

Gemeinsame Stellungnahme des Arbeitskreis Onkologie (AKO) und der Arbeitsgemeinschaft urologische Onkologie (AUO) zum Einsatz einer Docetaxel-basierten Chemo-Hormontherapie beim hormon-sensitiven, metastasierten Prostatakarzinom

Auf dem diesjährigen Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) wurden die Ergebnisse der ECOG-E3805 Studie „Chaarted: ChemoHormonal Therapy versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer“ (NCT00309985)¹ publiziert. Der Arbeitskreis Onkologie (AKO) der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU) und die Arbeitsgemeinschaft urologische Onkologie (AUO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) nimmt die Publikation der Studienergebnisse zum Anlass, eine gemeinsame Stellungnahme zum Einsatz der kombinierten Chemo-Hormontherapie beim hormon-sensitiven, metastasierten Prostatakarzinom abzugeben.

Nach den aktuellen Leitlinien der DGU stellt die Androgendeprivation den Standard in der Therapie des metastasierten, hormon-sensitiven Prostatakarzinoms dar². Dieser Standard wurde in der Chaarted Studie randomisiert gegenüber einer Kombination aus Androgendeprivation plus maximal 6 Zyklen Chemotherapie mit Docetaxel (75mg/m², 3-wöchentlich) verglichen. Dabei wurden zunächst nur Patienten mit einer hohen Tumorlast (s. Abbildung 1) eingeschlossen; nach einem Amendment konnten später auch Patienten mit niedriger Tumorlast in die Studie aufgenommen werden. Die Ergebnisse der Studie zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben zugunsten der kombinierten Chemohormontherapie (s. Tabelle 1). Dabei findet sich ein Überlebensvorteil von 17 Monaten für Patienten mit einer hohen Tumorlast. In der Subgruppe der Patienten mit niedriger Tumorlast wurde das mediane Überleben in beiden Therapiearmen noch nicht erreicht.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Chaarted-Studie zeigen die Ergebnisse der kürzlich publizierten prospektiv randomisierten GETUG-AFU 15-Studie zum Vergleich einer alleinigen Androgendeprivation vs. Androgendeprivation plus maximal 9 Zyklen Docetaxel (75mg/m², 3-wöchentlich) lediglich einen Vorteil beim progressionsfreien Überleben, jedoch nicht beim Gesamtüberleben³.

Bewertung der Ergebnisse

Aufgrund von Unterschieden im Patientenkollektiv (Anzahl eingeschlossener Patienten, medianer PSA-Wert zur Baseline, Tumorlast der eingeschlossenen Patienten, Anteil entdifferenzierter Tumore) lassen sich die Ergebnisse der Chaarted-Studie und der GETUG-AFU 15-Studie nicht direkt miteinander vergleichen. Anhand der vorliegenden Ergebnisse der Chaarted führt die kombinierte Chemohormontherapie bei Patienten mit hoher Tumorlast zu einem statistisch signifikanten und klinisch relevanten Überlebensvorteil. Auch wenn die Evidenzgrundlage für die Definition zur Unterscheidung zwischen niedriger und hoher Tumorlast gering ist, so ist der Überlebensvorteil für die Patienten mit hoher Tumorlast beeindruckend. Auf der Basis der vorliegenden Studienergebnisse ist eine weitergehende Identifikation von Patienten, die von einer kombinierten Chemohormontherapie profitieren und nicht unter die Definition einer hohen Tumorlast fallen, nicht möglich. Ob sich auch für die Patienten mit niedriger Tumorlast ein Überlebensvorteil in der Chaarted-Studie zeigen wird, kann erst mit einem längeren Follow-up und Erreichen des medianen Überlebens in den Therapiearmen beurteilt werden.

Empfehlung für die Praxis

Basierend auf den Ergebnissen der Chaarted-Studie kann Patienten mit einem hormon-sensitiven, metastasierten Prostatakarzinom mit hoher Metastasenlast eine kombinierte Chemohormontherapie angeboten werden. Aufgrund der fehlenden Zulassung von Docetaxel für

Patienten mit einem hormon-sensitiven Prostatakarzinom stellt der Einsatz in dieser Indikation prinzipiell einen „off-Label-Use“ dar, so dass im konkreten Fall bei der zuständigen Krankenkasse vor Therapiebeginn mit Hinweis auf die Studie ein Kostenübernahme einzuholen ist. Die formalen Voraussetzungen für den off-Label-Use nach § 2 Abs. 1a SGB V sind gegeben.

Abstimmungsergebnis: 24/34 (70.6%) Abstimmungen erfolgt

Kann: 12/24 (50%)

Sollte: 12/24 (50%)

Soll: 0/24 (0%)

Eine erneute Bewertung der Empfehlung erfolgt nach Veröffentlichung der Vollpublikation der Studiendaten.

Für den Arbeitskreis Onkologie (AKO) der DGU

Prof. Dr. Kurt Miller, Vorsitzender

Prof. Dr. Peter Albers

Prim. Prof. Doz. Dr. Walter Albrecht

Prof. Dr. Andreas Böhle

Prof. Dr. Frank vom Dorp

Prof. Dr. Jan Fichtner

Prof. Dr. Claus Fischer

Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm

Prof. Dr. Jürgen Gschwend

Prof. Dr. Oliver Hakenberg

Prof. Dr. Susanne Krege

Priv-Doz. Dr. Hubert Kübler

Prof. Dr. Markus Kuczyk

Prof. Dr. Gerd Lümmlen

Prof. Dr. Gerald Mikisch

Priv-Doz. Dr. Carsten-H. Ohlmann

Prof. Dr. Hans-Peter Schmid

Prof. Dr. Bernd J. Schmitz-Draeger

Prof. Dr. Arnulf Stenzl

Prof. Dr. Johannes Wolff

Für die Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO) der DKG

Prof. Dr. Jürgen Gschwend, Sprecher

Prof. Dr. Christian Doehn

Prof. Dr. Markus Graefen

Dr. Peter H. Gratzke

Prof. Dr. Peter Hammerer

Prof. Dr. Sabine Kliesch

Prof. Dr. Susanne Krege

Prof. Dr. Axel Merseburger

Priv-Doz. Dr. Carsten-H. Ohlmann

Priv-Doz. Dr. Chris Protzel

Prof. Dr. Margitta Retz

Dr. Andreas W. Schneider

Prof. Dr. Mark Schrader

Prof. Dr. Michael Siebels

Prof. Dr. Thomas Steiner

Priv-Doz. Dr. Henrik Suttman

Prof. Dr. Christian Wülfing

Literatur

1. Christopher Sweeney, Yu-Hui Chen, Michael Anthony Carducci, Glenn Liu, David Frasier Jarrard, Mario A. Eisenberger, Yu-Ning Wong, Noah M. Hahn, Manish Kohli, Nicholas J. Vogelzang, Matthew M. Cooney, Robert Dreicer, Joel Picus, Daniel H. Shevrin, Maha Hussain, Jorge A. Garcia, Robert S. DiPaola.
Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial.
J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA2)
2. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. AWMF-Register-Nummer (043-0220L) Version 2.0 – 1. Aktualisierung 2011; www.awmf.org
3. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, Latorzeff I, Delva. R, Krakowski I, Laguerre B, Rolland F, Théodore C, Deplanque G, Ferrero JM, Pouessel D, Mourey L, Beuzeboc P, Zanetta S, Habibian M, Berdah JF, Dauba J, Baciuchka M, Platini C, Linassier C, Labourey JL, Machiels JP, El Kouri C, Ravaud, A, Suc E, Eymard JC, Hasbini A, Bousquet G, Soulie M.
Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial.
Lancet Oncol. 2013 Feb;14(2):149-58

Tabellen

	Chartered-Studie						GETUG-AFU 15	
	N=790						N=192	
	Low volume		High volume		Gesamt		Gesamt	
	ADT	ADT + D	ADT	ADT+ D	ADT	ADT + D	ADT	ADT + D
Follow-up								
Medianes Überleben (Monate)	Nicht erreicht	Nicht erreicht	32.2	49.2	44.0	57.6	54.2	58.9
HR (95% CI)	0.63 (0.34-1.17)		0.60 (0.45-0.81)		0.61 (0.47-0.80)		1.01 (0.75-1.36)	
p-Wert	P=0.1398		P=0.0006		P=0.0003		P=0.955	
PSA <0.2 ng/ml n. 6 Monaten					14.0%	27.5%		
PSA <0.2 ng/ml n. 12 Monaten					11.7%	22.7%		
Mediane Zeit bis CRPCa (Monate)					14.7	20.7		
HR (95%CI)					0.56 (0.44-0.70)			
p-Wert					P<0.0001			
Mediane Zeit bis zur klinischen Progression (Monate)	19.8	32.7	15.4	23.5				
HR (95% CI)	0.49 (0.37-0.65)		0.75 (0.59-0.94)					
p-Wert	P<0.0001		P=0.015					

Tabelle 1: Ergebnisse der Chartered-Studie und der GETUG-AFU 15-Studie im Vergleich

Abbildungen

Niedrige Tumorlast	Hohe Tumorlast
Keine Viszeralen Metastasen	Viszerale Metastasen
<4 ossäre Metastasen oder ≥ 4 ossäre Metastasen mit Beschränkung auf das knöchernen Becken/Wirbelsäule	≥ 4 ossäre Metastasen, davon ≥ 1 Metastase außerhalb des knöchernen Beckens/Wirbelsäule

Abbildung 1: Definition der Tumorlast im Rahmen der Chaarted-Studie