



Prostatakarzinom

Docetaxel-basierte Chemotherapie bei älteren Patienten (75 Jahre und älter) mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom

Antoine Italiano^{a,b}, Cécile Ortholan^b, Stéphane Oudard^c, Damien Pouessel^d,
Gwenaëlle Gravis^e, Philippe Beuzeboc^f, Emmanuelle Bompas^g, Aude Fléchon^h,
Florence Jolyⁱ, Jean-Marc Ferrero^b, Karim Fizazi^{a,*}

^a Medizinische Abteilung, Institut Gustave Roussy, Villejuif, Frankreich

^b Abteilung für medizinische Onkologie, Centre Antoine-Lacassagne, Nizza, Frankreich

^c Abteilung für medizinische Onkologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, Frankreich

^d Abteilung für medizinische Onkologie, Centre Val d'Aurelle, Montpellier, Frankreich

^e Abteilung für medizinische Onkologie, Institut Paoli Calmettes, Marseille, Frankreich

^f Abteilung für medizinische Onkologie, Institut Curie, Paris, Frankreich

^g Abteilung für medizinische Onkologie, Centre René Gauducheau, Nantes, Frankreich

^h Abteilung für medizinische Onkologie, Centre Léon Bérard, Lyon, Frankreich

ⁱ Abteilung für medizinische Onkologie, Centre François Baclesse, Rouen, Frankreich

Informationen zum Artikel

Historie des Artikels:

Angenommen am 30. Juli 2008

Vor dem Druck am 8. August
2008 online veröffentlicht

Schlüsselwörter:

Docetaxel

Prostatakarzinom

Ältere Männer

Hormonrefraktär

Docetaxel wöchentlich

Zusammenfassung

Hintergrund: Es gibt keine Daten zum Behandlungsmuster bei sehr alten Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom (HRPC), die mit Docetaxel behandelt wurden.

Ziel: Beurteilung der routinemäßigen Anwendung der Docetaxel-basierten First-Line-Chemotherapie bei HRPC-Patienten mit einem Alter von über 75 Jahren.

Studiendesign, Setting und Teilnehmer: Es wurden die Krankenakten von 175 Patienten mit HRPC überprüft, die mindestens 75 Jahre alt waren und zwischen 2000 und 2007 an neun Prostatakarzinomzentren der Maximalversorgung in Frankreich mit Docetaxel als First-Line-Therapie behandelt wurden.

Maße: Ansprechrate, Überleben und unerwünschte Ereignisse (UE).

Ergebnisse und Einschränkungen: Das mediane Alter betrug 78 Jahre. Fünf- und neunzig Patienten (54 %) erhielten ein dreiwöchentliches Standardregime (SR) und 80 Patienten (46 %) bekamen ein adaptiertes Behandlungsregime (AR), das auf der Grundlage eines wöchentlichen Schemas mit mehreren Ruhephasen angewendet wurde. Die Patienten, die mit einem AR behandelt wurden, waren älter (> 80 Jahre) und befanden sich in einem schlechteren Performance-Status (PS ≥ 2) als die mit dem SR behandelten Patienten. In Bezug auf die PSA-Ansprechraten (prostataspezifisches Antigen) gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Standardregime und der adaptierten Therapie (71 % vs. 68 %, $p = 0,79$). Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS, progression-free survival) lag bei 7,4 Monaten. Das Gesamtüberleben (OS, overall survival) betrug im Median 15 Monate. Die Inzidenz für unerwünschte Ereignisse (UEs) vom Grad

* Korrespondierender Autor. Institut Gustave Roussy, Département de Médecine, 39 rue Camille Desmoulins, 94800 Villejuif, Frankreich.
E-Mail-Adresse: fizazi@igr.fr (K. Fizazi).

3 oder 4 betrug 46 % und korrelierte mit einem schlechten Performance-Status und dem Vorliegen viszeraler Metastasen, nicht aber mit dem Behandlungsregime. In der AR-Gruppe kam es häufiger zu einem toxizitätsbedingten frühzeitigen Behandlungsabbruch als in der SR-Gruppe (30 % vs. 8,4 %, $p = 0,0005$). Lediglich der Performance-Status und das Vorliegen viszeraler Metastasen erwiesen sich in einer multivariaten Analyse als Prädiktoren für das Gesamtüberleben.

Schlussfolgerungen: Docetaxel ist bei älteren Patienten mit gutem Performance-Status wirksam und anwendbar. Die optimale Behandlung dieser gebrechlichen Patienten mit HRPC muss jedoch noch gefunden werden. Um diejenigen älteren HRPC-Patienten besser identifizieren zu können, die für eine Chemotherapie nicht geeignet sind, sollten geriatrische Instrumente eingesetzt werden. Das Alter selbst sollte nicht als Kriterium angewendet werden, um einem Patienten mit HRPC eine potenziell wirksame Chemotherapie zu versagen.

© 2008 European Association of Urology. Veröffentlicht von Elsevier B.V. Alle Rechte vorbehalten.

1. Einleitung

Unter den älteren Menschen in Europa und Nordamerika nimmt die Karzinominzidenz dramatisch zu. Mehr als 30 % der Patienten, bei denen jedes Jahr ein Karzinom diagnostiziert wird, sind über 75 Jahre alt [1]. Dieser demographische Trend war weltweit der Grund für die Entwicklung geriatrischer Onkologieprogramme zur Behandlung älterer Karzinompatienten. So fordert beispielsweise das wissenschaftliche Beratungsgremium des französischen Krebsforschungsinstituts INCa (Institut National du Cancer) die Onkologen seit 2005 intensiv dazu auf, die Wissensgrundlagen zur Krebstherapie bei älteren Patienten erweitern zu helfen.

Nach dem Lungenkarzinom stellt der Prostatakrebs die häufigste karzinombedingte Todesursache beim Mann dar [2]. Mehr als 40 % dieser Fälle werden bei Männern diagnostiziert, die über 75 Jahre alt sind [1]. Die meisten dieser prostatakarcinombedingten Todesfälle sind die Folge einer metastasierenden hormonrefraktären Erkrankung. Docetaxel war der erste Wirkstoff, der bei Patienten mit metastasierendem hormonrefraktärem Prostatakarzinom (HRPC) einen Überlebensvorteil bot. Zwei randomisierte Phase-III-Studien zeigten, dass das Gesamtüberleben (OS) durch die Docetaxel-basierte Chemotherapie im Vergleich zur Mitoxantron-Prednison-Kombinationsbehandlung signifikant verbessert wurde [3,4]. Der Überlebensvorteil, der sich aus der Anwendung von Docetaxel ergab, war jedoch nur mit dem dreiwöchentlichen und nicht mit dem wöchentlichen Behandlungsschema statistisch signifikant [3]. Aus diesem Grund ist Docetaxel in der Dosierung von 75 mg/m² alle 21 Tage das einzige Behandlungsregime, das von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA und der Europäischen Zulassungsbehörde für Arzneimittel EMEA zur Behandlung des metastasierenden HRPC zugelassen wurde. Das dreiwöchentliche Behandlungsschema war jedoch mit einer im Vergleich zum wöchentlichen Schema signifikant höheren Inzidenz für schwere Neutropenien verbunden [3,5–8].

Viele medizinische Onkologen sind bei sehr alten HRPC-Patienten mit der Verordnung des dreiwöchentlichen Docetaxel-Standardregimes nach wie vor zurückhaltend, da sie wegen der Verträglichkeit Bedenken haben. Mit dem Ziel, evidenzbasierte Literatur zu diesem spezifischen Thema beizutragen, führten wir eine landesweite Erhebung durch, um die routinemäßige Anwendung der Docetaxel-basierten First-Line-Chemotherapie bei HRPC-Patienten mit einem Alter von über 75 Jahren zu beurteilen.

2. Methoden

2.1 Patienten

In diese Studie wurden alle Patienten mit metastasierendem HRPC eingeschlossen, die über 75 Jahre alt waren und zwischen Januar 2000 und Januar 2007 an neun französischen Prostatakarcinomzentren der Maximalversorgung mit einer Docetaxel-basierten First-Line-Therapie behandelt wurden. Keiner der Patienten war zuvor mit Zytostatika behandelt worden. Die Genauigkeit aller klinischen, pathologischen und radiologischen Daten, die aus den Datenbanken der jeweiligen Institutionen abgerufen wurden, wurde für jeden Patienten von einem unabhängigen Prüfer anhand der Patientenunterlagen validiert. Als Standardregime (SR) wurde das Regime angesehen, das die alle 21 Tage erfolgende Gabe von 70–75 mg/m² Docetaxel vorsah. Hingegen wurden alle alternativen Schemata der Docetaxel-Gabe als adaptierte Regime (AR) bezeichnet. Patienten, die außer Docetaxel noch andere Zytostatika erhielten, wurden – außer es handelte sich dabei um Estramustin – aus der Studie ausgeschlossen. Die Toxizität wurde entsprechend den allgemeinen Toxizitätskriterien des Nationalen Krebsforschungsinstituts der USA v.3.0 (NCI-CTC 3.0, National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) beurteilt. Eine PSA-Response (prostataspezifisches Antigen) war definiert als eine Verringerung der PSA-Konzentration um mindestens 50 % gegenüber dem Ausgangswert, wobei die Reduktion über einen Zeitraum von wenigstens 4 Wochen andauern musste. Bei den Patienten, deren Tumor messbar war, wurde die beste Response zudem auf der Grundlage der in den Patientenunterlagen dokumentierten Daten und entsprechend den Kriterien zur Beurteilung des Therapieansprechens solider Tumoren (RECIST-Kriterien, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) klassifiziert [9]. Eine Progression war definiert als ein Anstieg der PSA-Konzentration im Serum

um 25 % über den Nadir (auf mindestens 5 ng/ml), was durch einen zweiten Wert bestätigt wurde [10], oder als eine Progression des messbaren Tumors entsprechend der Definition der RECIST-Kriterien oder als das Auftreten neuer Läsionen im Knochenszintigramm. Begleiterkrankungen, die auf einer zuvor erstellten Liste mit 19 Krankheiten aufgeführt waren, wurden ebenfalls dokumentiert [11]. Schmerzen lagen definitionsgemäß vor, wenn narkotische oder nicht-narkotische Analgetika täglich eingenommen wurden.

2.2 Statistische Auswertung

Grundlage der statistischen Auswertung der demographischen Ausgangsdaten und klinischen Behandlungsergebnisse waren alle Daten, die am Cut-off-Datum, dem 30. November 2007, vorlagen.

Das Gesamtüberleben (OS) war definiert als das Intervall zwischen dem Beginn der Therapie und dem Zeitpunkt des Todes oder der letzten Nachuntersuchung. Für das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde der Zeitraum vom Behandlungsbeginn bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression oder des Todes aus jeglicher Ursache berechnet. Die Schätzung der Überlebensraten erfolgte mithilfe der Kaplan-Meier-Methode mit der Statistik-Software SPSS 12.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) für Überlebenskurven. Um die Verteilung der Variablen in der Population darzustellen, wurde die beschreibende Statistik herangezogen. Die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden im Falle kategorialer Variablen mithilfe des Chi-Quadrat-Tests oder des Exakten Tests nach Fisher und im Falle von kontinuierlichen Variablen mithilfe des *t*-Tests beurteilt. Univariate und multivariate Analysen wurden mittels Cox-Regression durchgeführt und umfassten die folgenden Variablen: Alter (<80 oder ≥80 Jahre), Performance-Status nach ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (≤1 oder ≥2), bestehende Begleiterkrankungen (0 oder ≥1), bei der Ausgangserhebung vorhandene Schmerzen, Vorliegen viszeraler Metastasen, PSA-Ausgangswert (<111 oder ≥111 ng/ml), die zusätzliche Gabe von Estramustin zur Chemotherapie und das Behandlungsschema von Docetaxel (Standard oder adaptiert). Die Variablen in Verbindung mit dem Überleben, die in der univariaten Analyse einen *p*-Wert von <0,20 aufwiesen, wurden in die multivariate Regressionsanalyse einbezogen. Alle statistischen Tests waren zweiseitig und ein *p*-Wert von <0,05 zeigte statistische Signifikanz an.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenmerkmale

Insgesamt wurden 175 Patienten in die Studie aufgenommen. Die Hauptmerkmale der Studienteilnehmer sind in Tabelle 1 entsprechend der Behandlungsgruppe dargestellt. Die Patienten, die mit einem AR behandelt wurden, waren älter (>80 Jahre), in einem schlechteren Allgemeinzustand (Performance-Status ≥2) bzw. litten unter größeren Schmerzen als die mit dem SR behandelten Patienten (41 % vs. 25 %, *p* = 0,04; 28 % vs. 14 %, *p* = 0,04 bzw. 63 % vs. 42 %, *p* = 0,01). Der mediane PSA-Ausgangswert lag in der Gesamtpopulation bei 111 ng/ml (Range: 0,04–37.200). Die fünf häufigsten Begleiterkrankungen waren Hypertonie (medizinisch behandelt, *n* = 42), koronare Herzkrankheit (*n* = 11), Diabetes mellitus (medizinisch behandelt, *n* = 11), supraventrikuläre Arrhythmie (medizinisch behan-

Tabelle 1 – Patientenmerkmale (n = 175)

	AR (n = 80)	SR (n = 95)
Alter bei Diagnosestellung, Jahre		
Medianwert	78	77
Mittelwert	78,9	77,9
≥80 Jahre (%)	41,2*	25,3*
Performance-Status nach ECOG (%)		
≤1	72,5	86,3
≥2	27,5*	13,7*
Begleiterkrankungen		
Mediane Anzahl	1	1
Range	0–2	0–4
PSA (ng/ml)		
Medianwert	102	113
Range	0,04–2.179	0,04–37.200
Schmerzen (%)		
Tägliche Einnahme von Analgetika (insgesamt)	62,5*	42,1*
Tägliche Einnahme von narkotischen Analgetika	37,5	36,8
Tägliche Einnahme von nicht-narkotischen Analgetika	15,0	5,3
Ausdehnung der Erkrankung (%)		
Knochenmetastasen	83,7	80,0
Viszerale Metastasen	33,7	22,1
Messbare Läsionen	62,5	49,5
Nachweis einer Progression bei Studieneintritt (%)		
PSA	81,2	77,9
Messbare/nicht-messbare Läsionen	67,5	62,1

AR: adaptiertes Regime; SR: Standardregime; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PSA: prostataspezifisches Antigen.
* *p* < 0,05 für den Vergleich zwischen den beiden Gruppen.

delt, *n* = 5) und chronisch obstruktive Lungenerkrankung (medizinisch behandelt, *n* = 3).

3.2 Behandlungsschema

Die Behandlungsmuster für Docetaxel sind in Tabelle 2 beschrieben. Bei 95 Patienten (54 %) erfolgte eine Behandlung mit dem SR. Mit einem AR wurden 80 Patienten (46 %) behandelt, wobei die Gabe in 89 % der Fälle nach einem wöchentlichen Schema vorgenommen wurde. Die Prämedikation mit Prednison oder Methylprednisolon erfolgte entsprechend der lokalen Praxis (im Allgemeinen erhielten die Patienten, die mit einem dreiwöchentlichen Regime behandelt wurden, 12 Stunden und eine Stunde vor der Docetaxel-Infusion 60 mg und die Patienten mit wöchentlicher Behandlung bekamen eine Stunde vor der Docetaxel-Gabe 60 mg). Eine Reduktion der Dosis – zwischen 15 % und 20 % – wurde bei 12 Patienten (15 %) der AR-Gruppe und bei 15 Patienten (15,8 %) der SR-Gruppe vorgenommen (*p* = 0,95). In 33 Fällen (19 %) wurde die Docetaxel-Behandlung mit Estramustin ergänzt. Von diesen 33 Patienten wurden 18 mit einem AR und 15 mit dem SR behan-

Tabelle 2 – Schemata der Docetaxel-basierten Behandlung (n = 175)

	Patientenzahl	%	Mediane Anzahl der Zyklen (Range)
SR (n = 95)			
Docetaxel 75 mg/m ² alle 3 Wochen	68	71,5	6 (1–10)
Docetaxel 70 mg/m ² alle 3 Wochen	27	28,5	6 (1–9)
AR (n = 80)			
Docetaxel 30–35 mg/m ² wöchentlich für 6 von jeweils 8 Wochen	27	33,8	2 (1–4)
Docetaxel 35 mg/m ² wöchentlich für 2 von jeweils 3 Wochen	26	32,5	6 (2–18)
Docetaxel 50–60 mg/m ² alle 3 Wochen	9	11,2	5 (1–10)
Docetaxel 30–35 mg/m ² wöchentlich für 3 von jeweils 4 Wochen	7	8,7	3 (1–4)
Docetaxel 30–35 mg/m ² wöchentlich für 5 von jeweils 6 Wochen	6	7,5	3 (1–5)
Docetaxel 30–35 mg/m ² wöchentlich für 4 von jeweils 5 Wochen	5	6,3	2 (1–4)

AR: adaptiertes Regime; SR: Standardregime.

delt. Siebzehn Patienten (9,7 %) wurden prophylaktisch mit dem Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor (G-CSF) behandelt: Mit Ausnahme von zwei Patienten gehörten alle zur SR-Gruppe.

3.3 Toxizität

Vier Todesfälle (2,3 %) wurden mit der Behandlung in Verbindung gebracht: zwei Todesfälle aufgrund einer schweren Sepsis, einer aufgrund einer gastrointestinalen Blutung und einer aufgrund einer schweren Dehydratation. Bei 80 Patienten (46 %) kam es zu mindestens einem toxischen Ereignis vom Schweregrad 3 oder 4. Die Gesamthäufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (UE) korrelierte signifikant mit einem Wert für den Performance-Status von ≥ 2 ($p = 0,0045$) und dem Vorliegen viszeraler Metastasen ($p = 0,0012$), nicht jedoch mit dem Alter ($p = 0,12$), Begleiterkrankungen ($p = 0,34$), dem PSA-Spiegel ($p = 0,10$), der zusätzlichen Gabe von Estramustin zu Docetaxel ($p = 0,87$) oder der Art des Behandlungsregimes ($p = 0,13$). In der SR-Gruppe hatten jedoch mehr Patienten schwere Neutropenien ($p = 0,0004$) und febrile Neutropenien ($p = 0,02$) als in der AR-Gruppe, während die Inzidenz für schwere Ermüdungszustände in der AR-Gruppe signifikant größer war ($p = 0,01$). Zweiunddreißig Patienten (18 %) brachen die Behandlung aufgrund von UEs frühzeitig ab. Der Anteil der Patienten, die die Behandlung toxizitätsbedingt abbrachen (Tabelle 3), war in der AR-Gruppe signifikant höher als in der SR-Gruppe (30 % vs. 8 %, $p = 0,0005$).

3.4 Therapieansprechen

In Bezug auf die PSA-Response wurden 136 Patienten (77,8 %) ausgewertet. Bei insgesamt 95 Patienten (70 %) kam es zu einer nachgewiesenen Abnahme des PSA-Werts um ≥ 50 % gegenüber dem Ausgangswert. Hinsichtlich der PSA-Response-Raten gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der SR- und der AR-Gruppe (71 % vs. 68 %, $p = 0,79$). Nach den

RECIST-Kriterien hatten 97 Patienten (55 %) einen messbaren Tumor. Die Gesamt-Response-Rate betrug 41 %: Zwei Patienten (2 %) zeigten eine vollständige Response und bei 38 Patienten (39 %) kam es zu einer partiellen Response. Bezüglich der Gesamt-Response-Raten für die messbaren Tumoren fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem Standard- und dem adaptierten Behandlungsregime (40 % vs. 43 %, $p = 0,96$).

3.5 Überleben

Der mediane Nachuntersuchungszeitraum betrug 13 Monate (Range: 1–47 Monate). Zum Zeitpunkt der Auswertung (30. November 2007) waren 124 Patienten verstorben und 51 noch am Leben. Als Todes-

Tabelle 3 – Unerwünschte Ereignisse Grad 3–4 (%)

	AR (n = 80)	SR (n = 95)	p-Wert*
Anämie	5,0	6,0	0,96
Thrombozytopenie	2,5	2,0	0,77
Neutropenie	5,0	25,0	0,0004
Febrile Neutropenie	1,0	9,5	0,02
Ermüdung	20,0	6,0	0,01
Übelkeit, Erbrechen	1,0	2,0	0,94
Diarrhoe	9,0	4,0	0,30
Nagelveränderungen	4,0	2,0	0,74
Sensorische Neuropathie	2,5	2,0	0,77
Appetitlosigkeit	2,5	1,0	0,85
Stomatitis	2,5	0,0	0,40
Dyspnoe	1,0	0,0	0,88
Peripheres Ödem	1,0	0,0	0,88
Exanthem/Schuppung	5,0	0,0	0,09
Cholestase	1,0	0,0	0,88
≥ 1 UE	52,5	40,0	0,13
≥ 1 nicht-hämatologisches UE	40,0	15,8	0,0006
Behandlungsbedingter Tod	2,5	2,0	0,77

AR: adaptiertes Regime; SR: Standardregime; UE: unerwünschtes Ereignis.

* Die p-Werte beziehen sich auf den Vergleich der Prozentwerte der Patienten mit UEs vom Grad 3 oder 4 in jeder Behandlungsgruppe.

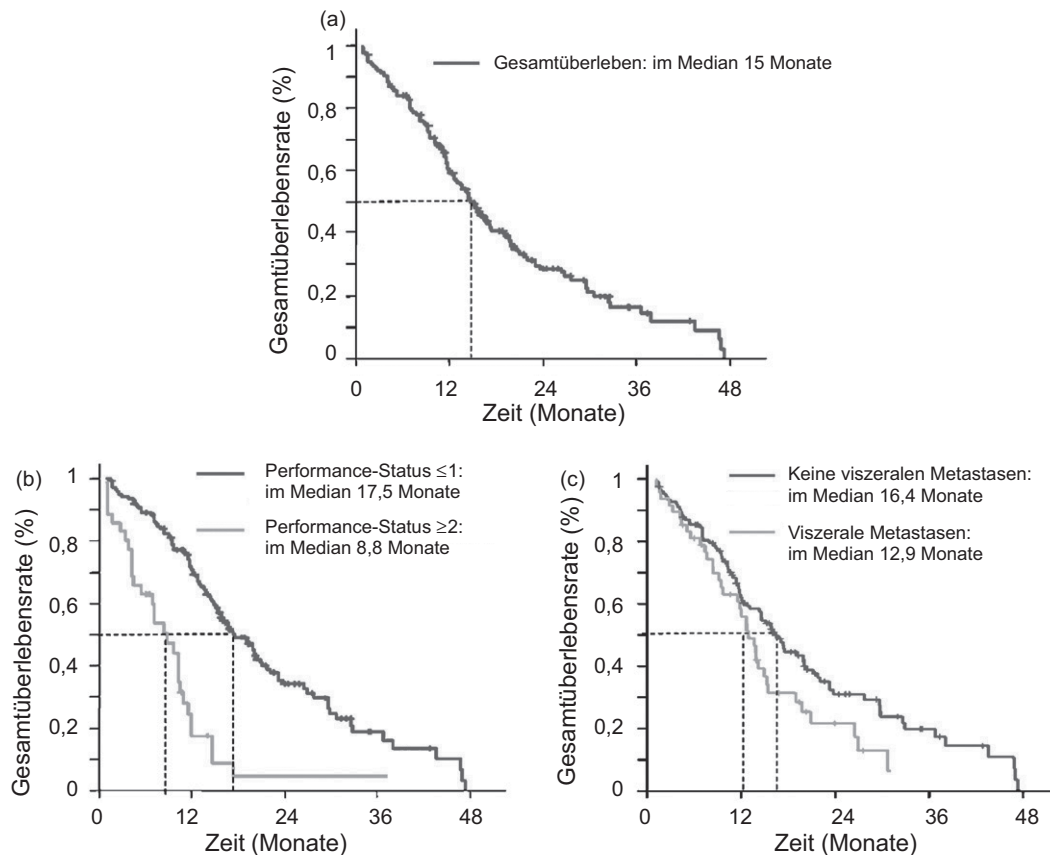


Abb. 1 – Kaplan-Meier-Kurven (a) für das Gesamtüberleben, (b) in Abhängigkeit vom Performance-Status und (c) beim Vorliegen von viszerale Metastasen.

ursachen wurden dokumentiert: ein Fortschreiten der Erkrankung (113 Patienten, 91%), die mit der Behandlung verbundene Toxizität (4 Patienten, 3 %) und interkurrente Erkrankungen (7 Patienten, 6 %). Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) lag bei 7,4 Monaten (95 %-Konfidenzintervall [KI]: 6,5–8,4). Die Einjahres- bzw. Zweijahres-Raten für das PFS lagen bei 25,5 % (95 % KI: 18,9–32,1) bzw. 5,1 % (95 % KI: 0,1–9,1) (Abb. 1). Das Gesamtüberleben betrug im Median 15 Monate (95 % KI: 12,8–17,1). Die Einjahres- bzw. Zweijahres-Überlebensraten betrugen 59,3 % (95 % KI: 51,8–66,8) bzw. 28,7 % (95 % KI: 21–36,4) (Abb. 1). In der univariaten Analyse wurde ein nicht-signifikanter Trend (Hazard Ratio [HR]: 0,78; $p = 0,15$) für ein besseres Gesamtüberleben (OS) bei den Patienten beobachtet, die mit dem SR behandelt wurden. In der multivariaten Analyse waren der Performance-Status und das Vorliegen viszerale Metastasen statistisch signifikante prädiktive Faktoren für das Gesamtüberleben (Tabelle 4).

3.6 Betreuung der Patienten nach der Docetaxel-Chemotherapie

Nach Beendigung der First-Line-Chemotherapie mit Docetaxel wurden 123 Patienten (70,3 %) ausschließ-

lich mit der bestmöglichen supportiven Betreuung weiterbehandelt. Aus der AR-Gruppe erhielten 22 Patienten (27,5 %) und aus der SR-Gruppe 26 Patienten (27,4 %) eine oder mehrere nachrangige Chemotherapien, bei denen mindestens eines der folgenden Medikamente angewendet wurde: Docetaxel, Vinorelbin, Vinblastin, Mitoxantron, Capecitabin, Satraplatin, Carboplatin, Etoposid bzw. Cyclophosphamid. Fünf Patienten (2,9 %) erhielten Strontium-89 zur Schmerzlinderung.

4. Diskussion

Unserem Kenntnisstand zufolge ist dies die erste Studie, in der die Anwendung von Docetaxel in der täglichen Routinepraxis bei sehr alten Patienten mit HRPC beurteilt wird. Zwei internationale Phase-III-Studien haben gezeigt, dass sowohl die dreiwöchentliche Kombinationsbehandlung mit Docetaxel und niedrig dosiertem Prednison (TAX-327-Studie) als auch die dreiwöchentliche Behandlung mit Docetaxel plus Estramustin (Southwest Oncology Group Study 99-16) der Standardbehandlung mit Mitoxantron plus Prednison in Bezug auf das Überleben überlegen ist [3,4]. Wesentlich ist, dass sekundäre Analysen der TAX-327-Studie für alle

Tabelle 4 – Prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben

Variable	Univariate Analyse (n = 175)			Multivariate Analyse (n = 175)		
	HR	95 % KI	p-Wert	HR	95 % KI	p-Wert
Alter						
< 80 Jahre	1		0,57	–		–
≥ 80 Jahre	1,11	0,60–1,32		–	–	
Begleiterkrankungen						
Nein	1		0,34	–		–
Ja	0,84	0,83–1,73		–	–	
Optimales Behandlungsregime						
Nein	1		0,15	–		–
Ja	0,78	0,53–1,10		–	–	
PSA						
< 111	1		0,35	–		–
≥ 111	1,19	0,81–1,78		–	–	
Estramustin						
Nein	1		0,09	–		–
Ja	0,70	0,47–1,06		–	–	
Performance-Status nach ECOG						
< 2	1		< 0,0001	1		< 0,0001
≥ 2	3,20	1,71–4,27	1	3,02	1,85–4,90	
Schmerzen						
Nein	1		0,02	1		0,06
Ja	1,54	1,07–2,25		1,47	0,98–2,21	
Viszerale Metastasen						
Nein	1		0,04	1		0,04
Ja	1,48	1,02–2,44		1,57	1,02–2,41	

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PSA: prostataspezifisches Antigen.

untersuchten Subgruppen, einschließlich der Altersgruppe ≤ 68 Jahre und der Altersgruppe ≥ 69 Jahre, einen ähnlichen Nutzen ergaben [12]. Einige medizinische Onkologen haben jedoch angezweifelt, dass das zur Behandlung des HRPc zugelassene Standardregime von ihren älteren Patienten vertragen wird [13]. Ältere Patienten sind generell viel anfälliger für die hämatologische Toxizität, die am häufigsten auftretende und am häufigsten tödlich verlaufende Komplikation der Chemotherapie [14]. Auch wenn die Pharmakokinetik von Docetaxel nur in sehr geringem Maße, wenn überhaupt, mit dem Alter korreliert ist [15–17], kommt es bei älteren Karzinompatienten, die alle drei Wochen mit Docetaxel in einer Dosierung von 75 mg/m² behandelt werden, doch häufiger zu Neutropenien vom Schweregrad 4 und zu febrilen Neutropenien als bei jüngeren Patienten [15]. Diese Beobachtung könnte mit der im höheren Alter reduzierten hämatopoetischen Reserve [18] und der größeren Sensitivität gegenüber einer Docetaxel-Therapie [15] in Verbindung stehen.

In der vorliegenden Studie wurden 46 % der Patienten mit einem zumeist wöchentlich angewendeten AR behandelt, von dem angenommen wurde, dass es ein besseres hämatologisches Toxizitätsprofil als das SR aufweisen würde [3,5–8]. Wie erwartet hatten diese Patienten eine statistisch signifikant

niedrigere Rate an Neutropenien vom Schweregrad 3 oder 4 und an febrilen Neutropenien als die mit dem SR behandelten Patienten. Allerdings war die Inzidenz der schweren nicht-hämatologischen UEs (am häufigsten: Ermüdung) außerordentlich hoch (40 %), was häufig einen toxizitätsbedingten frühzeitigen Behandlungsabbruch zur Folge hatte (30 %). Es liegen nur wenige Studien vor, die sich mit dem Sicherheitsprofil der wöchentlichen Gabe von Docetaxel bei älteren HRPc-Patienten beschäftigt haben. In einer neueren gepoolten Analyse zweier klinischer Phase-II-Studien wurden die Sicherheit und die Wirksamkeit eines wöchentlichen Docetaxel-Behandlungsregimes (36 mg/m² wöchentlich für 6 von jeweils 8 Wochen) bei HRPc-Patienten (< 70 Jahre und > 70 Jahre) untersucht [19]. In dieser Studie gab es einen sehr hohen Anteil von Patienten, deren Werte für den Performance-Status ≥ 2 betrugen (26,9 %). Bei den über 70-jährigen Patienten war zwar die Inzidenz der hämatologischen Toxizität vom Grad 3 oder höher relativ niedrig (15 %), dafür lag jedoch die Inzidenz der nicht-hämatologischen Toxizität vom Grad 3 oder höher (vor allem Ermüdung und Diarrhoe) bei 46 % [19]. Auch wenn die Inzidenz der schweren nicht-hämatologischen Toxizität bei den unter 70-jährigen Patienten niedriger war (32 %), blieb der Unterschied doch ohne statistische Signifikanz. Die Autoren gaben allerdings zu

bedenken, dass die statistische Power dieser Analyse aufgrund des Stichprobenumfangs ($n = 86$) begrenzt war. Interessanterweise wurde auch in einer anderen Studie – in der die Sicherheit einer wöchentlichen Docetaxel-Gabe an älteren Patienten (medianes Alter: 75 Jahre) mit einem Prostata-, Lungen- oder Mammakarzinom untersucht wurde – von einem schlechten Sicherheitsprofil berichtet: Bei 53 % der Patienten kam es zur Entwicklung einer nicht-hämatologischen Toxizität (Ermüdung und Diarrhoe), die eine Dosisreduktion erforderlich machte [17]. Unsere Ergebnisse bezüglich der Toxizität bei den mit einem AR behandelten Patienten weisen zusammen mit den zuvor genannten früheren Beobachtungen eindeutig darauf hin, dass ein wöchentliches Docetaxel-Behandlungsregime bei älteren Karzinompatienten weniger sicher ist, als allgemein angenommen wird und in der TAX-327-Studie beschrieben wurde [3]. So war beispielsweise die Inzidenz für schwere Ermüdungszustände mit 20 % im Vergleich zu der Rate von 5 % in dem Therapiearm mit wöchentlicher Behandlung in der TAX-327-Studie besonders hoch. Wichtig ist zudem unsere Beobachtung, dass die Patienten, deren Performance-Status bei ≥ 2 lag, einem erhöhten Risiko für eine schwere Toxizität ausgesetzt waren; dies bestätigt die Daten aus früheren Studien zu verschiedenen Tumortypen [20,21]. Bemerkenswert ist dagegen in der vorliegenden Studie auch, dass die älteren Patienten der SR-Gruppe, die einen signifikant besseren Allgemeinzustand besaßen ($PS \leq 1$) als die mit einem AR behandelten Patienten, vergleichbare Raten für Neutropenien vom Grad 3 bis 4, schwere Ermüdungszustände und UE-bedingte Behandlungsabbrüche aufwiesen wie die jüngeren Patienten der TAX-327-Studie, die dasselbe SR erhalten hatten (jeweils 25 % vs. 32 %, 6 % vs. 5 % bzw. 8,4 % vs. 11 %) [3].

Die Response-Raten dieser Studie stehen in Einklang mit früheren Berichten über eine Behandlung mit Docetaxel alleine oder in Kombination mit Estramustin, wonach die PSA-Response-Raten zwischen 38 % und 84 % und die Response-Raten für messbare Tumoren zwischen 12 % und 55 % lagen [3,4,22–27]. Hinsichtlich der Response-Raten gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der SR- und der AR-Gruppe. Dieses Ergebnis entspricht auch den Ergebnissen der TAX-327-Studie, in der die PSA-Response-Raten bei den Patienten, die alle drei Wochen mit Docetaxel behandelt wurden (45 %), und denjenigen, die eine wöchentliche Behandlung mit Docetaxel erhielten (48 %), ebenfalls ähnlich waren [3].

In der multivariaten Analyse bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Gesamtüberleben und der Art des Docetaxel-Behandlungsregimes. Dieses Ergebnis scheint im Widerspruch zur TAX-327-Studie zu stehen, in der sich unter dem wöchentlichen Behandlungsregime nicht die gleiche Verbesserung des Überlebens zeigte wie unter

der dreiwöchentlichen Docetaxel-Therapie [3]. Allerdings war im Studiendesign der TAX-327-Studie auch kein direkter Vergleich des wöchentlichen Behandlungsarms mit dem dreiwöchentlichen Arm vorgesehen, so dass valide Schlussfolgerungen zur angenommenen überlegenen Wirksamkeit des dreiwöchentlichen Behandlungsregimes nicht möglich waren. Außerdem zeigte eine norwegische randomisierte Studie, dass ein wöchentliches Docetaxel-Regime im Vergleich zu einer Behandlung mit Prednison – der bis zum Jahr 2004 „standardmäßigen“ systemischen antineoplastischen Behandlung beim HRPc in Norwegen – mit einem statistisch signifikant verbesserten Überleben verbunden war [25]. Die einzigen beiden unabhängigen prognostischen Faktoren, die im Rahmen der multivariaten Analyse in der vorliegenden Studie identifiziert wurden, waren der Performance-Status und das Vorliegen viszeraler Metastasen. Außerdem gab es noch einen nicht-signifikanten Trend für Schmerzen als unabhängigen Prädiktor für das Gesamtüberleben ($p = 0,06$). Beim Performance-Status und den viszerale Metastasen, insbesondere den Lebermetastasen, handelt es sich um anerkannte prognostische Faktoren für die allgemeine Population der HRPc-Patienten, die auch in früheren Berichten, einschließlich der TAX-327-Studie, als starke Prädiktoren des Gesamtüberlebens beschrieben wurden [28–31].

Trotz der üblichen Einschränkungen einer retrospektiven Studie lassen die Ergebnisse der vorliegenden Studie erkennen, dass die über 75-jährigen Patienten, die von ihrem medizinischen Onkologen als für ein SR geeignet angesehen werden, ein ähnliches Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil aufweisen wie jüngere Patienten. Die Patienten hingegen, die mit einem AR behandelt wurden, weil sie von ihrem Onkologen als gebrechlich eingeschätzt wurden, zeigten eine schlechte Verträglichkeit, was zu einer hohen Rate an frühzeitigen Behandlungsabbrüchen führte. Diese Ergebnisse unterstreichen zweifellos die Notwendigkeit, im Rahmen des klinischen Entscheidungsfindungsprozesses bei gebrechlichen Patienten eine umfassende geriatrische Beurteilung durchzuführen. Verschiedene Beweis Ketten deuten darauf hin, dass durch eine umfassende geriatrische Abklärung die Verträglichkeit gegenüber einer Chemotherapie, die Morbidität und die Mortalität bei älteren Karzinompatienten genauer vorhergesehen werden können als mithilfe des Performance-Status oder einer einfachen zahlenmäßigen Beurteilung der Begleiterkrankungen [32,33]. Interessanterweise konnten Wedding et al. zeigen, dass die Ergebnisse einer gründlichen geriatrischen Untersuchung für eine Identifikation derjenigen älteren Karzinompatienten, die für eine Chemotherapie nicht geeignet sind, empfindlicher sind als das Urteil des Arztes [34]. Auf der Grundlage dieser Daten wurden von der International Society of Geriatric Oncology kürzlich Leitlinien für das thera-

peutische Management älterer Patienten mit einem Prostatakarzinom vorgeschlagen, die auf verschiedenen geriatrischen Skalen, einschließlich der IADL-Skala (Instrumental Activities of Daily Living) und der CISR-G-Skala (Cumulative Illness Rating Scale-Geriatrics), sowie auf einem Demenz-Screening basieren [35]. Diese Fachleute empfehlen bei Patienten mit einem hohen IADL-Wert oder einer starken kognitiven Beeinträchtigung oder verschiedenen nicht beherrschten Begleiterkrankungen eine „adaptierte Behandlung“. Unsere Ergebnisse, die das schlechte Sicherheitsprofil der Patienten widerspiegeln, die sich einer Behandlung mit einem AR unterzogen, das zuvor in nicht-geriatrischen Phase-II- und Phase-III-Studien untersucht wurde, zeigen eindeutig, dass verschiedene Aspekte der Docetaxel-Behandlung wie die Dosierung, der Zeitpunkt der Ruhephasen und die Folgen für die Lebensqualität für diese Subgruppe der gebrechlichen Patienten noch weiter abgeklärt werden müssen.

Beiträge der Autoren: Karim Fizazi hatte vollständigen Zugang zu allen Daten der Studie und trägt die Verantwortung für die Integrität der Daten und die Genauigkeit der Datenauswertung.

Studienkonzept und -design: Italiano, Fizazi.

Datenerhebung: Italiano, Ortholan, Oudard, Pouessel, Bompas, Joly, Ferrero, Beuzebec, Gravis, Fléchon, Fizazi.

Auswertung und Interpretation der Daten: Italiano, Fizazi.

Entwurf des Manuskripts: Italiano, Ortholan, Fizazi.

Kritische Überprüfung des Manuskripts bezüglich wichtiger Fragen des geistigen Eigentums: Italiano, Ortholan, Oudard, Pouessel, Bompas, Joly, Ferrero, Beuzebec, Gravis, Fléchon, Fizazi.

Statistische Auswertung: Italiano, Ortholan.

Finanzquellen: Keine.

Administrative und technische Unterstützung bzw. Unterstützung mit Material: Fizazi.

Überwachung: Fizazi.

Anderes (nähere Angaben): Nichts.

Finanzielle Offenlegung: Hiermit erkläre ich, dass alle Interessenkonflikte, einschließlich spezifischer finanzieller Interessen und Beziehungen und Zugehörigkeiten, die für den Inhalt der Erklärung oder für die im Manuskript besprochenen Themen von Relevanz sind (z. B. Anstellung/Zugehörigkeit, Stipendien oder Finanzierungen, Beratungen, Honorare, Aktienbesitz oder Aktienbezugsrechte, Tätigkeiten als Sachverständiger, Tantiemen oder eingereichte, genehmigte oder anhängige Patente), nachfolgend aufgeführt sind: Keine.

Finanzierung/Unterstützung und Rolle des Sponsors: Keine.

Literatur

- [1] SEER Cancer Statistics Review 1975–2004: tables I-10 and I-12. National Cancer Institute Web site. Available at http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/results_merged/topic_age_dist.pdf.
- [2] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71–96.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Tabernero J, Climent MA, Lluch A, et al. A multicentre, randomised phase II study of weekly or 3-weekly docetaxel in patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15:1358–65.
- [6] Camps C, Massuti B, Jiménez A, et al. Randomized phase III study of 3-weekly versus weekly docetaxel in pretreated advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group trial. *Ann Oncol* 2006;17:467–72.
- [7] Gridelli C, Gallo C, Di Maio M, et al. A randomised clinical trial of two docetaxel regimens (weekly vs 3 week) in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer. The DISTAL 01 study. *Br J Cancer* 2004;91:1996–2004.
- [8] Gervais R, Ducolone A, Breton JL, et al. Phase II randomised trial comparing docetaxel given every 3 weeks with weekly schedule as second-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2005;16:90–6.
- [9] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205–16.
- [10] Thuret R, Massard C, Gross-Goupil M, et al. The postchemotherapy PSA surge syndrome. *Ann Oncol* 2008;19:1308–11.
- [11] Coebergh JW, Janssen-Heijnen ML, Post PN, et al. Serious co-morbidity among unselected cancer patients newly diagnosed in the southeastern part of the Netherlands in 1993–1996. *J Clin Epidemiol* 1999;52:1131–6.
- [12] Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008;26:242–5.
- [13] Wildiers H, Paridaens R. Taxanes in elderly breast cancer patients. *Cancer Treat Rev* 2004;30:333–42.
- [14] Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer* 2004;100:228–37.
- [15] Ten Tije AJ, Verweij J, Carducci MA, et al. Prospective evaluation of the pharmacokinetics and toxicity profile of docetaxel in the elderly. *J Clin Oncol* 2005;23:1070–7.
- [16] Minami H, Ohe Y, Niho S, et al. Comparison of pharmacokinetics and pharmacodynamics of docetaxel and cisplatin in elderly and non-elderly patients: Why is toxicity increased in elderly patients? *J Clin Oncol* 2004;22:2901–8.
- [17] Hurria A, Fleming MT, Baker SD, et al. Pharmacokinetics and toxicity of weekly docetaxel in older patients. *Clin Cancer Res* 2006;12:6100–5.
- [18] Shayne M, Lichtman MA. Hematology in older persons. In: Shattner M, Beutler E, Hippis TJ, et al. editors. *Williams Hematology*. 7th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2006.
- [19] Beer TM, Berry W, Wersinger EM, Bland LB. Weekly docetaxel in elderly patients with prostate cancer: efficacy and toxicity in patients at least 70 years of age compared with patients younger than 70 years. *Clin Prostate Cancer* 2003;2:167–72.
- [20] Mandrekar SJ, Northfelt DW, Schild SE, et al. Impact of pretreatment factors on adverse events: a pooled analysis of North Central Cancer Treatment Group advanced stage non-small cell lung cancer trials. *J Thorac Oncol* 2006;1:556–63.
- [21] Freyer G, Geay JF, Touzet S, et al. Comprehensive geriatric assessment predicts tolerance to chemotherapy and survival in elderly patients with advanced ovarian carcinoma: a GINECO study. *Ann Oncol* 2005;16:1795–800.

- [22] Beer TM, Pierce WC, Lowe BA, Henner WD. Phase II study of weekly docetaxel in symptomatic androgen-independent prostate cancer. *Ann Oncol* 2001;12:1273–9.
- [23] Friedland D, Cohen J, Miller Jr R, et al. A phase II trial of docetaxel (Taxotere) in hormone-refractory prostate cancer: correlation of antitumor effect to phosphorylation of Bcl-2. *Semin Oncol* 1999;26(Suppl 17):19–23.
- [24] Petrylak DP, Macarthur R, O'Connor J, et al. Phase I/II studies of docetaxel (Taxotere) combined with estramustine in men with hormone-refractory prostate cancer. *Semin Oncol* 1999;26(Suppl 17):28–33.
- [25] Fossá SD, Jacobsen A-B, Ginman C, et al. Weekly docetaxel and prednisolone versus prednisolone alone in androgen-independent prostate cancer: a randomized phase II study. *Eur Urol* 2007;52:1691–9.
- [26] Savarese DM, Halabi S, Hars V, et al. Phase II study of docetaxel, estramustine, and low-dose hydrocortisone in men with hormone-refractory prostate cancer: a final report of CALGB 9780. *J Clin Oncol* 2001;19:2509–16.
- [27] Petrylak DP, Macarthur RB, O'Connor J, et al. Phase I trial of docetaxel with estramustine in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:958–67.
- [28] Smaletz O, Scher HI, Small EJ, et al. Nomogram for overall survival of patients with progressive metastatic prostate cancer after castration. *J Clin Oncol* 2002;20:3972–82.
- [29] Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, et al. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1232–7.
- [30] Armstrong AJ, Garrett-Mayer ES, Yang YC, et al. A contemporary prognostic nomogram for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer: a TAX327 study analysis. *Clin Cancer Res* 2007;13:6396–403.
- [31] 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;53:323–32.
- [32] Extermann M, Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1824–31.
- [33] Maas HA, Janssen-Heijnen ML, Olde Rikkert MG, Machteld Wymenga AN. Comprehensive geriatric assessment and its clinical impact in oncology. *Eur J Cancer* 2007;43:2161–9.
- [34] Wedding U, Ködding D, Pientka L, et al. Physicians' judgement and comprehensive geriatric assessment (CGA) select different patients as fit for chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;64:1–9.
- [35] Droz JP, Balducci L, Bolla M, et al. SIOG (International Society of Geriatric Oncology) prostate cancer guidelines proposals in senior adult men. *Urology* 2007;70:311–2. Abstract POS-03.126.

Kommentar des Herausgebers zu: Docetaxel-basierte Chemotherapie bei älteren Patienten (75 Jahre und älter) mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom

Mark A. Rosenthal

Department of Medical Oncology, Royal Melbourne Hospital, Parkville, Victoria 3050, Australien

mark.rosenthal@mh.org.au

Die Entscheidung zur Anwendung einer Chemotherapie bei älteren Karzinompatienten ist von verschiedenen Faktoren abhängig, zu denen die Art und das Ausmaß der Erkrankung, der Performance-Status, das Alter, die mit dem Karzinom verbundenen Symptome, die Wahrscheinlichkeit eines relevanten klinischen Nutzens, die Wahrscheinlichkeit einer Chemotherapie-assoziierten Toxizität und die Wünsche des Patienten gehören. Zudem können Studien der Evidenzstufe 1 bei der Entscheidungsfindung in Zusammenhang mit der Therapie älterer Krebspatienten helfen. Bedauerlicherweise werden in vielen klinischen Studien zur Karzinomtherapie Patienten mit einem Alter von ≥ 70 Jahren ausgeschlossen. In der Tat wird angesichts der zunehmenden Veralterung der an Krebs erkrankten Bevölkerung die Diskrepanz zwischen dem zulässigen Höchstalter in Studien und dem medianen Alter der Krebspatienten größer und größer [1].

Die Suche nach dem optimalen Chemotherapie-schemata für Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom (HRPC) ist noch nicht zu Ende. In

ersten Studien zeigten sich Verbesserungen bei der Schmerzkontrolle und der Lebensqualität sowie beim objektiven Therapieansprechen. Vor kurzem wurde in zwei Studien bei einem Vergleich zwischen Docetaxel und Mitoxantron eine Verbesserung des Behandlungserfolgs, einschließlich des Gesamtüberlebens, beschrieben [2,3]. Das Schema mit dreiwöchentlicher Gabe von Docetaxel ist bei Männern mit einem HRPC mittlerweile Standard. In der Studie von Tannock et al. gab es keine Altershöchstgrenze; das mediane Alter lag unter 70 Jahren und etwa 20 % der Patienten waren ≥ 75 Jahre alt [2]. Von Bedeutung ist, dass die Studienergebnisse – auch in Bezug auf das Gesamtüberleben – für ältere Patienten gleichwertig zu sein schienen.

Die Real-World-Studie von Italiano et al. ist ein wichtiger Beitrag zur Erforschung der Anwendung von Docetaxel bei älteren Patienten mit HRPC [4]. Die Autoren haben eine Kohorte älterer Patienten untersucht, die an verschiedenen Institutionen behandelt wurden, wobei der retrospektive Ansatz allerdings eine Einschränkung bedeutet. Die Verfasser der Studie zeigen, dass ältere Patienten mit einem guten Performance-Status auf ähnliche Weise auf eine Docetaxel-Therapie ansprechen wie jüngere Patienten und dass die Chemotherapie im Allgemeinen gut vertragen wird. Ältere Patienten mit einem schlechten Performance-Status hingegen vertragen Docetaxel schlecht und müssen die Behandlung oftmals abbrechen.

Die Entscheidung, bei älteren Patienten mit HRPC eine Chemotherapie mit Docetaxel einzuleiten, muss sorgfältig abgewogen werden. Dabei sind

mehrere Faktoren beim Entscheidungsfindungsprozess von Bedeutung. Unter geeigneten Umständen sollte bei älteren Patienten mit HRPC jedoch zu einer Anwendung der Docetaxel-Chemotherapie geraten werden. Künftige prospektive Studien zum HRPC müssen entweder ältere Patienten einbeziehen oder sich ausschließlich mit dieser wachsenden und komplexen Patientengruppe befassen.

Literatur

- [1] Jennens RR, Giles GG, Fox RM. Increasing under-representation of elderly patients with advanced colorectal or non-small-cell lung cancer in chemotherapy trials. *Intern Med J* 2006;4:216–20.
- [2] 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.
- [3] Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel plus estramustine versus mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513–20.
- [4] Italiano A, Ortholan C, Oudard S, et al. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. In press. doi:10.1016/j.eururo.2008.07.078.

DOI: 10.1016/j.eururo.2008.07.079

DOI of original article: 10.1016/j.eururo.2008.07.078

Although great care has been taken in compiling the content of this publication, neither the publisher nor its servants are responsible or in any way liable for the currency of the information, for any errors, omissions or inaccuracies in the original or following translation, or for any consequences arising therefrom. Valid product information should be reviewed before prescribing.



ELSEVIER

Elsevier GmbH, Pharma/Industrie-Services

Karlstr. 45

D-80333 München

Tel.: ++49-(0) 89-5383-724

Fax: ++49-(0) 89-5383-725

e-mail: sonderdrucke@elsevier.de

www.elsevier.de/pharma