ausgewertet
 - 34 onkologische Schwerpunktpraxen beteiligt



Prostatakarzinom

AZ: median 1 (0-2) nach ECOG

Alter: median 72 (51-86) Jahre

Operationen (Primärtumor): 49 (50,5%)

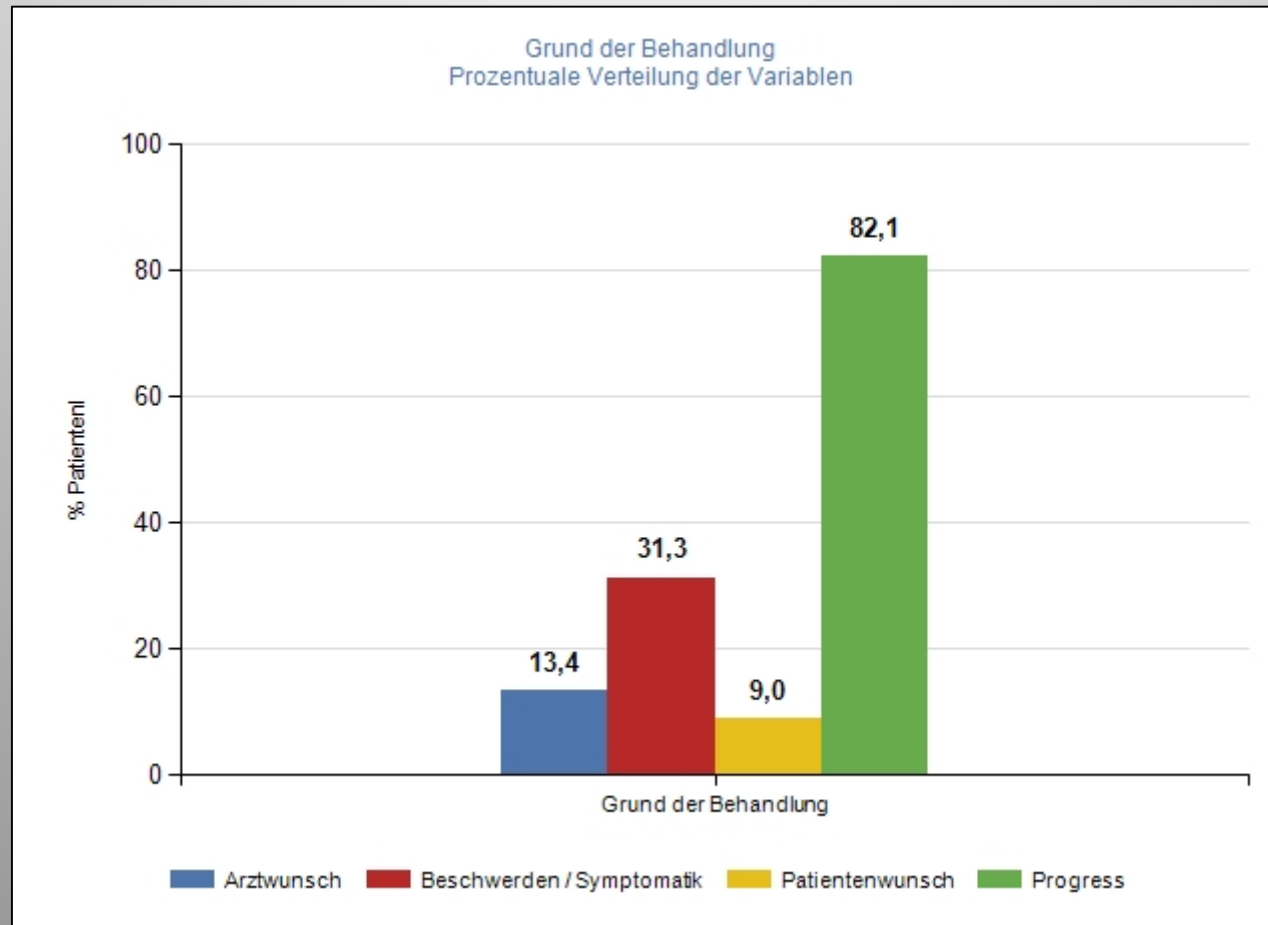
Begleiterkrankungen (>10%): 23 (23,7%) keine
50 (51,5%) Hypertonie, 21 (22,1%) Diabetes
11 (11,3%) KHK

Patienten mit Fernmetastasierung: 88 (90,7%)

73 (83,0%) Knochen, 13 (13,4%) viszeral
4 nur PSA-Anstieg

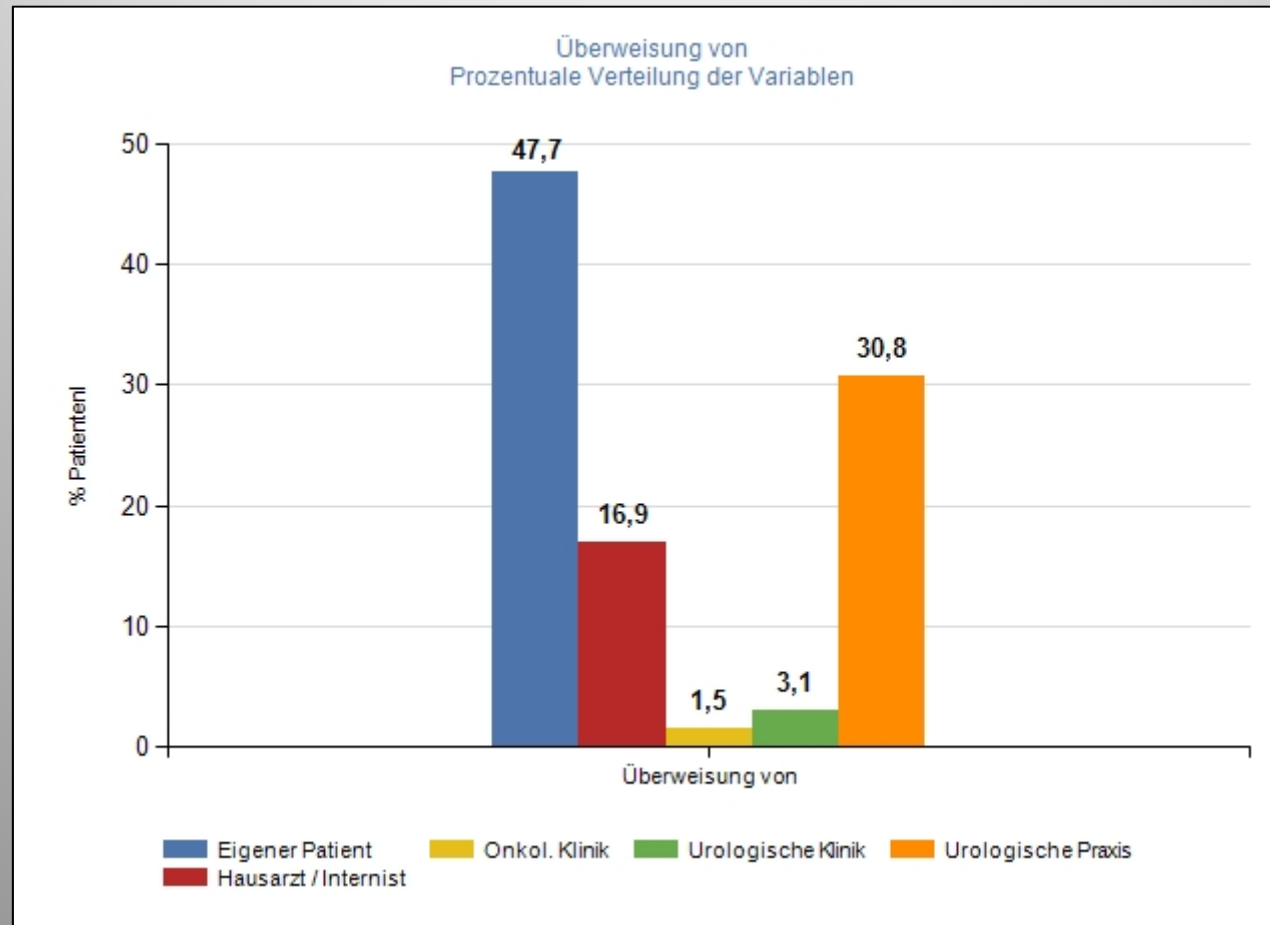
Prostatakarzinom

Grund der Behandlung



n = 67

Prostatakarzinom - Überweisung



n = 65

Prostatakarzinom - Therapien

	n	Gaben median
Docetaxel (D)	65 (67,0%)	5 (1-12)
Docetaxel/Prednison (DP)	31 (32,0%)	12 (2-24)
Docetaxel/Dexamethason (DD)	1 (1,0%)	6
Gesamt	97 (100,0%)	6 (1-24)

11 (34,4%) von 32 Praxen verwendeten Docetaxel/Prednison:

- Alter D 72/DP 73 Jahre
- AZ ECOG beide 1
- keine Begleiterkrankung D 30,8%/DP 9,7%

Prostatakarzinom - Ansprechen

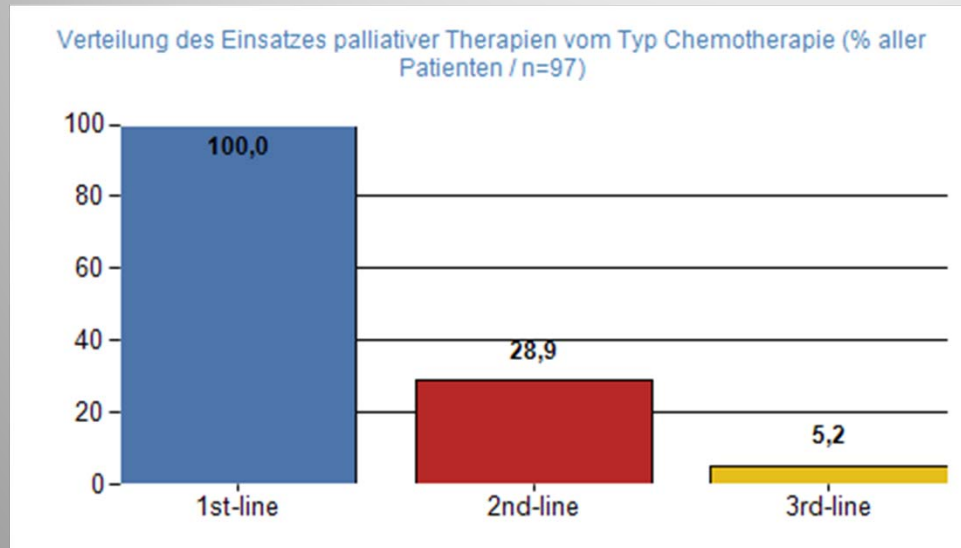
	D	DP
PR	9 (22,0%)	5 (25,0%)
NC	16 (39,0%)	10 (50,0%)
PD	16 (39,0%)	5 (25,0%)

Prostatakarzinom - PSA-response $\geq 50\%$

	D	DP
Response	32 (49,2%)	21 (67,7%)
PD	15 (23,1%)	5 (16,1%)

Prostatakarzinom - Folgetherapien

Chemotherapie



9 (9,3%) Patienten Cabazitaxel

Hormontherapie

16 (16,5%) Patienten erhielten eine Hormontherapie

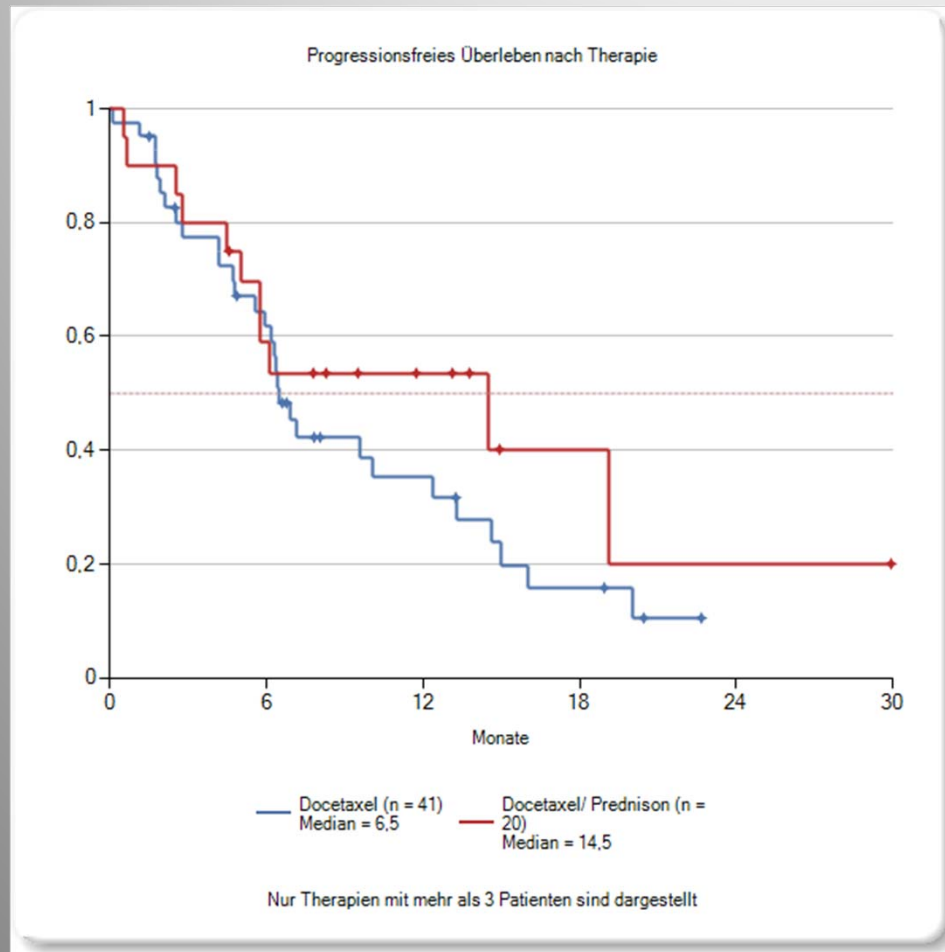
12 (12,4%) Abirateron

Prostatakarzinom – Follow up

41 (42,3%) Patienten bisher verstorben

16 (16,5%) Patienten Kontaktverlust

Prostatakarzinom - PFS

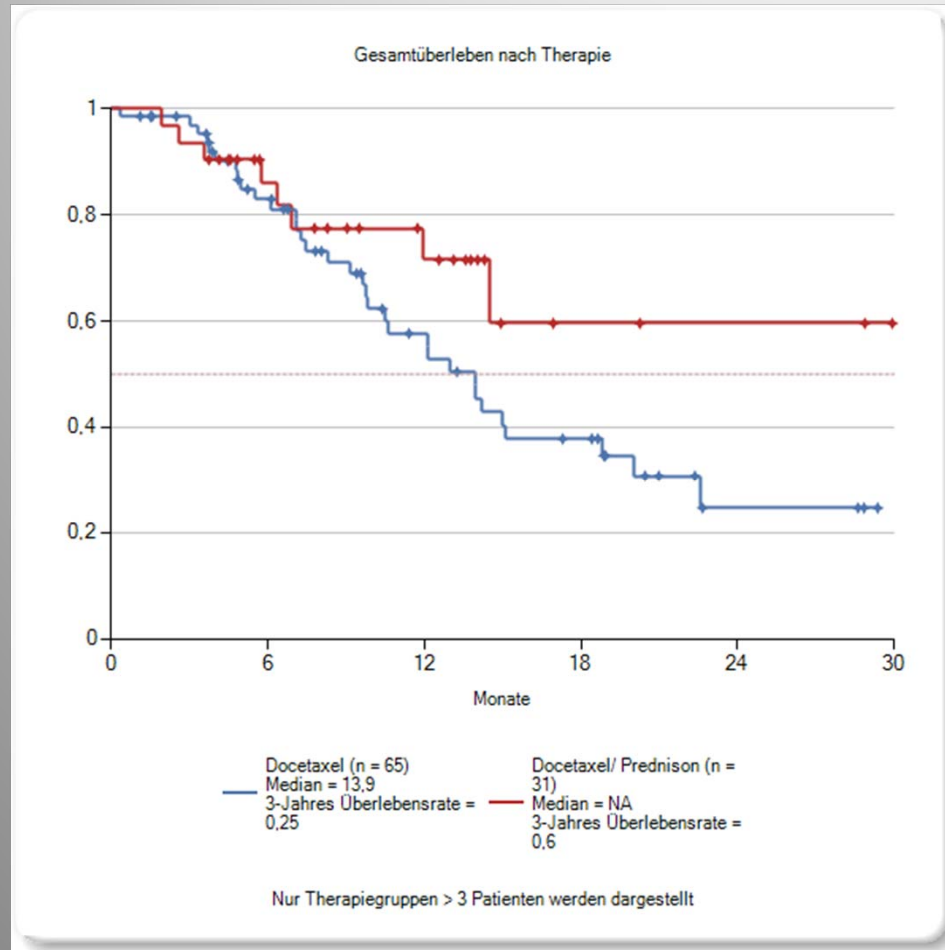


alle Patienten (n = 61)
6,5 Monate

Docetaxel (n = 41)
6,5 Monate

Docetaxel/Prednison (n = 20)
14,5 Monate

Prostatakarzinom - Überleben

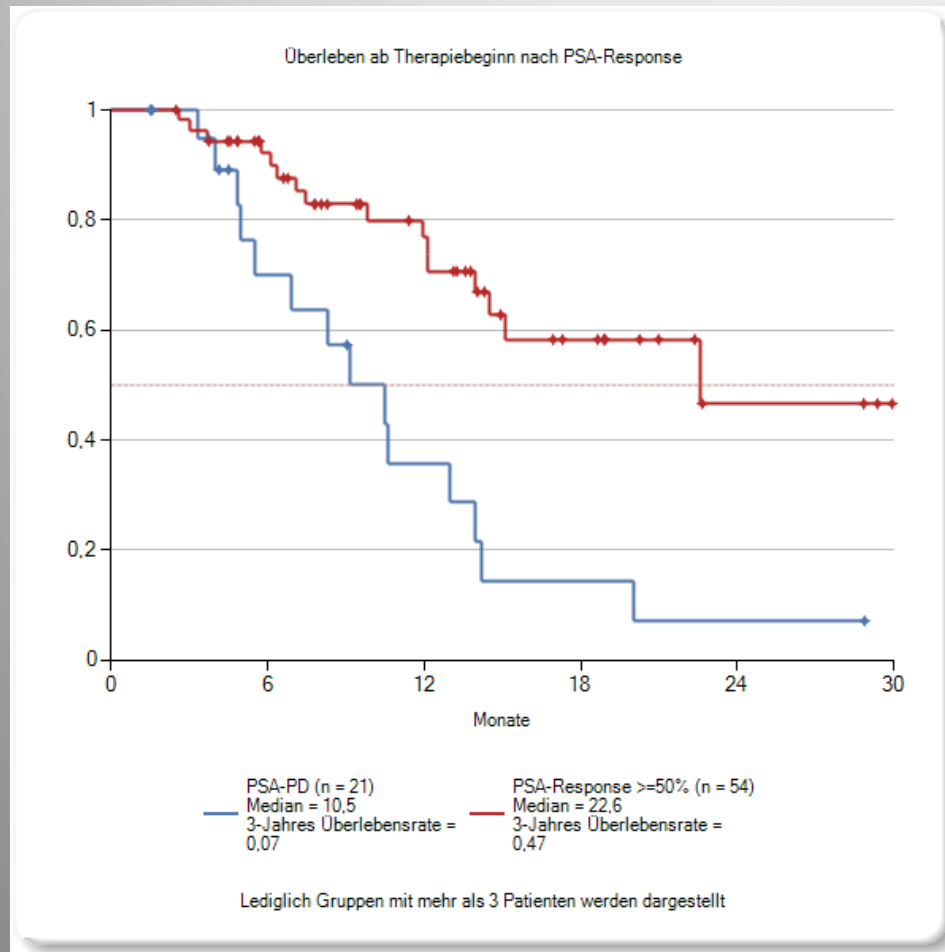


alle Patienten (n = 97)
14,5 Monate

Docetaxel (n = 65)
13,9 Monate

Docetaxel/Prednison (n = 31)
NA

Prostatakarzinom - Überleben



alle Patienten (n = 97)

14,5 Monate

PSA-response $\geq 50\%$ (n = 54)

22,6 Monate

PSA-Progression (n = 21)

10,5 Monate

Prostatakarzinom – Nebenwirkungen

Hämatologische Nebenwirkungen Grad 3/4

	D	DP
Anämie	3 (4,6%)	3 (9,7%)
Leukopenie	16 (24,6%)	6 (19,3%)
Thrombopenie	2 (3,1%)	1 (3,2%)

Nicht-Hämatologische Nebenwirkungen Grad 1-4

	D (n = 65)	DP (n = 31)
Fatigue	17 (26,2%)	15 (48,4%) 
Schmerzen	22 (33,8%) 	5 (16,1%)
Übelkeit	19 (29,2%)	5 (16,1%)
AP	16 (24,6%)	6 (19,4%)
Diarrhoe	12 (18,5%)	7 (22,6%)
periphere Neurotoxizität	11 (16,9%)	5 (16,1%)
Nagelveränderungen	11 (16,9%)	4 (12,9%)
Transaminasen	7 (10,8%)	5 (16,1%)
Infektion	9 (13,8%) 	2 (6,5%)
Kreatinin	9 (13,8%)	2 (6,5%)

Prostatakarzinom

Docetaxel/Prednison vs. Docetaxel

- **32%** (34% Praxen) vs. 67%
- höhere Rate an **stabilen Erkrankungen** (**50%** vs. 39%)
- höhere Rate an **PSA-response $\geq 50\%$** (**68%** vs. 49%)
- längere **progressionsfreie Zeit** mit **14,5** vs. 6,5 Monaten
- mediane **Überleben** ist nach 30 Monaten noch nicht erreicht (13,9 Monaten für Docetaxel)
- geringere Rate an **Schmerzen** **16%** vs. 34%
- höhere **Fatigue** mit **48%** vs. 26%

Prostatakarzinom – Publikationen

DGHO, 18.-22. Oktober 2013 in Wien

Therapie	n	PSA- response ≥ 50%	OR (%)	TTP (Mo.)	Ül (Mo.)	Literatur
Prednison Mitoxantron/Prednison	161		12 29 (p = 0,01)		10,8 11,0 (p = 0,27)	Tannock ³ 1996
Hydrocortison Hydrocortison/Mitoxantron	242				20,5 10,3 (p < 0,001) bei PSA- Ansprechen	Kantoff ⁴ 1996 (CALGB 9182)
Mitoxantron/Prednison + Placebo Mitoxantron/Prednison + Clodronat	209	palliative response 46 39 (p = 0,54)				Ernst ⁵ 2003
Docetaxel/Estramustin Mitoxantron/Prednison	674	50 27 (p = 0,001)	17 11 (p = 0,30)	6,3 3,2 (p < 0,001)	17,5 15,6 (p = 0,02)	Petrylak ⁶ 2004 (SWOG 99-16)
Docetaxel/Prednison (21d) Docetaxel/Prednison (7d) Mitoxantron/Prednison	1.006	45 (p=0,01) 48 (p=0,08) 32 (p < 0,001)	12 8 7 (p = 0,11)		18,9 (p=0,009) 17,4 (p=0,36) 16,5	Tannock ⁷ 2004 (TAX 327)
Docetaxel + Calcitriol Docetaxel + Placebo	250	63 52 (p = 0,07)				Beer ⁸ 2008

³Tannock 1996, JCO 14:1756-1764; ⁴Kantoff 1996, JCO 17:2506-2513; ⁵Ernst 2003, JCO 21:3335-3342; ⁶Petrylak 2004, NEJM;351:1513-20; ⁷Tannock 2004, NEJM;351:1502-12; ⁸Beer 2007, JCO 25:669-674