

Tumorkonferenz der niedergelassenen Onkologen  
Tumor Zentrum Berlin  
08.07.2008

# Therapiemöglichkeiten des hormonrefraktären Prostatakarzinoms

Manfred Johannsen

Klinik und Poliklinik für Urologie - Campus Mitte  
Charité Universitätsmedizin Berlin

# Das metastasierte Prostatakarzinom

**Androgen-abhängiger Tumor**  
(Tumorzelluntergang durch Hormontherapie)



18-36 Monate

**Androgen-unabhängig, hormonsensitiv**  
(Ansprechen auf sekundäre Hormon-Manipulation)



**Hormonrefraktär (HRPC)**  
(Keine Reaktion auf jegliche Hormontherapie) ??

Tumorprogression

# Klinische Erscheinungsformen des HRPC

- lediglich biochemische Progression (PSA)
- asymptomatische Patienten mit positivem Skelettszintigramm
- symptomatische Patienten

# Chemotherapie des HRPC

## Beurteilung des Ansprechens einer Chemotherapie beim HRPC:

- objektive Verlaufsbeurteilung ossärer Metastasen ungenau
  - PSA-Abfall von  $> 50\%$  wird als partielle Remission gewertet
- Cave: Surrogat-Parameter, starke PSA-Schwankungen beim HRPC
- Alter
  - Allgemeinzustand
  - Ausmaß der ossären Metastasierung
  - LDH und Hämoglobin-Serumspiegel
- } spielen eine große Rolle

Roessner M 2005, J Clin Oncol 23 [Suppl]: 391

**Phase III Studien Erstlinientherapie**

**PSA – Endpunkt?**

**Wann Beginn der Chemotherapie?**

**Wann Abbruch der Chemotherapie?**

**Zweitlinientherapie?**

**Neue Substanzen – Ausblick**

# **Phase III Studien Erstlinientherapie**

PSA – Endpunkt?

Wann Beginn der Chemotherapie?

Wann Abbruch der Chemotherapie?

Zweitlinientherapie?

Neue Substanzen – Ausblick

# TAX 327-Studie

Tannock IF, N Engl J Med 2004;351:1502-12

## Docetaxel + Prednison vs. Mitoxantron + Prednison

Randomisierte Multicenter Phase III Studie

**ARM A** - 75 mg/m<sup>2</sup> **Docetaxel 3-wöchentlich** + 10 mg Prednison tägl. (335 Pat.)

**ARM B** - 30 mg/m<sup>2</sup> **Docetaxel wöchentlich** + 10 mg Prednison (334 Pat.)

**ARM C** - 12 mg/m<sup>2</sup> **Mitoxantron** + 10 mg Prednison (337 Pat.)

<b>Ergebnisse:</b>	<b>ARM A</b>	<b>ARM B</b>	<b>ARM C</b>
Medianes Überleben	18,9 Monate	17,4 Monate	16,5 Monate
PSA-Abfall	45%	48%	32%
Schmerzreduktion	35%	31%	22%

### **Schlußfolgerung:**

Überlebensvorteil von 2,4 Monaten durch Docetaxel + Prednison gegenüber Mitoxantron + Prednison

# TAX 327-Studie – aktualisierte Überlebensdaten

Berthold DR et al., J Clin Oncol 2008

## Docetaxel + Prednison vs. Mitoxantron + Prednison

Randomisierte Multicenter Phase III Studie

**ARM A** - 75 mg/m<sup>2</sup> **Docetaxel 3-wöchentlich** + 10 mg Prednison tägl. (335 Pat.)

**ARM B** - 30 mg/m<sup>2</sup> **Docetaxel wöchentlich** + 10 mg Prednison (334 Pat.)

**ARM C** - 12 mg/m<sup>2</sup> **Mitoxantron** + 10 mg Prednison (337 Pat.)

### Ergebnisse:

Medianes Überleben

### ARM A

18,9 Monate

### ARM B

17,4 Monate

### ARM C

16,5 Monate

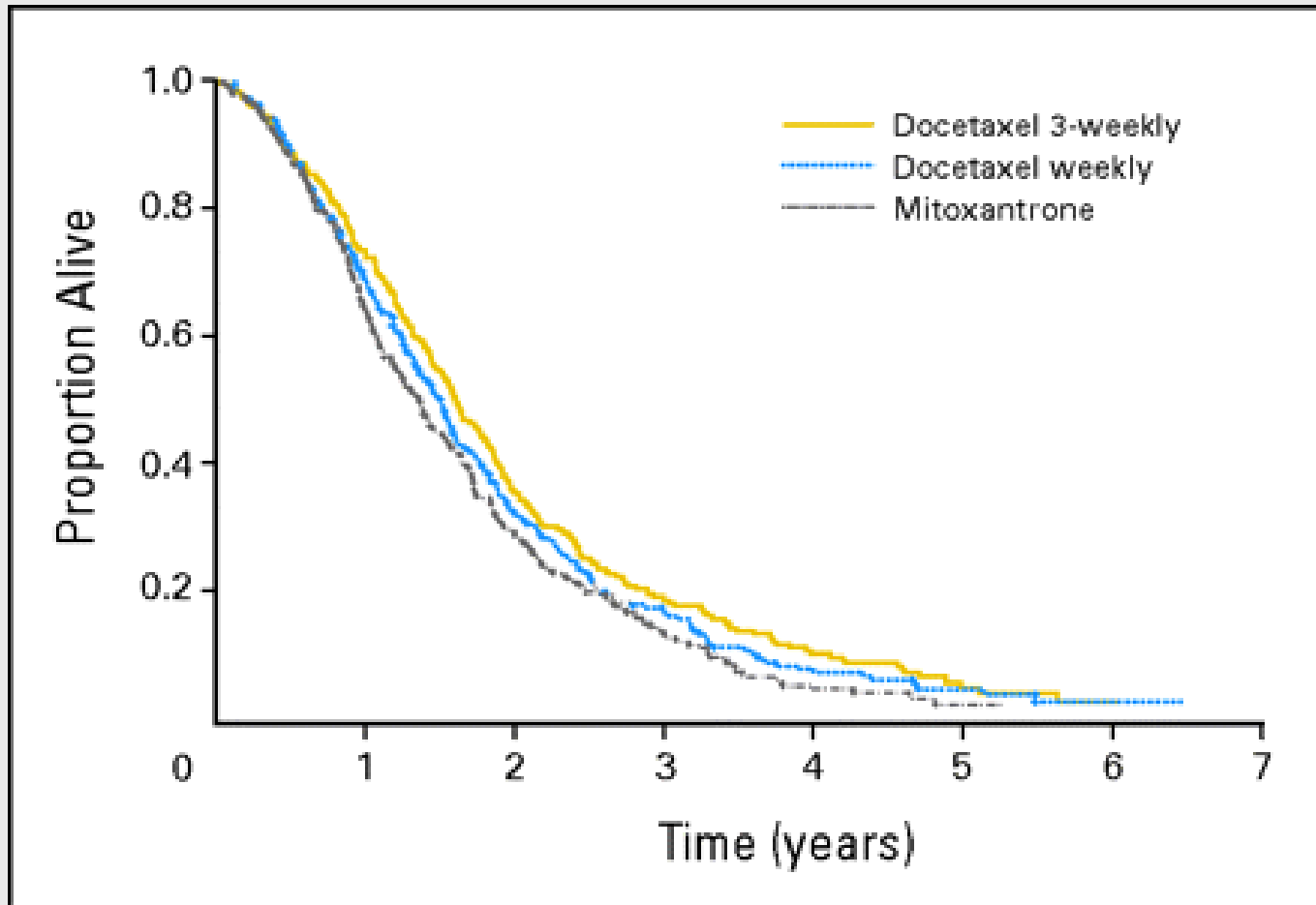
Medianes Überleben

19,2 Monate

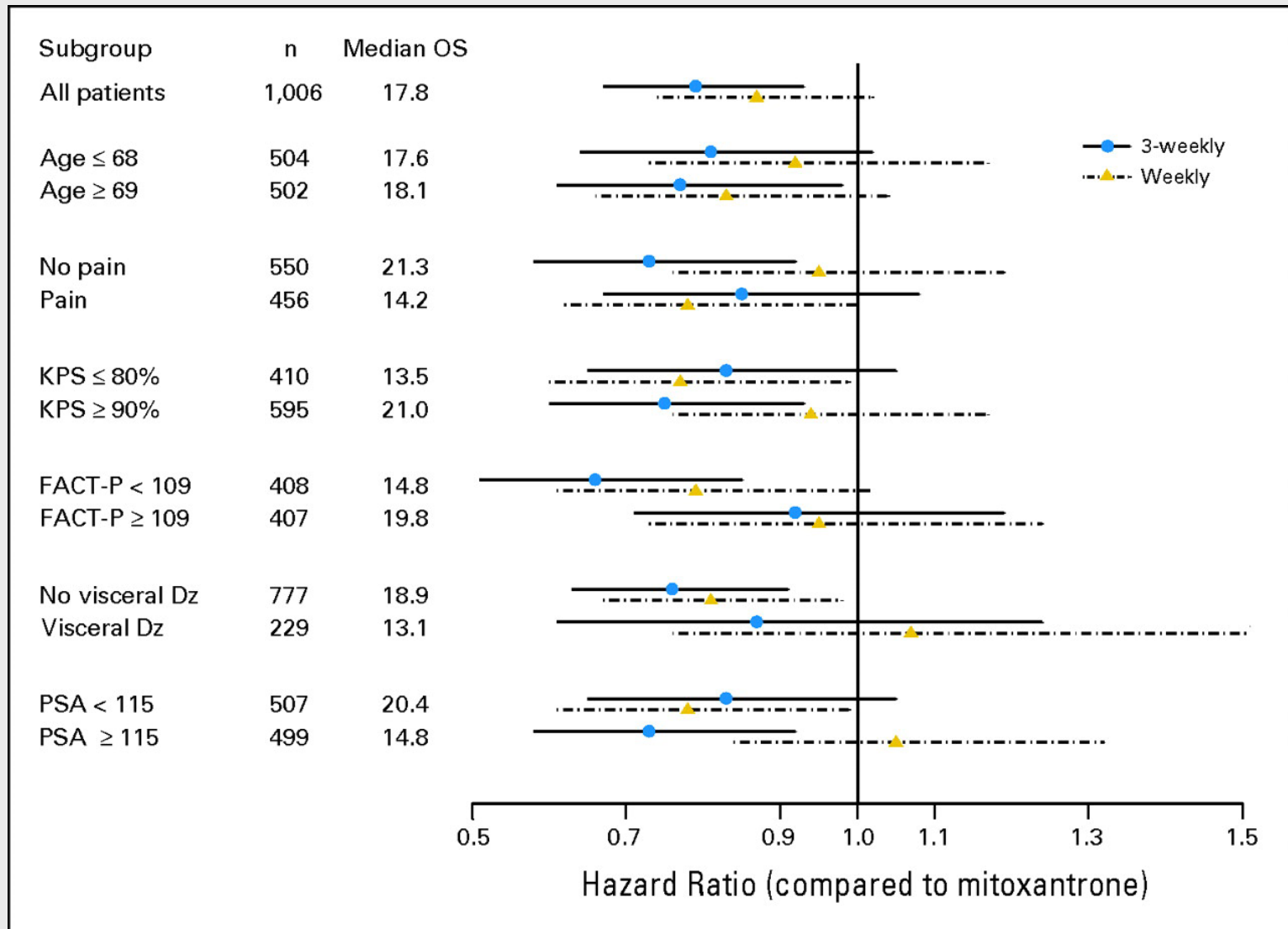
17,8 Monate

16,3 Monate

# Berthold DR et al., J Clin Oncol 2008



# Berthold DR et al., J Clin Oncol 2008



# SWOG 99-16 -Studie

Petrylak DP, N Engl J Med 2004 351:1513-20

## Docetaxel + Estramustin vs. Mitoxantron + Prednison

Randomisierte Multicenter Phase III Studie

**ARM A** - 60-70 mg/m<sup>2</sup> **Docetaxel 3-wöchentlich** + 280 mg Estramustin (334 Pat.)

**ARM B** - 12-14 mg/m<sup>2</sup> **Mitoxantron** + 10 mg Prednison (332 Pat.)

<b>Ergebnisse:</b>	<b>ARM A</b>	<b>ARM B</b>
Medianes Überleben	18 Monate	15 Monate
Prog.-freies Intervall	6 Monate	3 Monate
objektive Response	17%	10%

### **Schlußfolgerung:**

Überlebensvorteil von 3 Monaten durch Docetaxel + Estramustin gegenüber Mitoxantron + Prednison

# Schlussfolgerungen aus den Phase III Studien

- Docetaxel + Prednison Standard beim HRPC
- 3-wöchentliche Docetaxel-Gabe Standard, wöchentliche Gabe ev. besser verträglich /steuerbar
- Beginn schon im asymptomatischen Stadium des HRPC gerechtfertigt, aber Überlebensvorteil nicht grösser als bei späterem Therapiebeginn
- Rolle des Estramustins nicht abschließend geklärt, aber offenbar wenig zusätzlicher Nutzen sowie signifikante Nebenwirkungen

**Phase III Studien Erstlinientherapie**

**PSA – Endpunkt?**

**Wann Beginn der Chemotherapie?**

**Wann Abbruch der Chemotherapie?**

**Zweitlinientherapie?**

**Neue Substanzen – Ausblick**

# PSA-Abfall unter Docetaxel – Phase III Studien

PSA-Abfall  $\geq 30\%$  innerhalb von 3 Monaten korreliert mit Überleben  
(stärker als PSA-Abfall  $\geq 50\%$  und Schmerzpalliation !)

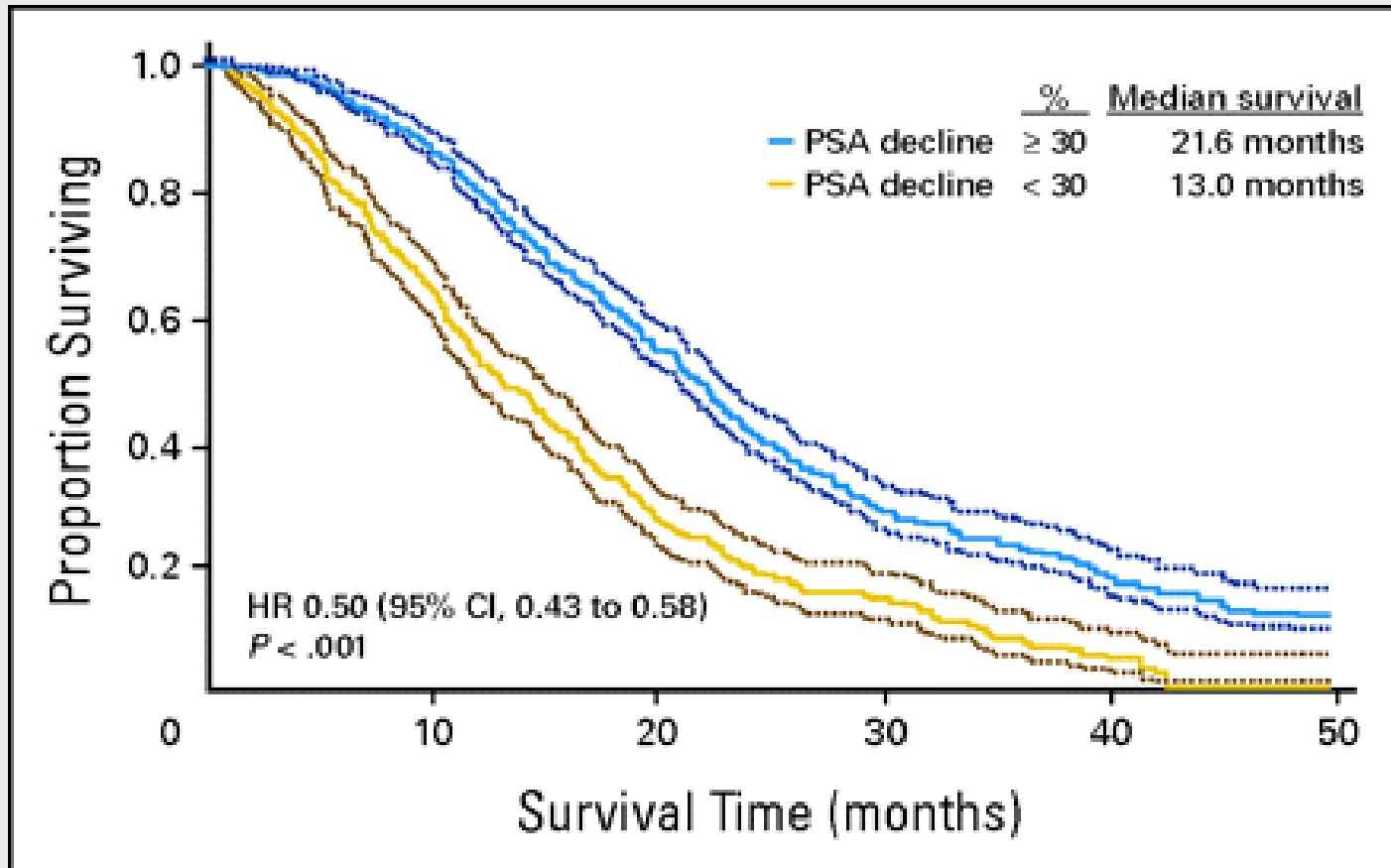
Petrylak D et al., J Natl Cancer Inst 2006 (SWOG 9916)

Armstrong AJ et al., J Clin Oncol 2007 (TAX 327)

→ PSA-Abfall  $\geq 30\%$  innerhalb von 3 Monaten ist Surrogat-Parameter

→ **Endpunkt für zukünftige Studien?**

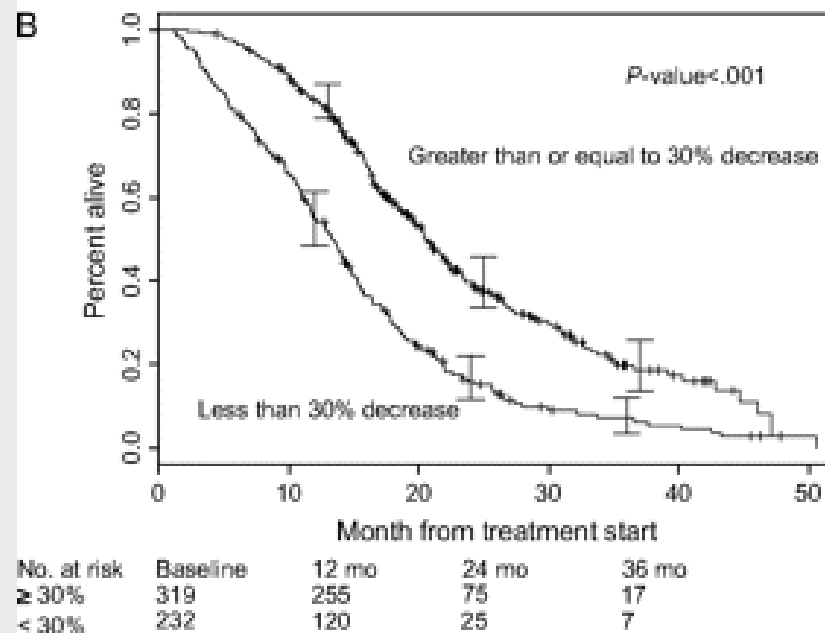
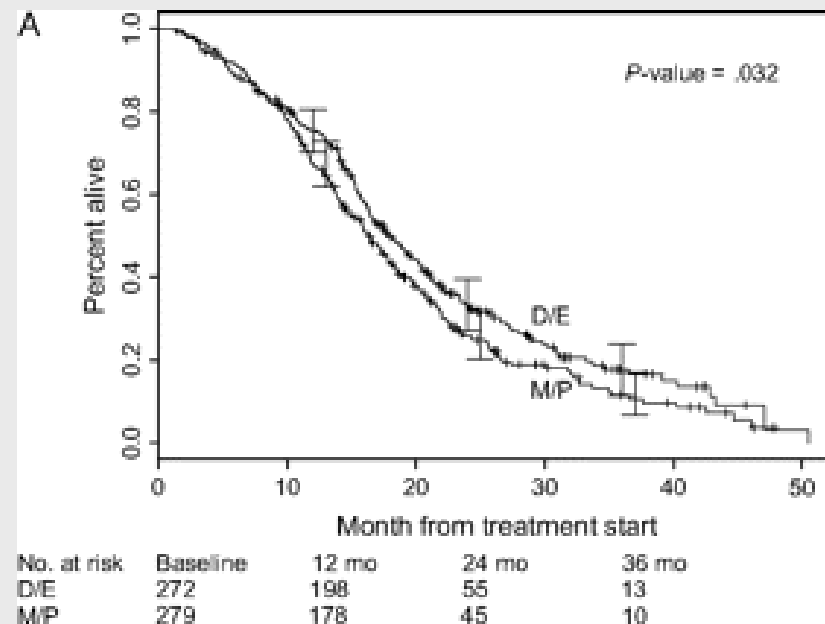
PSA-Abfall  $\geq$  vs.  $<$  30% innerhalb von 3 Monaten



Petrylak D et al.,  
 J Natl Cancer Inst 2006

(SWOG 9916)

PSA-Abfall  $\geq$  vs.  $<$  30%  
 innerhalb von 3 Monaten



# Endpunkte – Rolle des PSA-Abfalls?

Scher HI et al., J Clin Oncol 2008

Prostate Cancer Clinical Trials Working Group (PCWG)

## PCWG 1 (1999)

PSA-Abfall sollte als Endpunkt angegeben werden (>30 oder >50%)

## PCWG 2 (2008)

PSA-Abfall sollte *nicht* als Endpunkt angegeben werden, sondern nur dargestellt als individuelle Veränderungen vom Ausgangswert (Wasserfall-Diagramm)

# PSA-Anstieg - Abbruch der Docetaxel-Therapie?

Berthold DR et al., Clin Cancer Res 2008 (TAX 327)

PSA-Abfall korrelierte nicht mit Schmerzpalliation / Lebensqualität

80 Patienten mit initialem Anstieg (formal keine Progression), später Abfall

23 Patienten mit initialem Anstieg (formal Progression), später Abfall

→ Warnung vor zu frühem Abbruch (mind. 4 Zyklen durchführen)

# Definition PSA-Progression

Scher HI et al., J Clin Oncol 2008  
Prostate Cancer Clinical Trials Working Group

*Wenn zuvor PSA-Abfall unter Therapie:*

Anstieg:  $\geq 25\%$  und absoluter Anstieg mindestens 2 ng/ml  $>$  Nadir

*Wenn zuvor kein PSA-Abfall unter Therapie:*

Anstieg:  $\geq 25\%$  und absoluter Anstieg mindestens 2 ng/ml  $>$  Ausgangswert nach 12 Wochen Therapie (= 4 Zyklen)

# PSA-Abfall oder PSA-Progression: prädiktiv für das Überleben beim HRPC ?

Hussein M et al., ASCO 2008 # 5015

Patienten aus 2 Phase III Studien:

S9346 (n=1015, kontinuierliche Androgendeprivation)

S9916 (n=573, Docetaxel + Prednison vs. Mitoxantron + Prednison)

PSA-Anstieg  $\geq 25\%$  über Nadir (absoluter Anstieg mindestens 2-5 ng/ml)  
→ 4-fach höhere Todes-Wahrscheinlichkeit → Endpunkt für Studien ?

**Kommentar E. Small:**

PSA-Abfall ist ein guter Endpunkt zur Abschätzung der Prognose

PSA-Wiederaanstieg zu spätes Ereignis, nicht besser geeignet

Aber relevant für die Therapieführung (ev. Wechsel der Therapie)

Phase III Studien Erstlinientherapie

PSA – Endpunkt?

**Wann Beginn der Chemotherapie?**

Wann Abbruch der Chemotherapie?

Zweitlinientherapie?

Neue Substanzen – Ausblick

# Wann Beginn der Docetaxel-Chemotherapie?

## Argumente *für* frühen Beginn

- geringere androgenresistente Tumorlast
- psychologische / ethische Gründe (nachgewiesene Lebensverlängerung)

## Argumente *gegen* frühen Beginn

- gleicher Benefit bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten (TAX 327)
- erwiesener Nutzen der sek. Hormonmanipulation (z.B. Ketokonazol)
- fehlende Standard-Zweitlinien-Chemotherapie

# Wann Beginn der Chemotherapie?

Miller K et al. Interdisziplinäre Therapieempfehlungen Akt Urol 2006  
Hamberg P et al. Eur J Cancer 2008

→ in symptomatischen Patienten

→ in asymptomatischen Patienten mit:

- objektiver Progression (Bildgebung)
- fehlender bildgebender Progression, aber rascher PSA-Verdopplungszeit (< 3 Monaten)
- PSA-Anstieg und dringender Wunsch des Patienten

Phase III Studien Erstlinientherapie

PSA – Endpunkt?

Wann Beginn der Chemotherapie?

**Wann Abbruch der Chemotherapie?**

Zweitlinientherapie?

Neue Substanzen – Ausblick

# Chemotherapie mit Docetaxel

- **Kriterien für einen Therapieabbruch**
- Eindeutige Verschlechterung des Allgemeinzustandes
- Eindeutige klinische Progredienz
- PSA Verdopplungszeit < 3 Monate

# AP 33/02 der AUO

Miller K et al., ASCO 2005 #4613

## Intermittierende wöchentliche Chemotherapie mit Docetaxel und Estramustin bei Patienten mit HRPC

Multicenter Phase II Studie

35 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel wöchentlich, Pause nach 3 Monaten (= 1 Therapiesequenz)  
erneuter Beginn bei PSA-Anstieg oder Symptomen, FU 9.1 Monate

<b>Ergebnisse:</b>	<b>Therapiesequenz</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
Patienten:		75	40	23	7
Therapiefreie Zeit (Tage):		87	86	75	
PSA-Abfall $\geq$ 50%:		76%	<b>80%</b>	57%	29%

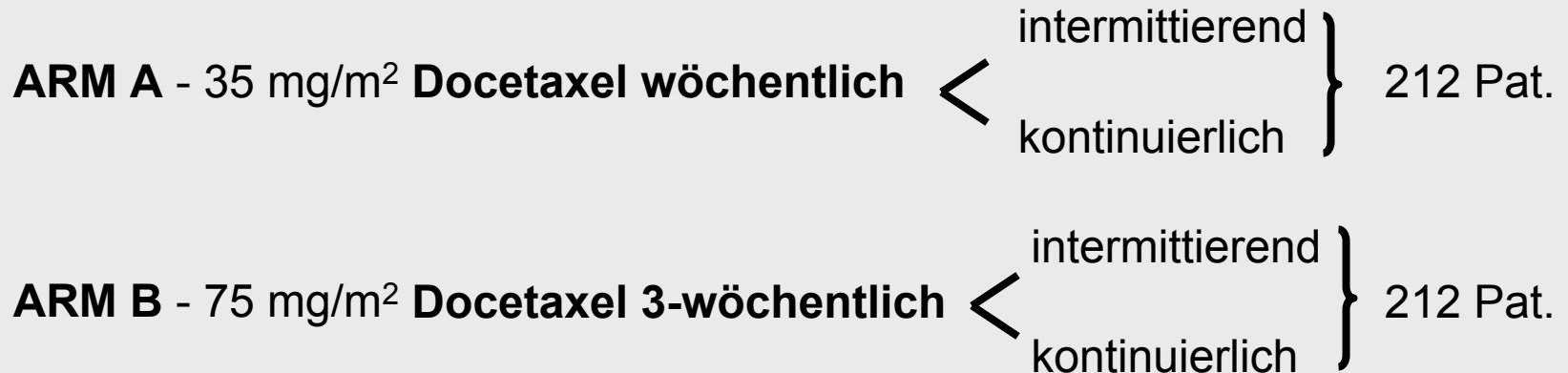
### Schlußfolgerungen:

Die wöchentliche, intermittierende Docetaxel-basierte Chemotherapie ist gut verträglich und zeigt hohe Ansprechraten während der 2. und 3. Therapiesequenz

# AP 40/04 der AUO (PRINCE)

## Intermittierende vs. kontinuierliche Chemotherapie mit Docetaxel und Estramustin bei Patienten mit HRPC

Multicenter Phase III Studie



### Zielkriterium:

Nicht-Unterlegenheit der wöchentlichen, intermittierenden Docetaxel-Therapie gegenüber dem 3-wöchigen Schema

gestoppt

Phase III Studien Erstlinientherapie

PSA – Endpunkt?

Wann Beginn der Chemotherapie?

Wann Abbruch der Chemotherapie?

**Zweitlinientherapie?**

Neue Substanzen – Ausblick

# Crossover Docetaxel ↔ Mitoxantron

Berthold DR et al., Ann Oncol 2008 (TAX 327)

Retrospektive Analyse, 232 cross-over Patienten (von insges. 1006)

	Docetaxel → Mitoxantron	Mitoxantron → Docetaxel
<b>PSA-Abfall ≥ 50%</b>	15% (n=71)	28% (n=25)
<b>Median PSA-PFS</b>	3,4 Monate	5,9 Monate
<b>Median OS</b>	10 Monate	10 Monate

# Mitoxantron

12 mg Novantron<sup>®</sup>/ m<sup>2</sup> + 10 mg Prednisolon

dreiwöchentliche Gabe, 8 Zyklen

- Ansprechen (PSA-Abfall um > 50%, Schmerzpalliation)  
17% häufiger durch Kombination als durch Prednisolon allein
- Schmerzpalliation in etwa einem Drittel der Patienten
- mittleres Überleben rund 12 Monate

→ 2. Wahl nach taxanbasierter Chemotherapie

Kantoff, J Clin Oncol 1999; Tannock, J Clin Oncol 1996



# Überlebensdaten Phase-III-Studie (SPARC trial)

Sartor AO et al. ASCO 2008 #5003

- 950 Patienten, 2:1-Randomisation
- PSA-Abfall
- Schmerzlinderung
- Tumoransprechen
- PFS 11,1 vs. 9,7 Wochen
- OS 61,3 vs. 61,4 Wochen

signifikant zugunsten von  
Satraplatin + Prednison

nicht signifikant !

# Ixabepilone

Rosenberg JE et al., Cancer 2007

- Randomisierte Phase-II-Studie (n=82) nach Docetaxel-Progreß

**Ixabepilone** 35 mg/m<sup>2</sup>    **Mitoxantron** 14 mg/m<sup>2</sup>  
**+ Prednison** 5 mg

• PSA-Abfall $\geq 50\%$	17%	20%
• Partielle Remission in	1/24*	2/21 *
• Medianes Überleben	10,4 Mon	9,8 Mon

→ Ixabepilone hat moderate Aktivität 2nd-line beim HRPC

\*mittels Bildgebung auswertbare Patienten

# Weitere Substanzen

# Calcitriol

**ASCENT** (AIPC Study of Calcitriol Enhancing Taxotere)

**ASCENT-1-Studie** (Phase-II, n=250)

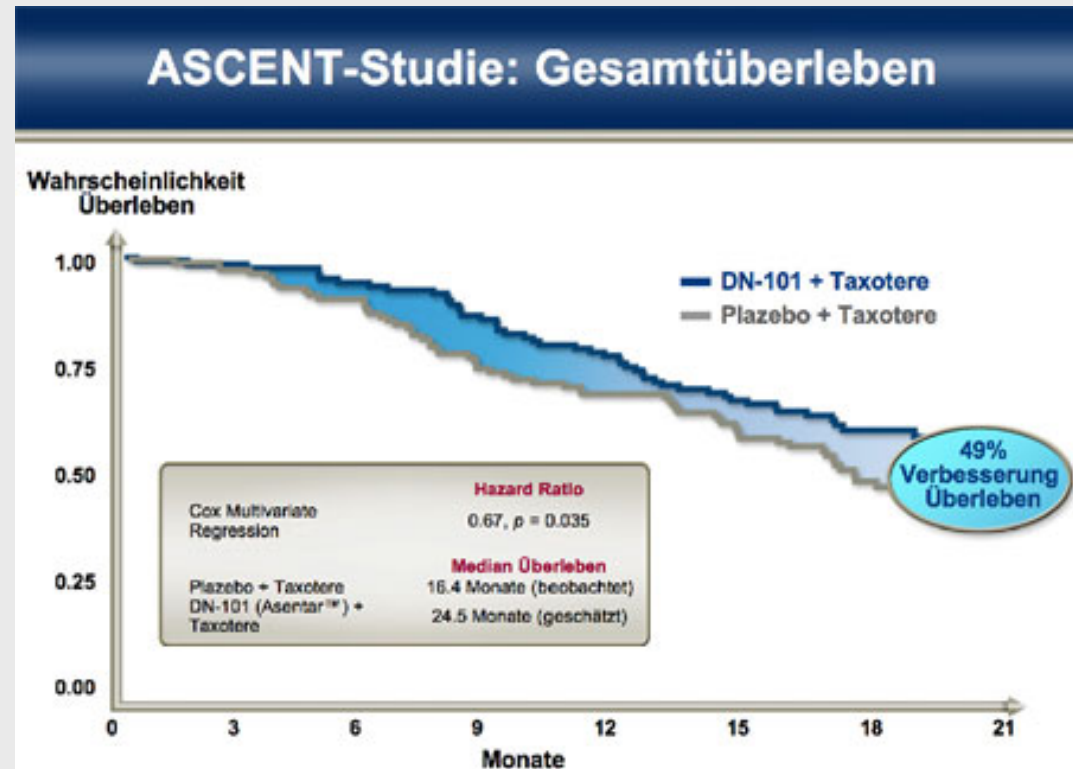
Doxetacel plus Calcitriol

vs.

Docetaxel + Plazebo

6 Monate längeres Überleben  
(25,4 vs. 16,4 Mon)

PSA-Abfall in 63% vs. 49%



# Calcitriol

**ASCENT-2-Studie** (Phase-III, n=900)

AUO AP 46/06

Doxetacel plus Calcitriol vs. Docetaxel + Placebo

gestoppt

# Atrasentan

## Selektiver Endothelin-A Rezeptorantagonist

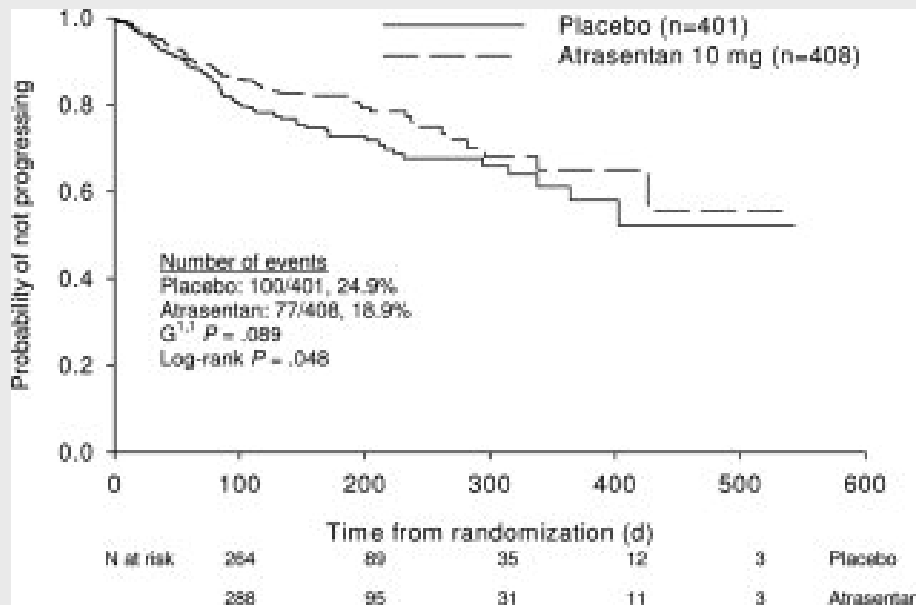
Carducci MA et al., Cancer 2007

- Randomisierte Phase III Studie (n=809) mit HRPC
- Atrasentan 10 mg/d (n = 408) vs. Placebo (n = 401)
- Endpunkt: Verzögerung der Tumorprogression - nicht signifikant

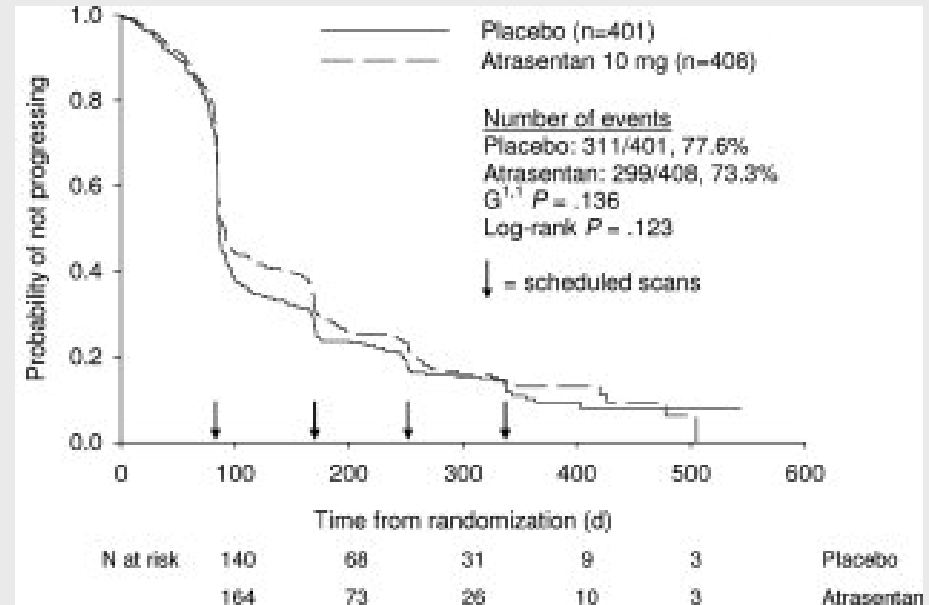
→ Zeichen für klinische Aktivität, aber Endpunkte nicht erreicht

# Atrasentan

Carducci MA et al., Cancer 2007



Zeit bis zur klinischen Progression



Zeit bis zur radiologischen Progression

>50% der Patienten waren lt. Protokoll im 1. Skelett-Szintigramm bereits im Progreß, obwohl 87% keine klinische Progression hatten

# Bisphosphonate beim HRPCC

Saad F et al., J Natl Cancer Inst 2004

Zoledronat (Zometa) 4 mg (n= 214)

Placebo (n= 208)

Mind. 1 skeletale Kompl.  
(nach 2 Jahren) 38%

49%

**Aber:** keine Verbesserung der Lebensqualität, kein längeres Überleben

**Phase III Studien Erstlinientherapie**

**PSA – Endpunkt?**

**Wann Beginn der Chemotherapie?**

**Wann Abbruch der Chemotherapie?**

**Zweitlinientherapie?**

**Neue Substanzen – Ausblick**

**Hormonmanipulation**

**Platinderivate**

**Epothilone**

**Immuntherapie**

**Tyrosinkinasehemmer**

# Hormonmanipulation

Platinderivate

Epothilone

Immuntherapie

Tyrosinkinasehemmer

# Phase-I/II-Studie MDV3100 1st-line

Scher HI et al. ASCO 2008 #5006

- small molecule Androgen-Rezeptor-Antagonist, keine Agonist-Aktivität
- 39 Patienten
- 90% PSA-Abfall in 29%
- SD in 12/15 Patienten (80%)
- gut verträglich

# Phase-I/II-Studie Abirateron-Azetat 1st-line und nach Docetaxel

De Bono JS et al. ASCO 2008 #5005

- CYP17-Inhibitor der Androgensynthese, 10x potenter als Ketokonazol, jedoch keine NN-Insuffizienz
- 86 Patienten, 72 auswertbar
- PR in 52% 1st-line, in 26% 2nd-line
- Nebenwirkungen: Hypertonus, Hypokaliämie, Ödeme

**„HRPC“ ist nicht hormonrefraktär !**

Phase III Studie Abirateron + Prednison vs. Placebo + Prednison

**Hormonmanipulation**

**Platinderivate**

**Epothilone**

**Immuntherapie**

**Tyrosinkinasehemmer**

# Phase-I/II-Studie Picoplatin + Docetaxel + Prednison

Breitz H et al. ASCO 2008 #5153

- 34 Patienten
- 50% PSA-Abfall in 69%
- PR in 4/25, SD in 10/25 Patienten
- Nebenwirkungen: hauptsächlich Neutropenie  
keine Neurotoxizität

**Hormonmanipulation**

**Platinderivate**

**Epothilone**

**Immuntherapie**

**Tyrosinkinasehemmer**

# Phase-II-Studie Patupilon 2nd-line nach Docetaxel

Chi KN et al. ASCO 2008 #5166

- 38 auswertbare Patienten
- 30% PSA-Abfall in 53%, 50% PSA-Abfall in 47%
- nach 10 Monaten 75% der Patienten noch am Leben
- Grad 3 Nebenwirkungen  
Diarrhoe 3/40 Patienten  
Fatigue 7/40 Patienten



**Hormonmanipulation**

**Platinderivate**

**Epothilone**

**Immuntherapie**

**Tyrosinkinasehemmer**

# Immuntherapie des HRPC

**Provence<sup>®</sup>** Antigen-beladene dendritische Zellvakzine  
(Fusionsprotein mit GM-CSF)

**GVAX<sup>®</sup>** Prostatazell-Vakzine  
(LNCap + PC-3, sezernieren GM-CSF)

**VITAL-1** GVAX<sup>®</sup> vs. Docetaxel + Prednison  
(Phase-III, n=600, asymptomatische Patienten)

**VITAL-2** GVAX<sup>®</sup> + Docetaxel vs. Docetaxel + Prednison  
(Phase-III, n=600, symptomatische Patienten)

# Erweiterte Phase-I-Studie GVAX + Ipilimumab 1st-line

Gerritsen W et al. ASCO 2008 #5146

*GVAX* (Cell Genesys/Takeda) = GM-CSF-sezernierende PC3- / LNCap Zellen  
*Ipilimumab* (Medarex) = humaner IgG mAB gegen T-Zell-CTLA-4 Receptor  
→ Stimulierung der Immunantwort durch beide Komponenten

- 28 Patienten - 12 in Dosisescalation  
- 16 in vorletzter Dosis (3mg/Kg Ipilimumab)
- PSA-Abfall >50% in 23%, >95% in 11%
- keine PR, SD in 5/12 Patienten
- Nebenwirkungen            Fatigue, Fieber, Hautausschlag, Hypophysitis

# Phase-I-Studie Ipilimumab +/- Bestrahlung 1st-line

Beer TM et al. ASCO 2008 #5004

- Bestrahlung verstärkt CTLA-4 Receptor-Blockade durch Freisetzung von Tumor-Antigenen
- 26 Patienten
- CR in 1 Patient unter Ipilimumab allein, SD in 50%
- 30% PSA-Abfall in 27%, 50% PSA-Abfall in 25%
- Nebenwirkungen
  - Diarrhoe / Kolitis in 14/26
  - Hautausschlag in 9/26
  - Hepatitis in 4/26
  - 1 Todesfall (PCP) – Cave Immunsuppression !

**Hormonmanipulation**

**Platinderivate**

**Epothilone**

**Immuntherapie**

**Tyrosinkinasehemmer**

# Phase-II-Studie Sunitinib 2<sup>nd</sup>/3<sup>rd</sup>-line

Periman P et al. ASCO 2008 #5157

- 36 Patienten
- PFS nach 3 Monaten in 78,9%, median 4,9 Monate
- 30% PSA-Abfall in 21%, 50% PSA-Abfall in 9%
- Nebenwirkungen
  - Anämie 31,4%
  - Neutropenie 31,4%
  - Thrombopenie 11,4%
  - Diarrhoe 37,1%
  - Fatigue 42,9%
  - Nausea 31,4%

# Phase-II-Studie Dasatinib 1st-line

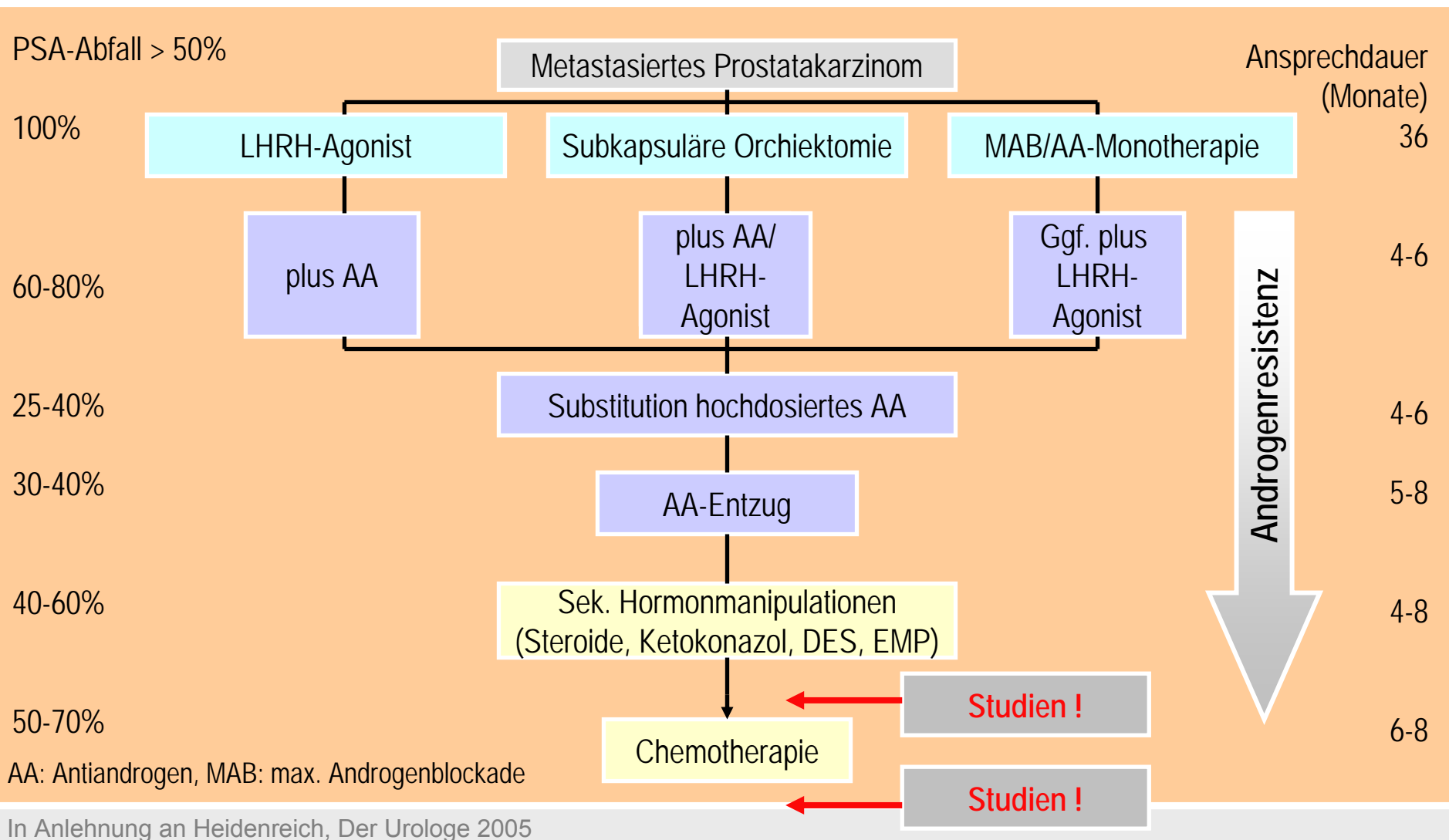
Yu EY et al. ASCO 2008 #5156

- Inhibitor der SRC-Kinasen und BCR-ABL
- 47 Patienten
- 50% PSA-Abfall nur in 2/43 Patienten
- keine CR oder PR, SD in 12/24 Patienten (Benefit in 50%)
- Nebenwirkungen
  - Diarrhoe 61%
  - Fatigue 43%
  - Nausea 47%

**Vielen Dank !**

# Back-up Dias

# Therapie-Algorithmus metastasiertes Prostatakarzinom



# Definition HRPC

Durch 3 konsekutive Messungen bestätigter PSA-Anstieg

- unter Testosteronspiegel auf Kastrationsniveau
- unter adäquater Androgenblockade
- trotz sekundärer Hormonmanipulation
- oder bei objektivem Tumorprogreß

Scher H, Urology 1995, 46:142-148

# Antiandrogen-Gabe

Testosteron-Bestimmung ( $< 20$  ng/dl ?)

→ Gabe eines nicht-steroidalen Antiandrogens, falls bisher nicht erfolgt

Falls bisher niedrigdosiertes Antiandrogen → maximale Dosis

Beibehaltung der Kastration

# Antiandrogen-Entzug

Absetzen des nicht-steroidalen Antiandrogens, Beibehaltung der Kastration

- bei 30% der Patienten signifikanter PSA-Abfall um mindestens 50% für ein mittleres Zeitintervall von 6–8 Monaten
- nach Flutamid Effekt innerhalb von 1–2 Wochen messbar, nach Bicalutamid innerhalb von 6 Wochen
- bei erneutem PSA-Anstieg ev. Gabe eines anderen Antiandrogens (40% Erfolgsrate)
- danach ev. erneutes Ansprechen auf (sekundären) Antiandrogenentzug

# Hemmung der adrenalen Androgene

**Ketokonazol** Monotherapie - Ansprechraten von ca. 20%

**Prednisolon** (10mg/Tag) - Ansprechraten von ca. 10%

**Dexamethason** (1-2mg/Tag)

**Ketokonazol (Nizoral)/ Hydrokortison** (600-800mg p.o./ 30mg/Tag)

- Ansprechraten von ca. 60–80%, Ansprechdauer von 6–9 Monaten

→ Ketokonazol / Hydrokortison günstige Kombination, Cave NW  
(gastrointestinale und hepatische Toxizität, Fatigue)

# Estramustinphosphat

(initial 3 x 150 mg i.v. für 1 Woche, dann 3 x 140-280 mg oral)

Kombination eines Östrogens mit einer N-Lost-Verbindung

- Ansprechraten als Monotherapie ca. 20%, Ansprechdauer 3–4 Monate
- Nebenwirkungen: gastrointestinal, Hepatotoxizität, Thromboembolien

→ bei gegebener Verträglichkeit als Monotherapie einsetzbar

# Chemotherapie mit Docetaxel

## Dosierung und Applikation

75 mg/m<sup>2</sup>/ dreiwöchentlich

Infusionsdauer über 60 Minuten

Herstellung der Infusionslösung in einer zur  
Zytostatikazubereitung ausgestatteten Apotheke

# Chemotherapie mit Docetaxel

## 3-wöchentlich

bei schlechtem AZ wenig Daten  
sehr gute Datenlage bezgl. Wirksamkeit  
in Phase III Studien  
möglicherweise mehr Myalgien/Asthenie  
höhere Neutropenierate  
nur 1 Infusion alle 3 Wochen  
schneller Wirksamkeitseintritt

## wöchentlich

Gute Datenlage bei schlechtem AZ  
ungünstigeres Überleben in TAX 327  
geringe Myalgien/Asthenie  
mehr Nagel und Augentoxizität  
jede Woche Infusion  
bei Problemen Therapie besser steuerbar  
wenig Knochenmarktoxizität

# Chemotherapie mit Docetaxel

## Untersuchungen zu Beginn der Therapie

Dokumentation des Allgemeinzustandes / Körpergewichtes

Art und Schweregrad der Beschwerden

Schmerzmittelbedarf

Bildgebende Diagnostik

Labor (PSA, LDH, AP, ALAT, ASAT, Bilirubin, GGT, Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozytenzahl, Differential-Blutbild, Calcium)

Ausreichende Knochenmark-Reserven (Leukozytenzahl  $> 3.5 \times 10^9/l$ , Neutrophile  $> 50\%$ , Thrombozytenzahl  $> 80 \times 10^9/l$ )

# Chemotherapie mit Docetaxel

## Begleitmedikation und Maßnahmen

2x täglich 8mg Dexamethason per os (Tag -1 / 0 / +1)

# Nebenwirkungen Docetaxel

- **Neutropenie** Grad 3-4 (1,5-32%) → G-CSF ggf. erforderlich
- **Nagelveränderungen** (17-50%)
  - → lokal Kortikosteroide im Nagelfalzbereich, Kühlung während Infusion
- **Augentränen / Konjunktivitis** (20-40%)
  - Ausscheidung über die Tränendrüsen, Einengung / Verschuß der
  - Canaliculi (Beginn des Ductus lacrimalis) → Silikon-Stent Implantation
- **Flüssigkeitsretention** (12-19%) Ödeme
- **Alopezie** incl. Augenbrauen
- **Hautveränderungen** wie Lupus erythematodes
- **Geschmacksstörungen**

# Chemotherapie mit Docetaxel

- **Untersuchungen und Kriterien zur Bewertung des Therapieeffektes**
- Erste PSA Kontrolle nach 3 Monaten, dann nach jedem weiteren Zyklus
- Sonographie
- CT , MTR und Skelettszintigramm je nach Ausgangsbefund und Klinik
- Besserung des Allgemeinzustandes
- Zunahme des Körpergewichtes
- Reduktion des Schmerzmittelverbrauchs

# Chemotherapie mit Docetaxel

- **Therapiekontrolle**
- Blutbildkontrollen einschließlich Differentialblutbild
- Beginn eines neuen Therapiezyklus nur bei
  - - Neutrophilenzahl  $> 2 \times 10^9/l$
  - - Thrombozytenzahl  $> 80 \times 10^9/l$
  - - Fehlen schwerwiegender nicht-hämatologischer Nebenwirkungen
- Gegebenenfalls Dosisreduktion auf  $60\text{mg}/\text{m}^2$  dreiwöchentlich

# Chemotherapie mit Docetaxel

- **Kriterien für einen Therapieabbruch**
- Eindeutige Verschlechterung des Allgemeinzustandes
- PSA Verdopplungszeit < 3 Monate
- Langsamer PSA Anstieg : Therapieabbruch bei klinischer Progredienz