

Urologe 2019 · 58:428–431  
<https://doi.org/10.1007/s00120-019-0899-0>  
Online publiziert: 11. März 2019  
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2019



**Annabel Spek**

UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin, Deutschland

# Hormonchemotherapie beim metastasierten Prostatakarzinom

## Taxan-basierte Ansätze

### Originalpublikation:

Sathianathen NJ, Philippou YA, Kuntz GM, Konecny BR, Gupta S, Lamb AD, Dahm P (2018) Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 10. Art. No.: CD012816. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012816.pub2>.

### Übersetzung

#### Hintergrund

In den letzten 10 Jahren wurden beträchtliche Fortschritte in der Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms gemacht. Es wurde gezeigt, dass einige Wirkstoffe wie Docetaxel, Cabazitaxel, Abirateronacetat, Enzalutamid und Sipuleucel-T die Behandlungsergebnisse von Männern mit kastrationsresistenter Erkrankung verbessern. Ihr Nutzen wird auch für das hormonsensitive Prostatakarzinom untersucht.

#### Ziele

Ziel dieses Reviews ist die Bewertung der Auswirkungen einer frühen Taxan-basierten Hormonchemotherapie für neu diagnostizierte metastasierte hormonsensitive Prostatakarzinompatienten.

Die Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts der Originalpublikation.

#### Suchmethodik

Wir führten eine umfassende systematische Suche in verschiedenen Datenbanken (Cochrane Library, MEDLINE, Embase, Scopus, Google Scholar und Web of Science), in Registern klinischer Studien, in Datenbanken zu Quellen der grauen Literatur sowie in Konferenzbeiträgen (letzte Suche 10. August 2018) durch. Es gab keine Einschränkungen im Hinblick auf Sprache oder Publikationsstatus.

#### Auswahlkriterien

Wir schlossen randomisierte oder quasi-randomisierte kontrollierte Studien ein, bei denen die Teilnehmer eine Taxan-basierte Chemotherapie in Kombination mit einer systemischen Androgenentzugstherapie („androgen deprivation therapy“, ADT) innerhalb von 120 Tagen nach Beginn der ADT im Vergleich zu ADT-Monotherapie ab Zeitpunkt der Diagnose der metastasierten Erkrankung erhielten.

#### Datensammlung und Analyse

Zwei Reviewautoren bewerteten unabhängig voneinander die Studien und extrahierten die Daten der eingeschlossenen Studien. Wir führten die statistischen Analysen mittels des Random-effects-Modells durch. Wir bewerteten die Qualität der Evidenz gemäß dem GRADE-Ansatz.

#### Hauptergebnisse

Die Suche identifizierte drei Studien mit insgesamt 2261 Teilnehmern, welche entweder zu einer ADT-Monotherapie oder einer Taxan-basierten Chemotherapie mit einer Dosis von 75 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche im 3-Wochen-Intervall für 6 oder 9 Zyklen in Kombination mit einer ADT randomisiert wurden.

#### Primäre Endpunkte

Die frühe Behandlung mit einer Taxan-basierten Chemotherapie gemeinsam mit einer ADT reduziert wahrscheinlich die Gesamtsterblichkeit im Vergleich zur ADT-Monotherapie (Hazard Ratio [HR] 0,77; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,68–0,87; moderate Vertrauenswürdigkeit der Evidenz); das würde 94 Todesfälle weniger auf 1000 Männer ergeben (95 %-KI: 51–137 weniger Todesfälle). Wir stufte die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz aufgrund von Studienlimitationen bezüglich eines möglichen Performance-Bias herab. Basierend auf den Ergebnissen einer Studie mit 375 Teilnehmern hat das Hinzufügen einer Taxan-basierten Chemotherapie zur ADT die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen des Grades III–V im Gegensatz zur alleinigen ADT-Gabe erhöht (Risikoverhältnis [RR] 2,98; 95 %-KI: 2,19–4,04; niedrige Vertrauenswürdigkeit der Evidenz); das entspräche 405 unerwünschte Ereignisse des Grades III–V mehr pro 1000 Männer (95 %-KI: 243–621 mehr Ereignisse).

Wir stuften die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wegen Studienlimitationen und unzureichender Präzision herab.

## Sekundäre Endpunkte

Die frühe Taxan-basierte Chemotherapie in Kombination mit ADT reduziert wahrscheinlich das Risiko, an einem Prostatakarzinom-spezifischen Tod zu versterben (RR 0,79; 95 %-KI: 0,7–0,89; moderate Vertrauenswürdigkeit der Evidenz). Wir stuften die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz aufgrund von Studienlimitationen bezüglich eines möglichen Performance- und Detection-Bias herab. Die Kombination mit einer Taxan-basierten Chemotherapie könnte wahrscheinlich auch das Fortschreiten der Erkrankung, verglichen mit der ADT-Monotherapie, verringern (HR 0,63; 95 %-KI 0,56–0,71; moderate Vertrauenswürdigkeit der Evidenz). Wir stuften die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wegen Studienlimitationen bezüglich eines möglichen Performance-Bias herab. Die Ergänzung von Taxan-basierter Chemotherapie zur ADT könnte zu einem starken Anstieg des Risikos eines Therapieabbruchs aufgrund von unerwünschten Ereignissen führen (RR 79,41; 95 %-KI: 4,92–1282,78; niedrige Vertrauenswürdigkeit der Evidenz). Wir stuften die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wegen Studienlimitationen und unzureichender Präzision herunter. Diese Bewertung beruht auf einer einzelnen Studie, in welcher keine Ereignisse im Kontrollarm auftraten, aber eine Abbruchrate von 20 % im Interventionsarm vorlag. Die Taxan-basierte Chemotherapie könnte das Auftreten von unerwünschten Ereignissen jeden Grades erhöhen (RR 1,11; 95 %-KI: 1,06–1,17; niedrige Vertrauenswürdigkeit der Evidenz). Wir stuften unsere Bewertung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz aufgrund von schwerwiegenden Studienlimitationen herab. Es könnte evtl. eine geringfügige Verbesserung in der Lebensqualität nach 12 Monaten mit einer kombinierten Therapie resultieren, welche jedoch nicht klinisch relevant sein dürfte (Mittelwertdifferenz [MD] 2,85 auf der „functional assessment of cancer therapy-prostate scale“; 95 %-KI:

0,13–5,57 höher; niedrige Vertrauenswürdigkeit der Evidenz). Wir stuften die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wegen Studienlimitationen bezüglich möglicher Performance-, Detection- und Attrition-Bias herab.

## Schlussfolgerung der Autoren

Verglichen mit der ADT-Monotherapie verlängert die frühe (innerhalb der ersten 120 Tage nach Beginn der ADT) Zugabe einer Taxan-basierten Chemotherapie zur ADT beim hormonsensitiven Prostatakarzinom wahrscheinlich das Gesamtüberleben sowie das krankheitsspezifische Überleben und verzögert das Fortschreiten der Erkrankung. Es könnte evtl. einen Anstieg der Toxizität bei der Kombination der Taxan-basierten Chemotherapie mit ADT geben. Es könnte zudem zu einer kleinen, klinisch nicht relevanten Verbesserung in der Lebensqualität nach 12 Monaten mit einer Taxan-basierter Chemotherapie und ADT-Therapie kommen.

## Kommentar

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung bei Männern und die zweithäufigste Krebstodesursache in Deutschland [1]. Der Tumor ist bei Erstdiagnose zumeist lokalisiert und kann mittels Operation, Radiotherapie oder Active Surveillance kurativ behandelt werden. Nichtsdestotrotz tritt nach einer kurativen Therapie bei einem kleinen Teil der Patienten ein Lokalrezidiv oder eine systemische Ausbreitung der Erkrankung auf. Das Auftreten von Metastasen nach einer kurativen Operation oder Radiotherapie wird auf 2,4 bzw. 3 Ereignisse/1000 Personenjahre geschätzt [2]. Bei etwa 16 % der Patienten ist der Tumor bereits bei Erstdiagnose lokal fortgeschritten und metastasiert [3].

Seitdem man weiß, dass das Prostatakarzinom ein hormonabhängiger Tumor ist, ist die antihormonelle Therapie der erste Schritt in der Behandlung eines metastasierten Prostatakarzinoms gewesen. Dies galt für das fortgeschrittene genauso wie für das metastasierte hormonaive Karzinom. Die Hormonbehandlung ist jedoch keine kurative Therapie; im Mit-

tel kommt es nach etwa 11 Monaten zu einer Tumorprogression unter antihormoneller Therapie [4]. Sobald sich der Patient im kastrationsrefraktären Stadium der Erkrankung befindet, sinkt seine Lebensqualität und die Lebenserwartung liegt gemittelt bei etwa 14 Monaten [5]. Einen Umbruch im Therapiemanagement des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms gab es im Jahre 2004 mit dem Nachweis eines verlängerten Gesamtüberlebens unter Docetaxel-Chemotherapie. So stellte sich bald die Frage, ob die Gabe einer Chemotherapie auch zum schnellstmöglichen Zeitpunkt nach Diagnosestellung das Gesamtüberleben verbessern kann. In der neuesten Version 5.0 der S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom, welche im April 2018 aktualisiert wurde, ist die Empfehlung zur Chemotherapie beim hormonnaiven metastasierten Prostatakarzinom mit einem Evidenzlevel von 1+ ausgesprochen worden, nachdem Studien einen Überlebensvorteil zeigen konnten [6].

In der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit von Cochrane von 2018 wurden alle randomisierten und quasirandomisierten kontrollierten Studien ohne Einschränkungen der Sprache oder des Publikationsstatus eingeschlossen. Die Teilnehmer mussten ein histologisch gesichertes Adenokarzinom der Prostata haben sowie radiologisch entweder im CT, MRT oder PET-CT bestätigte Metastasen vorweisen. Dabei wurde nicht unterschieden zwischen Männern, die bereits lokal behandelt wurden und solchen, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses keine lokale Therapie vorwiesen. Als primäre Endpunkte wurden von den Autoren die Zeit bis zum Tode jeglicher Ursache sowie die Grad-III- bis -V-Nebenwirkungen unter Therapie festgesetzt. Als sekundäre Endpunkte galten prostatakarzinomspezifisches Überleben, Zeit bis zur Progression des Tumors, Absetzen der Therapie aufgrund von Nebenwirkungen, Nebenwirkungen durch die Therapie und die Lebensqualität der Patienten. Neben den bereits in der Übersetzung beschriebenen Quellen wurden auch die Referenzen der eingeschlossenen Studien durchsucht sowie die Autoren kontaktiert zum Ausschluss einer nicht aufgeführten Studie, die rele-

vant sein könnte. Die Suche wurde nach Maßgaben der Cochrane Collaboration von zwei Reviewautoren durchgeführt, die voneinander unabhängig die Studien klassifizierten. Eventuelle Diskrepanzen wurden von einem dritten Autor unabhängigen gelöst. Von ursprünglich 326 Treffern, nach Ausschluss der doppelt aufgeführten, blieben 12 Volltextstudien übrig, von denen letztendlich drei in die Auswertung eingeschlossen werden konnten. Die 3 eingeschlossenen Studien sind alle randomisierte kontrollierte multizentrische Studien, welche in Frankreich (Gravis 2013), Großbritannien (James 2016) und den USA durchgeführt wurden (Sweeney 2015). Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Taxan-basierte Chemotherapie im Vergleich zur ADT-Monotherapie v. a. bei Männern mit einem großen Tumolvolumen zu einem verbesserten Überleben führen könnte. In Kauf nehmen müsse man dafür wahrscheinlich eine höhere Toxizität. Zudem gibt es 12 Monate nach Diagnose der Metastasen eine leichte Verbesserung der Lebensqualität – dieser Effekt dürfte allerdings klinisch nicht von Bedeutung sein. Die Studien schlossen eine heterogene Gruppe von Männern bezüglich ihrer klinischen Vorgeschichte – keine Therapie, bestrahlt, lokal therapiert, adjuvante Hormontherapie – ein. Die überwiegende Mehrheit des Kollektivs hatte jedoch ein neu diagnostiziertes metastasiertes Prostatakarzinom, daher ist es schwierig zu schlussfolgern, ob die Behandlung bei Männern mit vorangegangener lokaler Therapie denselben Effekt erzielt wie bei Patienten ohne vorige Behandlung. In den eingeschlossenen Studien wurde nur Docetaxel als Chemotherapeutikum benutzt, insofern wissen wir nicht, ob andere Taxan-basierte Chemotherapien dieselbe Wirkung erzielen können. Ebenso fordern die Autoren, weitere Studien durchzuführen, in denen die Wirkung von Docetaxel mit anderen Medikamenten (z. B. Abirateron) verglichen wird.

Wenn man die wissenschaftliche Qualität der Studien betrachtet, wurde die Evidenz der 3 Studien z. T. abgewertet, da sie Einschränkungen in ihrer Durchführung (weder Studienpersonal noch Pa-

tienten waren verblindet), Inkonsistenz und fehlende Präzision (z. T. sehr weite Konfidenzintervalle bei wenigen Ereignissen) aufweist. Einen erheblichen Bias sahen die Autoren in der fehlenden Verblindung aller eingeschlossenen Studien, da dies zu unterschiedlichen Therapieabreicherungen der Patienten geführt haben könnte oder die Therapien schneller abgebrochen wurden im Wissen, dass die Patienten kein Docetaxel erhielten. Ebenso sahen die Autoren ein hohes Risiko für einen Detection-Bias, da die therapiebedingten unerwünschten Wirkungen jeglicher Grade und auch der Abbruch der Therapie aufgrund dieser unerwünschten Wirkungen nicht verblindet wurde. So waren in allen Studien die unverblindeten Untersucher verantwortlich für die Einstufung der Nebenwirkungsgrade. Die Lebensqualität wurde von Gravis et al. und Sweeney et al. in die Auswertung aufgenommen, jedoch gibt es hier nur Daten von 41,6% bzw. 77% der teilnehmenden Männer, die unverblindet ihre Lebensqualität selbst einschätzten. Insofern wird hier das Risiko eines Bias als hoch bewertet. In der Studie von James et al. wurde die Lebensqualität nicht in die Auswertung mit aufgenommen. Ebenso gehen die Autoren auf einen möglichen Bias im Reviewprozess ein: Dadurch, dass lediglich drei Studien eingeschlossen werden konnten, kann es sein, dass das Risiko eines Publikationsbias unterschätzt wurde. Die Studienautoren wurden von den Reviewautoren aufgrund verschiedener offener Punkte im Hinblick auf die festgelegten Endpunkte der Analyse kontaktiert, es wurden jedoch nur von Gravis et al. die geforderten zusätzlichen Daten bereitgestellt.

Eine eigene Literatursuche identifizierte drei weitere Übersichtsarbeiten zu diesem Thema aus dem Jahr 2016, allerdings erfüllen diese die strengen methodischen und Qualitätskriterien der Cochrane Collaboration nicht [7–9]. Die Ergebnisse des vorliegenden Reviews stimmen mit denen der oben genannten Übersichtsarbeiten insofern überein, als dass die Chemotherapie zusätzlich zur ADT das Überleben verlängert und das Fortschreiten der Erkrankung für diese Patientengruppe verzögert. Botrel et al. haben zudem die Nebenwirkungen in-

dividuell analysiert und kamen zu dem Schluss, dass die Kombinationstherapie das Risiko für Neutropenie, febrile Neutropenie und Fatigue erhöhe [7].

Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit beinhaltet alle randomisierten, kontrollierten Studien, die bis zum 10. August 2018 veröffentlicht wurden. Somit ist die Datenlage dieser Arbeit auf einem sehr aktuellen Stand.

Für den Praxisalltag bedeutet das Ergebnis dieses Reviews, dass eine kombinierte Hormon-Chemo-Therapie aufgrund einer möglichen Verbesserung des Gesamtüberlebens sowie des prostatakarzinomspezifischen Überlebens und einer Reduktion des Fortschreitens der Erkrankung für Patienten mit metastasiertem hormonsensitiven Prostatakarzinom angeboten werden sollte. Diese Empfehlung ist in der aktuellen deutschen Leitlinie zum Prostatakarzinom seit 2018 aufgenommen [6]. Dennoch sollte man die Patienten gut über das erhöhte Risiko der möglichen unerwünschten Wirkungen, v. a. schwereren Grades, informieren und diese Erkenntnis ebenfalls in der Therapieentscheidung berücksichtigen. Zugleich sollte man nicht vergessen, dass es momentan noch zu wenig Evidenz bezüglich der Änderungen in der Lebensqualität für den einzelnen Patienten gibt.

Die Autoren fordern weitere Studien zu diesem Thema, die von höherer methodischer Qualität sind; v. a. bezüglich der Verblindung sollten die Studien methodisch verbessert werden, um den Performance- und Detection-Bias zu vermindern. Ebenso sollte bei der Meldung der Nebenwirkungen ein standardisierter Rahmen ersucht werden, um die Heterogenität herunterzusetzen und die Vergleichbarkeit der einzelnen Studien zu gewährleisten. Zudem ist es wichtig, die Lebensqualität der Männer in den Studien stärker zu berücksichtigen sowie mehr Subgruppenanalysen durchzuführen, um ggf. Gruppen innerhalb der Kohorte zu identifizieren, die vermehrt von der Therapie profitieren könnten (z. B. Patienten mit großem Tumolvolumen). Da nun auch Abirateron ebenso wie Docetaxel in Kombination mit einer ADT für Patienten mit einem hormonnaiven metastasierten

Prostatakarzinom empfohlen werden, werden dringend Studien benötigt, die die unterschiedlichen Ergebnisse dieser beiden Therapielinien vergleichen und bestenfalls zeigen können, wem welche Therapieoption am besten hilft.

**Korrespondenzadresse**

**Annabel Spek**

UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie  
 Nestorstraße 8/9, 10709 Berlin, Deutschland  
 uroevidence@dgu.de

**Einhaltung ethischer Richtlinien**

**Interessenkonflikt.** A. Spek gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

**Literatur**

1. Robert Koch-Institut (2018) Krebs in Deutschland Zentrum für Krebsregisterdaten. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/kid\\_2017\\_c61\\_prostata.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/kid_2017_c61_prostata.pdf?__blob=publicationFile). Zugriffen:06.02.2019
2. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P et al (2016) 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 375(15):1415–1424
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2017) Cancer statistics, 2017. *Ca Cancer J Clin* 67(1):7–30
4. James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, De Bono JS, Gale J et al (2015) Survival with newly diagnosed metastatic prostate cancer in the “Docetaxel era”: data from 917 patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol* 67(6):1028–1038
5. Kirby M, Hirst C, Crawford ED (2011) Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract* 65(11):1180–1192
6. Deutsche Krebsgesellschaft (2018) Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.0. In: AWMF, editor.: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
7. Botrel TE, Clark O, Lima Pompeo AC, Horta Bretas FF, Sadi MV, Ferreira U et al (2016) Efficacy and safety of combined androgen deprivation therapy (ADT) and Docetaxel compared with ADT alone for metastatic hormone-naïve prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 11(6):e157660
8. Tucci M, Bertaglia V, Vignani F, Buttigliero C, Fiori C, Porpiglia F et al (2016) Addition of docetaxel to androgen deprivation therapy for patients with hormone-sensitive metastatic prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 69(4):563–573

9. Vale CL, Burdett S, Rydzewska LHM, Albiges L, Clarke NW, Fisher D et al (2016) Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol* 17(2):243–256

1. Silay MS, et al. Treatment of varicocele in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis from the European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines Panel. *Eur Urol*. 2018 Oct 10. pii: S0302-2838(18)30731-0. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.09.042>  
 Fazit: Moderate evidence exists on the benefits of varicocele treatment in children and adolescents in terms of testicular volume and sperm concentration. Current evidence does not demonstrate superiority of any of the surgical/interventional techniques regarding treatment success. Long-term outcomes including paternity and fertility still remain unknown.

Schwerpunkt: Surgery – Urology

Relevanz für die Praxis:   
 Ist das neu?:

2. Gschwend JE, et al. Extended versus limited lymph node dissection in bladder cancer patients undergoing radical cystectomy: survival results from a prospective, randomized trial. *Eur Urol*. 2018 Oct 15. pii: S0302-2838(18)30737-1. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.09.047>  
 Fazit: Extended LND failed to show a significant advantage over limited LND in RFS, CSS, and OS. A larger trial is required to determine whether extended compared with limited LND leads to a small, but clinically relevant, survival difference.

Schwerpunkt: Surgery – Urology

Relevanz für die Praxis:   
 Ist das neu?:

Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)