

# Welchen Einfluss haben Knochenschmerzen auf die Überlebenszeit von Patienten mit metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakarzinom unter einer Behandlung mit Docetaxel tatsächlich?

Stéphane Oudard<sup>††</sup>, Eugeniu Banu<sup>\*</sup>, Jacques Medioni<sup>\*</sup>, Florian Scotte<sup>\*</sup>, Adela Banu<sup>\*</sup>, Eric Levy<sup>\*</sup>, Johana Wasserman<sup>\*</sup>, Gabriel Kacso<sup>†</sup> und Jean-Marie Andrieu<sup>\*</sup>

*\*Abteilung Medizinische Onkologie und <sup>†</sup>EA 4054 Université Paris Descartes, ENVA, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Georges Pompidou European Hospital, Paris, Frankreich, und <sup>††</sup>Krebsinstitut „Ion Chiricuta“, Abteilung Radiotherapie, Cluj-Napoca, Rumänien*

Zur Veröffentlichung angenommen am 1. Oktober 2008

Art der Studie – Therapiestudie (Fallreihe)  
Evidenzniveau 4

## ZIELSETZUNGEN

Beurteilung des Nutzens eines frühzeitigen Beginns der Chemotherapie mit Docetaxel (der empfohlenen Erstlinienbehandlung) bei Patienten mit asymptomatischem metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakarzinom (HRPC).

## PATIENTEN UND METHODIK

Ausgewertet wurden die Daten von 145 Patienten mit HRPC, die an einem Zentrum in Frankreich zwischen Februar 2000 und Juni 2002 zytostatisch behandelt wurden. Die für die Auswertung in Frage kommenden Patienten wurden nach der Intensität der in der Ausgangslage vorhandenen Knochenschmerzen in drei Gruppen eingeteilt: minimale oder gar keine Schmerzen, leichte Schmerzen sowie mittelstarke bis starke Schmerzen. Primärer Endpunkt war der Einfluss der Knochenschmerzen auf das Gesamtüberleben.

## ERGEBNISSE

Docetaxel kam bei 67% der Patienten zur Anwendung. Im Vergleich zu den Patienten mit minimalen oder keinen Schmerzen war das Sterberisiko bei den Patienten mit leichten Schmerzen 1,56-mal und bei den Patienten mit mittelstarken bis starken Schmerzen 2,11-mal höher ( $p = 0,027$ ). In der Gruppe der Patienten mit minimalen oder keinen Schmerzen betrug die Gesamtüberlebenszeit im Median (95%iges Konfidenzintervall (KI)) unter einer Chemotherapie auf Docetaxel-Basis 23,1 (18,5–27,6) Monate gegenüber 14,1 (8,9–19,2) Monaten unter Mitoxantron ( $p = 0,001$ , Log-Rank-Test). Die Verdopplungszeit des Prostata-spezifischen Antigens (PSA-DT) hatte bei Patienten mit minimalen oder keinen Schmerzen einen signifikanten Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit. So lag diese bei einer PSA-Verdopplungszeit von  $\geq 45$  Tagen im Median bei 32,4 Monaten gegenüber 16,5 Monaten bei einer PSA-Verdopplungszeit von  $< 45$  Tagen ( $p < 0,001$ ).

## SCHLUSSEFOLGERUNGEN

Unsere Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass die Überlebenszeit bei Patienten mit HRPC und minimalen oder gar keinen Knochenschmerzen unabhängig von der jeweiligen Therapie möglicherweise länger ist als bei HRPC-Patienten mit leichten oder mittelstarken bis starken Knochenschmerzen. Darüber hinaus wiesen Patienten mit HRPC und minimalen oder keinen Knochenschmerzen unter einer Docetaxel-basierten Chemotherapie ein signifikant längeres Gesamtüberleben auf als die mit Mitoxantron behandelten HRPC-Patienten mit minimalen oder keinen Knochenschmerzen. Asymptomatische Patienten, die von einer frühzeitigen Chemotherapie profitieren können, lassen sich eventuell anhand der PSA-Verdopplungszeit identifizieren.

## SCHLÜSSELWÖRTER

Knochenschmerzen, hormonrefraktär, prognostischer Faktor, Prostatakarzinom, Überleben

## EINLEITUNG

Bei etwa 85–90% der Patienten mit androgenunabhängigem Prostatakarzinom kommt es zu Knochenmetastasen, Knochenschmerzen unterschiedlicher Ausprägung und schließlich zu unvermeidbaren ossären Komplikationen, die mit einer ganz erheblichen Morbidität und Mortalität verbunden sind [1]. Im Rahmen der Erforschung des natürlichen Krankheitsverlaufs des androgenunabhängigen Prostatakarzinoms in der „Vor-Chemotherapie-Ära“ konnte das Prostata-spezifische Antigen (PSA) als signifikanter Vorhersagefaktor für das Überleben identifiziert werden [2]. Beim metastasierten hor-

monrefraktären Prostatakarzinom (HRPC) handelt es sich um eine progredient verlaufende, mit einer ganz erheblichen Morbidität einhergehende Erkrankung, bei der den Patienten nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Zytostatika gelten beim HRPC als nur begrenzt sinnvoll einsetzbar und sind im Allgemeinen der Behandlung des symptomatischen Krankheitsverlaufs vorbehalten [3]. In dieser Situation konnte unter Mitoxantron in Kombination mit Prednison zwar ein im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Prednison signifikanter Nutzen in palliativer Hinsicht und bei der Besserung der Symptomatik, aber kein Vorteil bei der Überlebensdauer erzielt werden [4].

In zwei aktuellen, zeitgleich veröffentlichten Studien der Phase III (TAX 327 und SWOG 9916) konnte sowohl bei symptomatischen als auch bei asymptomatischen Patienten mit HRPC unter der Behandlung mit Docetaxel mit oder ohne Estramustin ein signifikanter Überlebensvorteil gezeigt werden [5,6]. Aufgrund dieser Befunde gilt die Erstlinienbehandlung mit Docetaxel heute beim metastasierten HRPC als Standardtherapie.

In der Studie TAX 327 war der erhobene Überlebensvorteil unter Docetaxel alle drei Wochen über alle Subgruppen hinweg unabhängig vom Vorliegen oder Fehlen von Knochenschmerzen zu beobachten [7]. Nach

einer Subgruppenauswertung waren die Hazard-Ratios (HR) für das Überleben bei asymptomatischen und symptomatischen Patienten vergleichbar [8]. Darüber hinaus zeigte sich in einer retrospektiven Untersuchung bei 50 HRPC-Patienten unter der Behandlung mit Docetaxel, dass es sich bei einer kurzen PSA-Verdopplungszeit (< 2 Monate) um den wichtigsten prognostischen Faktor handelte. Das Vorliegen von Symptomen korrelierte bei dieser Untersuchung hingegen nicht mit dem Gesamtüberleben.

Eine der derzeit wichtigsten Fragen betrifft den optimalen Zeitpunkt der Chemotherapie bei Patienten mit HRPC, vor allem im Hinblick auf das Vorliegen oder Fehlen von Symptomen. Sollte mit der Chemotherapie bereits bei Patienten mit asymptomatischem metastasiertem HRPC begonnen werden, und wann ist der beste Zeitpunkt für den Beginn der Docetaxel-Therapie? Viele Ärzte und/oder Patienten ziehen es vor, die Behandlung mit Docetaxel im Hinblick auf das relative Nutzen-Risiko-Verhältnis bei der Abwägung Wirksamkeit gegen Lebensqualität bis zum Auftreten von Symptomen hinauszuzögern. Auch die bestätigte Wirksamkeit sekundärer Hormontherapien, die möglicherweise mit geringeren Nebenwirkungen einhergehen, spricht für einen späteren Beginn der Chemotherapie [9]. Daher wird der mögliche Nutzen eines frühzeitigen Chemotherapiebeginns bei asymptomatischen Patienten nach wie vor kontrovers diskutiert [10].

Auf der Grundlage des Prinzips, dass es sich bei der Prognose um eine kontinuierliche Variable mit fließenden Übergängen zwischen „guter“ und „schlechter“ Prognose handelt [7], haben wir im Rahmen einer retrospektiven Untersuchung den Versuch unternommen, den Einfluss unterschiedlicher Ausprägungen von Knochenschmerzen auf das Überleben von Patienten mit HRPC unter der Behandlung mit Zytostatika zu quantifizieren.

## PATIENTEN UND METHODIK

Es handelt sich hierbei um eine retrospektive Auswertung der Krankenblätter von nacheinander an einem onkologischen Zentrum in Frankreich behandelten Patienten mit HRPC, die folgende Kriterien erfüllten: Progress unter Androgenblockade und nach Absetzen der Androgenentzugstherapie, Vorliegen eines ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) von  $\leq 2$  sowie Serum-Testosteronspiegel auf Kastrationsniveau von < 50 ng/ml. Nach den in der Ausgangslage vorhandenen Knochenschmerzen wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt: minimale oder gar keine Schmerzen, leichte Schmerzen, mittelstarke bis starke Schmerzen. Die dieser Kategorisierung zugrunde liegende Schmerzintensität war die

von den einzelnen Patienten anhand einer numerischen 11-Punkte-Rating-Skala (0 = keine Schmerzen, 1–3 = minimale Schmerzen, 4–6 = leichte Schmerzen, 7 oder 8 = mittelstarke Schmerzen, 9 oder 10 = starke Schmerzen) vorgenommene Einschätzung der eigenen Schmerzen [11]. Die Schmerzbeurteilung erfolgte durch direkte Befragung. Unmittelbar nach Erhebung des Schmerzscore-Ausgangswerts im Rahmen der Eingangsuntersuchung der jeweiligen Studie erhielten die Patienten Schmerzmittel.

Die Patienten erhielten alle drei Wochen entweder Docetaxel 70–75 mg/m<sup>2</sup> i.v. oder Mitoxantron 12 mg/m<sup>2</sup> i.v. sowie kontinuierlich niedrig dosiertes Prednison (10 mg/die) p.o. Alle Patienten waren in klinische Prüfungen der Phase II oder III eingeschlossen worden, in denen die Wirksamkeit von Docetaxel im Vergleich zu Mitoxantron untersucht wurde, und hatten vor Therapiebeginn nach erfolgter Aufklärung ihre schriftliche Einwilligung erteilt. Bei Progress oder Sicherheitsbedenken wurde die Therapie beendet. Bei einer objektiven oder biochemischen Remission wurden mindestens vier oder sechs Chemotherapiezyklen durchgeführt. Vor der Chemotherapie war die Gabe von Estramustin zulässig. Die Anwendung von Bisphosphonaten war nicht erlaubt. Die PSA-Verdopplungszeit wurde anhand von mindestens drei vor Beginn der Chemotherapie gemessenen PSA-Werten ermittelt ( $\geq 90$ -tägiges Intervall) [12].

Primärer Endpunkt war der Einfluss der Intensität der Knochenschmerzen (ausgewertet als kategorische Variable, wie oben beschrieben) auf die Gesamtüberlebenszeit, berechnet als Zeitraum zwischen Beginn der Chemotherapie und Tod bzw. bei zensierten (noch lebenden) Patienten dem Datum des letzten Kontrolltermins. Mit verschiedenen Variablen, so z.B. mit den potenziellen Einflussgrößen Alter, Gleason-Score, Hämoglobinspiegel, Anzahl Metastasierungsorte, PSA-Ausgangswert, Dauer der Hormonempfindlichkeit und ECOG-PS, wurden univariate Regressionsanalysen gerechnet. Als weitere Kovariablen von Interesse konnten die Werte für die alkalische Phosphatase und Lactatdehydrogenase sowie der Analgetikaverbrauch nicht mitberücksichtigt werden, da hierzu bei nur wenigen Patienten vollständige Daten vorlagen. Im anschließend gerechneten multivariaten Modell wurden nur diejenigen Variablen berücksichtigt, die sich bei den univariaten Analysen als statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Einflussgrößen erwiesen hatten. Mit Stratifizierung nach Chemotherapieschemata und unter Berücksichtigung wichtiger potenzieller prognostischer Einflussgrößen erfolgte zur Auswertung des primären Endpunkts eine multivariate Proportional-Hazards-Regressionsanalyse nach Cox [13]. Die multivariate Analyse wurde dabei schrittweise rückwärts gerechnet.

Sekundärer Endpunkt war der Zusammenhang zwischen PSA-Verdopplungszeit und Gesamtüberleben bei Patienten mit minimalen oder keinen Schmerzen. Die PSA-Verdopplungszeit wurde als binomiale Variable mit dem Median als Trennwert analysiert. Da einem Rückgang der PSA-Spiegel bei der Überlebensprognose von Patienten mit HRPC ein nur geringer Vorhersagewert zukommt, entschieden wir uns statt dessen für die PSA-Verdopplungszeit als Modellierungsvariable, wie dies auch in aktuellen Arbeiten empfohlen wird [12,14,15].

Die für die unterschiedlichen Intensitäten der Knochenschmerzen kumulativ beobachteten Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeiten wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode erfasst und mit einem stratifizierten Log-Rank-Test miteinander verglichen. Die für die Zeiträume 1, 2 und 3 Jahre errechneten deskriptiven Gesamtüberlebensraten wurden mit dem jeweiligen 95%igen KI angegeben. Zur Darstellung des Ausmaßes der Unterschiede zwischen den Knochenschmerz-Kategorien wurden die Reduktionen des Sterberisikos und die entsprechenden HR mit dem jeweiligen 95%igen KI berechnet.

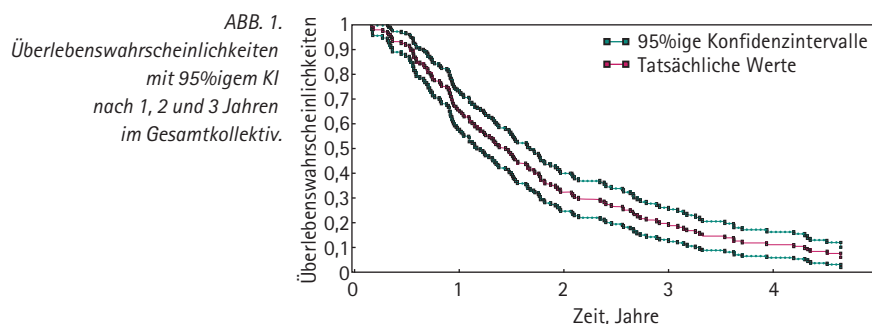
Da die hier ausgewerteten Patienten den verschiedenen Chemotherapieschemata nicht randomisiert zugeordnet wurden und die hier untersuchten Schemata literaturbekannte Unterschiede in ihren Auswirkungen auf die Überlebenszeit aufweisen, wurden alle Regressions- und Log-Rank-Analysen nach Chemotherapieschemata stratifiziert vorgenommen. Zur Abschätzung der Unterschiede zwischen den Knochenschmerz-Kategorien bei den Ausgangswerten demographischer, klinischer und laborchemischer kategorischer (ECOG-PS, Gleason-Score, Anzahl Metastasierungsorte, Lokalisation der Metastasen, Chemotherapieschema) und quantitativer (PSA-Verdopplungszeit, Alter, PSA- und Hämoglobinwert, Dauer der Hormonempfindlichkeit) Einflussgrößen wurde der t-Test nach Fisher bzw. nach Student herangezogen. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig zum Signifikanzniveau  $p < 0,05$  angestellt. Die durch multiples Testen zwischen den interessierenden Untergruppen erforderlich werdende Anpassung erfolgte mit Hilfe der Bonferroni-Korrektur zur Anpassung des Fehlers erster Art. Die Erstellung des Datenbestands erfolgte mit Hilfe einer relationalen Datenbank-Managementsystem-Software (FileMaker Pro™ 8.5 Version 2, Fa. FileMaker Inc, Santa Clara, Kalifornien, USA). Die statistische Auswertung wurde mit der SPSS-Software Version 16 (Fa. SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) und dem Programm Epi Info™ Version 3.5.1 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA) durchgeführt.

TAB. 1 Baseline Charakteristika nach der Intensität der Knochenschmerzen

Parameter	Knochenschmerzen			p-Wert
	Minimale oder keine	Leichte	Mittelstarke bis starke	
Anzahl Patienten	79	41	25	
Alter, Median (Extremwerte), Jahre	69 (51–83)	70 (55–77)	66 (51–91)	0,07
ECOG-PS, n (%)				
0	50 (63)	11 (27)	4 (16)	< 0,001
1	8 (35)	15 (37)	12 (48)	
2	1 (2)	14 (34)	9 (36)	
Nicht bekannt	0	1 (2)	0	
Gleason-Score, n (%)				
5–7	44 (56)	26 (64)	10 (40)	0,200
8–10	35 (44)	14 (34)	14 (56)	
Nicht bekannt	0	1 (2)	1 (4)	
Median (Extremwerte):				
Dauer der Hormonempfindlichkeit, Monate	38,3 (6,3–148,5)	38,6 (3,0–215,6)	38,9 (9,3–146,2)	0,220
Serum-PSA, ng/ml	80,1 (4,0–3014)	63,9 (4,2–2416)	72,6 (5,2–2658)	0,540
Hämoglobin, g/dl	12,3 (8,0–17)	12,5 (7,8–15,7)	12,9 (9,8–15,6)	0,001
PSA-Verdopplungszeit, Tage	43,4 (5,1–358,9)	53,6 (8,1–220,1)	33,7 (9,1–535,5)	0,280
Anzahl Metastasierungsorte, n (%)				
1	43 (54)	24 (59)	19 (76)	0,15
2	34 (43)	2 (29)	6 (24)	
≥ 3	2 (3)	5 (11)	0	
Lokalisation der Metastasen, n (%)				
Ossär	61 (97)	91 (94)	86 (90)	0,140
Lymphknoten	19 (30)	31 (32)	33 (34)	
Viszeral	7 (11)	8 (8)	8 (8)	
Chemotherapieschema, n (%)				
Mitoxantron	27 (34)	12 (29)	9 (36)	0,820
Docetaxel	52 (66)	29 (71)	16 (64)	

TAB. 2 Verteilung der Überlebenszeit nach der Intensität der Knochenschmerzen

Schmerzkatgorie (n)	Gesamtüberleben (95%iges KI)			
	Median, Monate	Nach 1 Jahr, %	Nach 2 Jahren, %	Nach 3 Jahren, %
Minimale oder keine Schmerzen (79)	21,4 (16,0–26,8)	75 (65–84)	43 (32–54)	29 (19–39)
PSA-Verdopplungszeit ≥ 45 Tage	32,4 (16,2–48,7)	86 (74–99)	62 (44–80)	45 (27–63)
PSA-Verdopplungszeit < 45 Tage	16,5 (10,0–22,9)	72 (58–87)	33 (18–49)	25 (11–39)
Leichte Schmerzen (41)	15,0 (8,2–21,8)	56 (41–71)	20 (7–32)	11 (1–21)
Mittelstarke bis starke Schmerzen (25)	13,1 (9,8–16,5)	52 (32–72)	20 (4–36)	4 (0–12)



## ERGEBNISSE

Ausgewertet wurden die Daten von 145 aufeinander folgenden Patienten, die zwischen

Februar 2000 und Juni 2002 am Institut des Hauptautors wegen eines HRPc behandelt wurden. Die in der Ausgangslage erhobenen Patientencharakteristika sind in Tab. 1 nach

Knochenschmerz-Kategorien getrennt dargestellt und waren in diesen drei nach der Intensität der ossären Schmerzen gebildeten Gruppen bei allen Parametern mit Ausnahme des ECOG-Performance-Scores und der Hämoglobinkonzentration vergleichbar. So fand sich beim ECOG-PS eine teilweise ungleichmäßige Verteilung: Mehr Patienten in den Gruppen mit leichten bzw. mittelstarken bis starken Knochenschmerzen wiesen einen schlechteren ECOG-PS (von 2) auf.

Das Alter der Patienten lag im Median (Extremwerte) bei 68 (51–91) Jahren. Etwa zwei Drittel der Patienten erhielten eine Chemotherapie auf Docetaxel-Basis, 93 % wiesen ossäre Metastasen auf, und mehr als die Hälfte (55 %; 95%iges KI: 46–63 %) hatten in der Ausgangslage minimale oder gar keine Schmerzen. Die Gesamtüberlebenszeit lag im Gesamtkollektiv im Median (95%iges KI) bei 17,3 (14,6–20) Monaten, und 93 % der Patienten verstarben. Im Gesamtkollektiv betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit (95%iges KI) nach einem Jahr 66 (58–73) %, nach zwei Jahren 32 (25–40) % und nach drei Jahren 20 (13–26) % (Abb. 1).

In Abhängigkeit von der Intensität der Knochenschmerzen fanden sich ganz erhebliche Unterschiede beim Gesamtüberleben (Tab. 2). So war die Gesamtüberlebenszeit im Me-

dian (95%iges KI) bei den Patienten mit minimalen oder gar keinen Schmerzen länger (21,4; 16–26,8 Monate) als bei den Patienten mit leichten Schmerzen (15; 8,2–21,8 Monate) bzw. mittelstarken bis starken Schmerzen (13,1; 9,8–16,5 Monate;  $p = 0,002$ , unstratifizierter Log-Rank-Test; Abb. 2). Bei der stratifizierten Auswertung zeigte sich, dass die Gesamtüberlebenszeit in der Gruppe der Patienten mit minimalen oder keinen Schmerzen unter einer Chemotherapie auf Docetaxel-Basis mit im Median (95%iges KI) 23,1 (18,5–27,6) Monaten signifikant länger war als unter einer Behandlung mit Mitoxantron (14,1 (8,9–19,2) Monate;  $p = 0,001$ , Log-Rank-Test). Zwischen der Intensität der Knochenschmerzen und dem Gesamtüberleben fand sich bei der univariaten Analyse eine statistisch signifikante Korrelation (HR 1,50; 95%iges KI: 1,20–1,88;  $p < 0,001$ ). Im Vergleich zur Gruppe der Patienten mit minimalen oder gar keinen Schmerzen war das Sterberisiko (95%iges KI) bei den Patienten mit leichten Schmerzen um den Faktor 1,56 (1,05–2,33;  $p = 0,027$ ) und bei den Patienten mit mittelstarken bis starken Schmerzen um den Faktor 2,11 (1,32–3,37;  $p = 0,002$ ) höher (stratifiziert nach Chemotherapieschemata). Die Unterschiede zwischen den für die drei Knochenschmerz-Kategorien erhaltenen Hazard-Funktionen sind in Abb. 3 dargestellt.

Unter der Behandlung mit Docetaxel war die mediane Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit asymptomatischem HRPc durchweg länger als bei den Patienten mit stark ausgeprägten Beschwerden (mittelstarken bis starken Schmerzen): Im Median (95%iges KI) betrug die Gesamtüberlebenszeit 23,1 (18,5–27,6) bzw. 13,5 (6,9–20,1) Monate. Als stärkster prognostischer Parameter erwies sich der ECOG-Performance-Status: So war das Sterberisiko (95%iges KI) bei einem ECOG-PS von 1 um den Faktor 2,1 (1,43–3,10) und bei einem ECOG-PS von 2 um den Faktor 5,2 (3,07–8,78) höher als bei Patienten mit einem ECOG-Performance-Score von 0 ( $p < 0,001$ ). Bei der multivariaten Analyse mit Berücksichtigung der Einflussgrößen ECOG-PS, Hämoglobinspiegel und Anzahl der Metastasierungsorte zeigte sich für ausgeprägt symptomatische Patienten mit mittelstarken bis starken Schmerzen ein 16%iger Anstieg des Sterberisikos.

Patienten mit minimalen oder keinen Schmerzen in der Ausgangslage wiesen je nach ihrer PSA-Verdopplungszeit vor dem Beginn der Chemotherapie ( $\geq 45$  versus  $< 45$  Tage) unterschiedlich lange Überlebenszeiten auf. So war die bei Patienten mit einer PSA-Verdopplungszeit von  $\geq 45$  Tagen im Median (95%iges KI) beobachtete Gesamtüberlebenszeit mit 32,4 (16,2–48,7) Monaten länger als die bei den Patienten mit einer PSA-Verdopp-

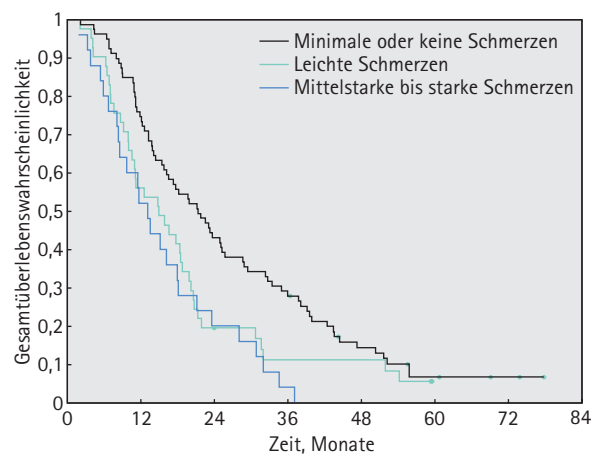


ABB. 2. Überlebenswahrscheinlichkeiten mit 95%igem KI nach der Intensität der Knochenschmerzen (minimale oder keine, leichte bzw. mittelstarke bis starke Schmerzen).

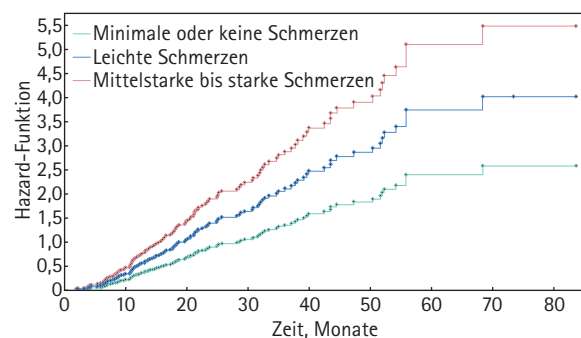


ABB. 3. Hazard-Funktion nach der Intensität der Knochenschmerzen (minimale oder keine, leichte bzw. mittelstarke bis starke Schmerzen), unter Berücksichtigung der Einflussgröße Chemotherapieschema.

lungszeit von  $< 45$  Tagen zu verzeichnende (16,5 (10,0–22,9) Monate;  $p < 0,001$ ; Tab. 2). Lediglich 25% (95%iges KI: 11–39%) der Patienten mit asymptomatischem HRPc und einem aggressiven Krankheitsverlauf (PSA-Verdopplungszeit  $< 45$  Tage) waren nach 3 Jahren noch am Leben, während dies bei den Patienten mit einer PSA-Verdopplungszeit von  $\geq 45$  Tagen bei 45% (95%iges KI: 27–30%) der Fall war ( $p < 0,001$ ).

## DISKUSSION

Nach Daten aus randomisierten Studien zur Anwendung von Docetaxel bei Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom (HRPCA) lassen sich unter diesem Zytostatikum vielversprechende Verbesserungen beim Gesamtüberleben, der Palliation der Symptome sowie der Lebensqualität erzielen [5,6]. In einer aktuellen Metaanalyse literaturbekannter Daten konnte bei Patienten mit HRPc zu verschiedenen Erhebungszeitpunkten (12, 18, 24 und 30 Monate) unter der Behandlung mit Docetaxel ein Überlebensvorteil verzeichnet werden, wobei dieser mit den Ergebnissen der Einzelstudien in Einklang stand [16]. In einer der Studien – einer in Frankreich durchgeführten randomisierten Studie der Phase II – wurde der Unterschied zwischen der Docetaxel- und der Mitoxantrongruppe bei der Überlebenszeit allerdings durch den Therapiewechsel im Sinne des Crossover verfälscht, da dadurch die Überlebenszeit einiger der Mitoxantrongruppe zugeordneten

und nach dem Versagen dieser Therapie auf Docetaxel umgestellten Patienten verlängert wurde [17].

Der Stellenwert der Chemotherapie bei Patienten mit metastasiertem HRPc wurde vor kurzem in einer systematischen Übersichtsarbeit dargelegt [18]. Zudem weisen anhand eines pharmakoökonomischen Modells erarbeitete Daten darauf hin, dass es sich bei Docetaxel in dieser Therapiesituation um eine kostenwirksame Behandlungsmöglichkeit handelt [19]. Sowohl von der FDA (Food and Drug Administration) in den USA als auch von der Europäischen Arzneimittelagentur EMA ist Docetaxel zur Behandlung des HRPc bei symptomatischen wie auch bei asymptomatischen Patienten zugelassen. Zwischen beiden Patientengruppen gibt es hinsichtlich der Behandlungsstrategie keine Unterschiede, und derzeit existieren keine FDA- oder EMA-Richtlinien, in denen der optimale Zeitpunkt des Beginns der Chemotherapie festgelegt würde. Wie von einigen Autoren bereits ausgeführt, ist der optimale Zeitpunkt einer Chemotherapie auf Docetaxel-Basis bislang nicht bekannt, da keine prospektiven klinischen Prüfungen vorliegen, in denen bestätigt worden wäre, dass ein frühzeitiger Behandlungsbeginn wirksamer ist als ein späterer [20,21]. In einer retrospektiven Auswertung von Patienten mit HRPc, die alle zwei Wochen mit Docetaxel und Estramustin behandelt wurden, ging das Vorhandensein von Knochenschmerzen mit einer ungünsti-



geren Prognose einher und wies eine von anderen Einflussgrößen unabhängige Korrelation mit der Gesamtüberlebenszeit auf [22]. In einer davon getrennt durchgeführten multivariaten Analyse erwiesen sich klinisch relevante Schmerzen als eine von zehn unabhängigen prognostischen Variablen, die bei Patienten mit metastasiertem HRPc nach 1, 2 und 5 Jahren mit dem Überleben signifikant korreliert waren (HR 1,48;  $p < 0,001$ ) [23]. In einer weiteren, am selben Kollektiv vorgenommenen Auswertung wies das Ansprechen der Schmerzen auf die Therapie zwar auch einen hohen Vorhersagewert für das Überleben auf, war aber diesbezüglich dennoch ein schwächerer Surrogatparameter [23]. Darüber hinaus sprechen einige größere Studien bei multivariater Analyse für einen unabhängigen Vorhersagewert der in der Ausgangslage erhobenen Intensität der Knochenschmerzen [5,6,17,24]. Vor kurzem wurden aus drei von der Cancer and Leukaemia Group durchgeführten randomisierten Multizenterstudien der Phase III Patienten mit HRPc, bei denen anhand des Brief Pain Inventory die Intensität der Knochenschmerzen erhoben wurde, ausgewertet. Bei Patienten mit niedrigen Scores ( $< 17$ ) betrug die Überlebenszeit im Median 17,6 Monate gegenüber 10,2 Monaten bei den Patienten mit hohen Punktzahlen ( $\geq 17$ ). Die Schmerzen korrelierten umgekehrt mit der Wahrscheinlichkeit einer PSA-Abnahme, einer objektiven Remission und der Zeit bis zum Progress hinsichtlich der ossären Filialisierung [25]. In einer Studie, in der die Kombination aus Mitoxantron, Prednison und Clodronat mit Mitoxantron, Prednison plus Placebo verglichen wurde, ergaben sich bei Patienten mit starken Schmerzen Anhaltspunkte für einen möglichen Nutzen der Chemotherapie in Kombination mit einem Bisphosphonat [26].

In der vorliegenden Studie war die Gesamtüberlebenszeit bei Patienten mit asymptomatischem HRPc durchweg länger als bei symptomatischen Patienten. Bei den mit Docetaxel behandelten Patienten waren die Überlebenszeiten mit den in früheren randomisierten Studien beobachteten vergleichbar [5,6]. Die mit Mitoxantron therapierten Patienten wiesen allerdings im Vergleich zu beiden Phase-III-Studien eine etwas kürzere Überlebenszeit auf. Bei Berücksichtigung des Crossover-Effekts ließe sich dieser Unterschied eventuell mit dem Auswascheffekt erklären, welcher – wie in einer früheren randomisierten Studie der Phase II gezeigt wurde – für den nach dem Versagen von Mitoxantron zu beobachtenden Nutzen von Docetaxel als Salvage-Therapie verantwortlich ist [17]. Bei asymptomatischen Patienten mit HRPc kann die PSA-Verdopplungszeit zur Differenzierung der Patienten in zwei nach dem klinischen Verlauf definierte Kategorien herangezogen werden. Dabei könnte eine kurze

PSA-Verdopplungszeit ( $< 45$  Tage) als Trigger für einen frühzeitigen Beginn der Chemotherapie, nämlich bereits vor dem Auftreten von Symptomen, dienen [12]. Knochenschmerzen gehen in der Regel mit einem schlechten ECOG-PS, einer kurzen PSA-Verdopplungszeit und einem aggressiveren Krankheitsverlauf einher. Unserer Einschätzung nach sind Knochenschmerzen als ein im natürlichen Krankheitsverlauf des HRPc spät auftretendes Ereignis zu sehen, das mit einer großen Tumorlast und viszerale Metastasen einhergeht. Bei symptomatischen Patienten beträgt der tatsächliche Überlebensvorteil unter einer Chemotherapie auf Docetaxel-Basis etwa 3 Monate und ist mit einer Besserung der Symptomatik sowie einer Verbesserung der Lebensqualität verbunden [5,8]. Zum eventuellen Nutzen einer Docetaxel-Therapie bei asymptomatischen Patienten mit HRPc liegen nur wenige publizierte Daten vor. In zwei groß angelegten prospektiven randomisierten Studien der Phase III zur Beurteilung der Docetaxel-Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenem HRPc setzte sich das im Hinblick auf die vorliegende Fragestellung interessierende Kollektiv aus Patienten zweier unterschiedlicher Untersuchungskollektive zusammen, wobei ca. 36% bzw. 45% der mit Docetaxel behandelten Patienten symptomatisch waren und bei Einschluss in die Studie an Knochenschmerzen litten [5,6].

Weitere große prospektive Studien sind zur Ermittlung des optimalen Zeitpunkts der Behandlung mit Docetaxel bei Patienten mit HRPc erforderlich, und zwar insbesondere bei asymptomatischen Patienten unter Heranziehung der PSA-Verdopplungszeit als Trigger für den Therapiebeginn. Für einen frühzeitigen Behandlungsbeginn spricht, dass die Chemotherapie bei anderen soliden Tumoren eher bei geringer Tumorlast wirksam ist. Zur Klärung dieser Fragestellung laufen derzeit etliche prospektive randomisierte klinische Studien mit Docetaxel in der neoadjuvanten und adjuvanten Situation bei Patienten mit steigenden PSA-Spiegeln ohne Anhaltspunkte für eine Metastasierung sowie bei hormonell unbehandelten Patienten mit Metastasierung [27–29].

Unter klinischen Alltagsbedingungen sollten Patienten mit symptomatischem HRPc als Erstlinientherapie mit Zytostatika behandelt werden, da sich damit – wie in klinischen Prüfungen gezeigt werden konnte – nicht nur das Überleben verbessern, sondern auch die Knochenschmerzen lindern lassen [5,6,17]. Bei Patienten mit HRPc und viszerale Metastasen ist auch bei fehlender Symptomatik von einem erhöhten Sterberisiko auszugehen. Dementsprechend rasch ist hier mit der Therapie zu beginnen. Von einigen Autoren wird bei HRPc-Patienten mit asymptomatischer Erkrankung und langer PSA-

Verdopplungszeit anstelle von Docetaxel eine zweite Hormontherapie oder die Behandlung mit den weniger toxischen Biologika („Targeted Drugs“) als Therapie der Wahl vorgeschlagen [9]. Bislang liegen aus randomisierten klinischen Prüfungen zum Vergleich der Chemotherapie mit Hormontherapien der zweiten Linie oder Biologika noch keine Ergebnisse vor.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass nach unseren Ergebnissen Patienten mit HRPc und minimalen oder gar keinen Knochenschmerzen unter einer Docetaxel-basierten Chemotherapie eine signifikant längere Gesamtüberlebenszeit aufweisen als unter der Therapie mit Mitoxantron. Darüber hinaus überleben HRPc-Patienten mit minimalen oder keinen Knochenschmerzen möglicherweise unabhängig von der jeweiligen Behandlung länger als HRPc-Patienten mit leichten oder mittelstarken bis starken Schmerzen. Ob dies auf die frühzeitigere Behandlung der Erkrankung als solche oder auf eine günstige Wirkung der Chemotherapie zurückzuführen ist, muss prospektiv untersucht werden. Ein frühzeitiger Beginn der Behandlung mit Docetaxel noch vor der Entwicklung von Knochenschmerzen könnte möglicherweise anhand der PSA-Verdopplungszeit festgelegt werden. Die Ergebnisse der Phase-III-Studien zum frühzeitigen Beginn der Behandlung mit Docetaxel in der neoadjuvanten Situation bei Patienten mit steigenden PSA-Konzentrationen ohne Anhaltspunkte für eine Metastasierung sowie bei hormonell nicht vorbehandelten Patienten mit Metastasierung werden dringend erwartet [27–29]. Weitere prognostische Parameter, wie z. B. die Ausgangsniveaus PSA-positiver zirkulierender Tumorzellen oder des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) im Serum, könnten zur Identifizierung derjenigen asymptomatischen Patienten mit erhöhtem Sterberisiko herangezogen werden, die von einer Chemotherapie profitieren können [30,31]. Daher wäre eine groß angelegte, prospektive, randomisierte klinische Prüfung der Phase III zur Klärung des potenziellen Nutzens eines frühzeitigen Beginns der Chemotherapie bei Patienten mit asymptomatischem HRPc dringend erforderlich.

## INTERESSENSKONFLIKTE

Keine Angaben.

## LITERATUR

- 1 Body JJ, Facon T, Coleman RE *et al.* A study of the biological receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand inhibitor, denosumab, in patients with multiple myeloma or bone metastases from breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 1221–8

- 2 Shulman MJ, Karam JA, Benaim EA. Prostate-specific antigen doubling time predicts response to deferred antiandrogen therapy in men with androgen-independent prostate cancer. *Urology* 2004; **63**: 732–6
- 3 Kantoff PW, Halabi S, Conaway M *et al*. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 2506–13
- 4 Tannock IF, Osoba D, Stockler MR *et al*. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian Randomized Trial with Palliative End Points. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 1756–64
- 5 Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH *et al*. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; **351**: 1513–20
- 6 Tannock IF, de Wit R, Berry WR *et al*. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; **351**: 1502–12
- 7 Ryan CJ, Eisenberger M. Chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer: now it's a question of 'when?'. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 8242–6
- 8 Berthold DR, Sternberg CN, Tannock IF. Management of advanced prostate cancer after first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 8247–52
- 9 Sowery RD, So AI, Gleave ME. Therapeutic options in advanced prostate cancer: present and future. *Curr Urol Rep* 2007; **8**: 53–9
- 10 Pienta KJ, Smith DC. Advances in prostate cancer chemotherapy: a new era begins. *CA Cancer J Clin* 2005; **55**: 300–18
- 11 Bral EE. Caring for adults with chronic cancer pain. *Am J Nurs* 1998; **98**: 26–32
- 12 Oudard S, Banu E, Scotte F *et al*. Prostate-specific antigen doubling time before onset of chemotherapy as a predictor of survival for hormone-refractory prostate cancer patients. *Ann Oncol* 2007; **18**: 1828–33
- 13 Pocock SJ, Assmann SE, Enos LE, Kasten LE. Subgroup analysis, covariate adjustment and baseline comparisons in clinical trial reporting: current practice and problems. *Stat Med* 2002; **21**: 2917–30
- 14 Pachynski RK, King C, Srinivas S. Prostate specific antigen doubling time (PSADT) in patients with hormone refractory prostate cancer (HRPC) undergoing docetaxel chemotherapy as a predictor of overall survival. *J Clin Oncol* 2007; **25**: (Abstract) 15556
- 15 Semeniuk RC, Venner PM, North S. Prostate-specific antigen doubling time is associated with survival in men with hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 2006; **68**: 565–9
- 16 Oudard S, Banu E, Banu A *et al*. Docetaxel versus mitoxantrone as first-line chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer patients. A meta-analysis of 3-years overall survival results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; **411**: (Abstract) 4634
- 17 Oudard S, Banu E, Beuzeboc P *et al*. Multicenter randomized phase II study of two schedules of docetaxel, estramustine, and prednisone versus mitoxantrone plus prednisone in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 3343–51
- 18 Mike S, Harrison C, Coles B, Staffurth J, Wilt TJ, Mason MD. Chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD005247
- 19 Collins R, Fenwick E, Trowman R *et al*. A systematic review and economic model of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of docetaxel in combination with prednisone or prednisolone for the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Health Technol Assess* 2007; **11**: iii–iv, xv–xviii, 1–179
- 20 Mancuso A, Oudard S, Sternberg CN. Effective chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer (HRPC): present status and perspectives with taxane-based treatments. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; **61**: 176–85
- 21 Oh WK, George DJ, Kaufman DS *et al*. Neoadjuvant docetaxel followed by radical prostatectomy in patients with high-risk localized prostate cancer: a preliminary report. *Semin Oncol* 2001; **28**: 40–4
- 22 Bamias A, Bozas G, Antoniou N *et al*. Prognostic and predictive factors in patients with androgen-independent prostate cancer treated with docetaxel and estramustine: a single institution experience. *Eur Urol* 2008; **53**: 323–31
- 23 Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, Ou Yang YC *et al*. Prostate-specific antigen and pain surrogacy analysis in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 3965–70
- 24 Nelius T, Klatte T, Yap R *et al*. A randomized study of docetaxel and dexamethasone with low- or high-dose estramustine for patients with advanced hormone-refractory prostate cancer. *BJU Int* 2006; **98**: 580–5
- 25 Halabi S, Vogelzang NJ, Kornblith AB *et al*. Pain predicts overall survival in men with metastatic castration-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 2544–9
- 26 Ernst DS, Tannock IF, Winkler EW *et al*. Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain. *J Clin Oncol* 2003; **21**: 3335–42
- 27 Fizazi K, Gravis G, Culine S. The GETUG 12 trial, a phase III randomized trial of docetaxel-estramustine in high risk localized prostate cancer: clinical design and current status. *Prostate cancer symposium. Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; **153**: 231s, Abstract
- 28 Gravis G, Fizazi K, Joly F *et al*. Randomized phase III study comparing docetaxel and androgen deprivation therapy (ADT) versus ADT alone in androgen dependent metastatic prostate cancer (GETUG-15/0403): A French national multicentric study sponsored by the French Federation des Centres. *Proc Am Soc Clin Oncol, prostate cancer symposium* 2007; **154**: Abstract 161
- 29 Oudard S, Banu E, Latorzeff I *et al*. Non-metastatic high-risk prostate cancer patients with biochemical relapse only after local treatment. A prospective randomized phase III study comparing hormonal therapy +/-docetaxel. Prostate Cancer Symposium. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; **155**: Abstract 212
- 30 George DJ, Halabi S, Shepard TF *et al*. Prognostic significance of plasma vascular endothelial growth factor levels in patients with hormone-refractory prostate cancer treated on Cancer and Leukemia Group B 9480. *Clin Cancer Res* 2001; **7**: 1932–6
- 31 Halabi S, Small EJ, Hayes DF, Vogelzang NJ, Kantoff PW. Prognostic significance of reverse transcriptase polymerase chain reaction for prostate-specific antigen in metastatic prostate cancer: a nested study within CALGB 9583. *J Clin Oncol* 2003; **21**: 490–5

**Korrespondenzadresse:** Stéphane Oudard, Medical Oncology Department, Georges Pompidou European Hospital, 20 rue Leblanc, 75908 Paris Cedex 15, EA 4054, Paris René Descartes University, ENVA, Frankreich. E-Mail: stephane.oudard@egp.aphp.fr

**Abkürzungen:** HRPC = hormonrefraktäres Prostatakarzinom; HR = Hazard-Ratio; DT= doubling time; ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FDA = Food and Drug Administration; EMEA = European Agency for the Evaluation of Medicinal Products.

PROOF

---

© für die deutsche Übersetzung Blackwell Verlag GmbH, Berlin 2009

Titel der Originalarbeit:

What is the real impact of bone pain on survival in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer treated with docetaxel?

Sonderdrucke

Barbara Beyer

Tel.: +49 (0)30 47 0314-67

barbara.beyer@wiley.com

SAA92119