

Aus dem Medizinischen Zentrum für operative Medizin
Abteilung für Urologie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. R. Hofmann
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem
Klinikum der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Urologie
Direktor: Prof. Dr. med. U. Engelmann

**Multizentrische Therapieoptimierungsstudie zum Einsatz von
Docetaxel (Taxotere®) und Mitoxantron (Novantron®) in der
Therapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Kirsten Breitenbach (geb. Keck)
aus Kassel

Marburg 2008

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg am: 11.12.2008
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.
Dekan: Prof. Dr. Matthias Rothmund
Referent: Prof. Dr. A. Heidenreich
Korreferent: Prof. Dr. M. Wolf

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Thematische Einführung	2
2.1	Epidemiologie	2
2.2	Hormonrefraktäres Prostatakarzinom (HRPCA)	5
2.3	Früherkennung und Prognose des Prostatakarzinoms.....	7
2.4	Methodologische Probleme.....	9
2.4.1	Besonderheiten beim HRPCa.....	9
2.4.2	Prognosefaktoren des HRPCa	10
2.4.3	Definition von Endpunkten	12
2.5	Therapeutische Möglichkeiten	13
2.6	Chemotherapie des HRPCA.....	14
2.7	Mitoxantron.....	16
2.7.1	Therapieregime mit Mitoxantron	17
2.8	Taxotere ®.....	18
2.8.1	Monotherapie mit Taxanen	19
2.8.2	Kombinationstherapie mit Taxanen	20
2.8.3	Taxane und bcl-2.....	23
2.9	Die Indikation zur Chemotherapie	24
3	Material und Methoden	25
3.1	Studiendesign	25
3.2	Auswahl der Studienpopulation	25
3.2.1	Einschlusskriterien	25
3.2.2	Ausschlusskriterien	26
3.2.3	Studienabbruch.....	27
3.3	Studienmedikation.....	27
3.3.1	Mitoxantron.....	27
3.3.2	Pharmakokinetik	28
3.3.3	Nebenwirkungsprofil.....	28
3.3.4	Taxotere ®	29
3.3.5	Pharmakokinetik	30
3.3.6	Nebenwirkungsprofil.....	30
3.4	Studientherapie	33
3.4.1	Applikation und Dosierung von Mitoxantron	33
3.4.2	Begleittherapie, Applikation und Dosierung von Taxotere®	34
3.4.3	Dosismodifikationen von Mitoxantron und Taxotere®	35
3.4.4	Hypersensitivitätsreaktionen unter Taxotere®	38
3.4.5	Compliance	38

3.4.6	Dauer der Therapie.....	38
3.4.7	Supportive Maßnahmen	38
3.5	Untersuchungen im Studienverlauf.....	39
3.5.1	Vor Studienbeginn.....	39
3.5.2	Während der Therapie.....	40
3.5.3	Im Rahmen der Abschlussuntersuchung	40
3.5.4	Im Rahmen der Nachsorge (Follow-up).....	41
3.6	Bewertung des Therapieerfolges.....	41
3.6.1	Objektives Ansprechen	42
3.6.2	Andere Erfolgskriterien.....	42
3.6.3	EORTC QLQ-C30 Fragebogen.....	43
3.7	Statistische Methoden	46
3.7.1	Einführung.....	46
3.7.2	Probengröße und statistische Aussagekraft	46
3.7.3	Auswertungskategorien der Patienten	46
3.7.4	Auswertungen	47
3.8	Meldung unerwünschter Ereignisse	49
4	Ergebnisse	50
4.1	Rekrutierung.....	50
4.2	Überlebenszeit.....	50
4.3	Zeit bis zur Tumorprogression (TTP)	52
4.4	PSA-Verlauf.....	54
4.5	AP-Verlauf	58
4.6	Spearman'scher Rangkorrelationskoeffizient „Initial AP/PSA“ zu „Lebenszeitverlängerung/TTP“	59
4.7	HB-Verlauf.....	60
4.7.1	Korrelation zwischen initialem Hb-Wert und Überlebenszeit.....	62
4.7.2	Korrelation zwischen initialem Hb-Wert und der TTP	63
4.8	Leukozyten-Verlauf	64
4.9	Neutrophilen-Verlauf	66
4.10	Thrombozyten-Verlauf.....	68
4.11	GPT-Verlauf.....	69
4.12	GOT-Verlauf	71
4.13	LDH-Verlauf	73
4.14	Prognosefaktoren.....	74
4.14.1	Prognosefaktoren in Bezug auf die Überlebenszeit.....	74
4.14.2	Prognosefaktoren in Bezug auf die TTP.....	74
4.15	Unerwünschte Ereignisse	76

4.15.1	Weitere Nebenwirkungen und Konsequenzen.....	76
4.16	Lebensqualität	78
4.16.1	Mittelwerte und Standardabweichungen der Scores in den Zyklen 1, 3 und 6.....	78
4.16.2	Auswertung der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30.....	79
4.16.3	Auswertung der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30	83
5	Diskussion	88
5.1	Überlebenszeitverlängerung und Zeit bis zur Tumorprogression beim HRPcCa.....	88
5.2	PSA-Verlauf unter systemischer Therapie.....	92
5.3	Prognosefaktoren des HRPcCa	96
5.4	Unerwünschte Ereignisse im Therapieverlauf	99
5.5	Toxizitäten im Therapieverlauf.....	100
5.6	Lebensqualität bei PCa-Patienten mit palliativem Therapieansatz	101
5.6.1	EORTC-QLQ-C30 (Version 3.0).....	102
6	Zusammenfassung und Ausblick	108
7	Literaturverzeichnis.....	110
8	Anhang	120
8.1	Verzeichnis der Abbildungen.....	120
8.2	Verzeichnis der Tabellen.....	121

Abkürzungsverzeichnis

Dieses Verzeichnis soll zum besseren Verständnis der im folgenden Text verwendeten Abkürzungen, Therapien, Medikamente und klinisch gebräuchlichen Termini dienen.

Abb.	Abbildung
AP	Alkalische Phosphatase
BPH	benigne Prostahyperplasie
DRE	digital rectal examination
DRU	digital rektale Untersuchung
EKG	Elektrokardiogramm
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FDA	Food and Drug Administration
GOT	Glutamatoxalacetattransaminase
GPT	Glutamatphosphattransaminase
Hb	Hämoglobin
HRPCa	hormonrefraktäres Prostatakarzinom
LDH	Laktatdehydrogenase
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon
LQ	Lebensqualität
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
PCa	Prostatakarzinom
p.o.	per os
PSA	prostataspezifisches Antigen
PSADT	PSA Doubling Time
QLQ	Quality of life questionnaire
Qol	Quality of life
TRUS	transrektaler Ultraschall
TURP	transurethrale Resektion der Prostata
UE	Unerwünschte Ereignisse
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung

In Deutschland erkranken jährlich 48.650 Menschen neu an Prostatakrebs. Somit ist das PCa nach aktuellen Zahlen die häufigste Krebserkrankung bei Männern; rund ein Fünftel aller männlichen Krebspatienten leidet daran. Bei den zum Tode führenden Krebserkrankungen liegt das PCa hinter Lungen- und Darmkrebs an dritter Stelle ^(24,46). Trotz gesteigener Überlebensraten durch bessere Frühdiagnostik und Behandlungsmöglichkeiten befand sich auch Ende der 90er Jahre etwa die Hälfte der PCa-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in einem nicht mehr heilbaren, metastasierten Erkrankungsstadium. Unter Annahme eines hormonabhängigen Wachstums des PCa erfolgt die Primärtherapie mittels chirurgischem oder medikamentösem Androgenentzug. Durchschnittlich 18 bis 36 Monate später kommt es zur erneuten PSA-Progression als Zeichen des androgenunabhängigen, aber hormonsensitiven Wachstums, bevor es schließlich zur Entwicklung der kompletten Hormonunabhängigkeit kommt ^(10,76). Meistens beträgt die mittlere Überlebenszeit in diesem Erkrankungsstadium dann weniger als 12 Monate ⁽⁷³⁾. Da zu diesem Zeitpunkt häufig schon Knochenfiliae mit entsprechenden Komplikationen wie Schmerzen, pathologischen Frakturen, Rückenmarkskompression und Tumoranämie bestehen, ist die Lebensqualität stark eingeschränkt ⁽⁹⁵⁾.

Vor dem Hintergrund der Parameter Patientenalter, Verlauf der Erkrankung, Therapieformen und Überlebensraten gewann das Kriterium Lebensqualität in den letzten Jahren, insbesondere in den onkologischen Fachgebieten, zunehmend an Bedeutung. Die Dimension der Lebensqualität stellt heutzutage neben der Betrachtung von Remissions- und Rezidivraten ein wesentliches Ergebniskriterium medizinischer Intervention dar und findet somit in nahezu allen laufenden klinischen Studien zum HRPCa als Primär- oder Sekundärziel Berücksichtigung.

Trotz Häufigkeit und Schwere der Erkrankung stand bis vor kurzem keine Standardtherapie in diesem hormonrefraktären Erkrankungsstadium zur Verfügung. Erst nachdem in einer randomisierten Phase-III-Studie die Kombination mit Mitoxantron im Vergleich zur alleinigen Prednisongabe zu einer signifikanten Reduktion tumorbedingter Knochenschmerzen geführt hatte, wurde die Kombinationstherapie zur Palliation von Knochenschmerzen bei Patienten mit HRPCa von der FDA zugelassen.

Einen Überlebensvorteil erbrachte diese Therapie für den Patienten allerdings nicht ⁽⁹⁰⁾. Im Mai 2004 wurde dann nach zwei groß angelegten Phase-III-Studien (TAX 327 und SWOG 9916) mit der Kombination von Docetaxel und Prednison eine Chemotherapie für die Behandlung des HRPCa zugelassen, welche neben einer Verbesserung von Krankheitssymptomen erstmals auch einen signifikanten Überlebensvorteil für den Patienten erbringt ^(63,89). Spätestens nach Veröffentlichung dieser Studienergebnisse wurde von der lange Zeit propagierten Chemotherapieresistenz des HRPCa Abstand genommen. Es bleibt abzuwarten, inwieweit neue Kombinationen verschiedener Zytostatika mit Docetaxel auch einen Überlebensvorteil und akzeptable palliative Ergebnisse zeigen.

Wegen der schlechten Prognose in diesem Erkrankungsstadium und der komplexen Tumorbilogie handelt es sich auch in dieser Studie um eine palliative Therapie. Kurationen sind nicht zu erwarten. Auf der Grundlage vorangegangener Studienergebnisse, in denen auch Docetaxel und/oder Mitoxantron verwendet wurden, wird in der vorliegenden Arbeit der drängenden Frage nach systemischen Therapieoptionen bei hormonell ausbehandelten Patienten nachgegangen. Studienziel ist die signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens verbunden mit der Erreichung sämtlicher palliativer Zielkriterien wie Ansprechrate, Zeit bis zum Progress, Zeit bis zum Auftreten von Tumorsymptomen, Verträglichkeit und Sicherheit sowie die Verbesserung der Schmerzsymptomatik und Lebensqualität. Das mediane Überleben dieser Patienten mit asymptomatischem PSA-Anstieg soll unter der Studientherapie von 12 auf 15 Monate zu verlängern sein.

2 Thematische Einführung

2.1 Epidemiologie

Jedes Jahr erkranken in Deutschland rund 420.000 Menschen neu an Krebs. Experten schätzen, dass die Zahl der Krebserkrankungen bis zum Jahr 2030 aufgrund der immer älter werdenden Gesellschaft um ca. 50 Prozent zunehmen wird ⁽⁴⁶⁾. Etwa 48.650 Männer erkranken jährlich in Deutschland an einem PCa, somit ist die

Prostata mit 22,3 % die häufigste Lokalisation bösartiger Neubildungen bei Mann. Mit 10,4 % steht das PCa bei den zum Tode führenden Krebserkrankungen an dritter Stelle ⁽²⁴⁾, während das meist durch Rauchen verursachte Bronchialkarzinom bei Männern zu den meisten Todesursachen führt ⁽⁴⁶⁾. Das mittlere Erkrankungsalter liegt beim PCa mit etwas über 70 Jahren, etwa 2 Jahre höher als für Krebserkrankungen insgesamt. Vor dem 50. Lebensjahr tritt diese Tumorerkrankung kaum auf ⁽²⁴⁾. Das PCa hat im Jahre 1998 erstmals das Bronchialkarzinom von der ersten Stelle der malignen Erkrankungen des Mannes verdrängt ^(52,53,68).



Abbildung 2.1 Krebsneuerkrankungen pro Jahr, Quelle: Robert-Koch-Institut, 2006

Prozentualer Anteil ausgewählter Krebserkrankungen in Deutschland

Prozentualer Anteil an der geschätzten Zahl der Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2002
Männer n= 218.250, Frauen n= 206.000

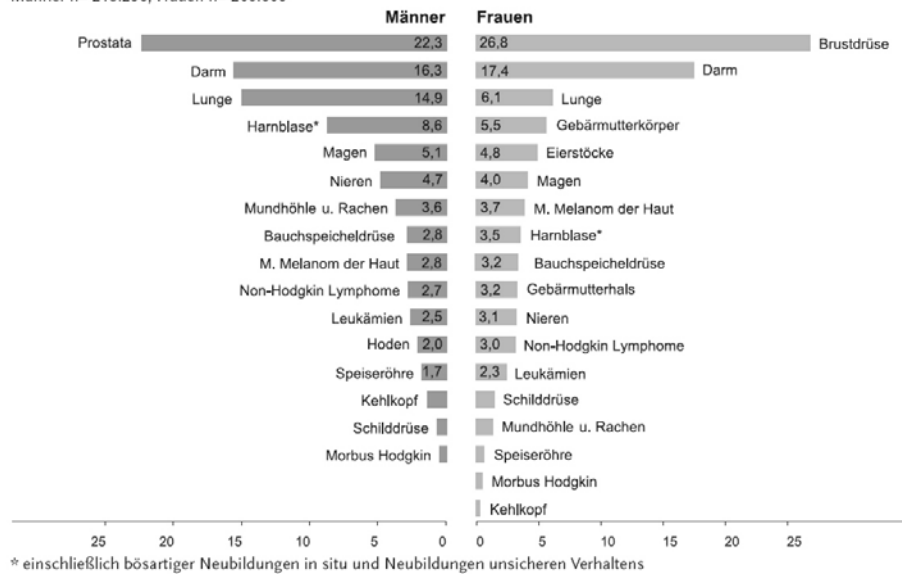


Abbildung 2.2: Prozentualer Anteil ausgewählter Krebserkrankungen in Deutschland, Quelle: GEKID in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut, 2006

Prozentualer Anteil an der Zahl der Krebssterbefälle in Deutschland 2002

Männer n= 109.631, Frauen n= 99.945

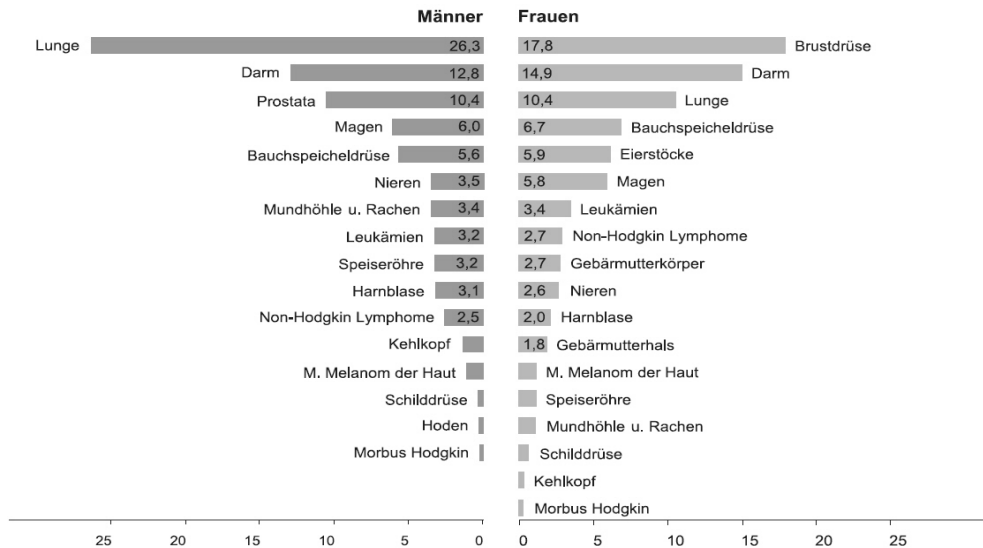


Abbildung 2.3: Prozentualer Anteil an der Zahl der Krebssterbefälle in Deutschland 2002, Quelle: GEKID in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut, 2006

Das PCa ist nach den aktuellen Zahlen die häufigste Krebserkrankung bei Männern, was bedeutet, dass rund ein Fünftel aller männlichen Krebspatienten daran leidet. Bei Frauen sind ungefähr ein Viertel aller Krebspatientinnen von einem Mamakarzinom betroffen. Bei beiden Geschlechtern liegt derzeit Darmkrebs auf Platz zwei und Lungenkrebs auf Platz drei der Häufigkeitsskala von Krebserkrankungen ⁽⁴⁶⁾. Der Häufigkeitsgipfel des PCA liegt in der 7.-8. Lebensdekade und steigt in der Inzidenz von 20/100.000 bei den 55-jährigen auf 500/100.000 bei den 85-jährigen. Die Gefahr zu erkranken steigt also mit zunehmendem Lebensalter an ⁽³⁵⁾. Obwohl sich weltweit eine signifikante Zunahme der Inzidenz des PCa darstellen lässt, finden sich erhebliche Unterschiede zwischen einzelnen Regionen und Ländern. In den USA erhöhte sich die Zahl der am PCa Erkrankten von 1979 bis 1995 von 64.000 auf 244.000, was einer Steigerung um den Faktor 3,8 entspricht ⁽⁹⁸⁾. Die Autoren schätzen das kumulative Risiko, an diesem Tumor zu erkranken für die Altersgruppe der über 85 jährigen in den USA auf fast 25%. Auch in Deutschland ist ein Anstieg der Inzidenzraten seit Ende der 70er Jahre zu verzeichnen, allerdings nicht in dem aus den USA bekanntem Ausmaß. Hier erkrankten 1991 16.000 und 1995 20.000 Männer an einem PCa ⁽³⁶⁾. Gründe hierfür liegen größtenteils im medizinischen Fortschritt, in der Diagnostik und in der Früherkennung, insbesondere der PSA gestützten Screening-Aktivitäten sowie in der Überalterung der Bevölkerung in den Industrienationen. Auch die vermehrte Inanspruchnahme der Vorsorgeuntersuchung und die Informationen in den Medien, durch die potentiell Erkrankte noch im Anfangsstadium den Arzt aufsuchen, tragen wesentlich zur steigenden Inzidenzrate bei ^(34,68). Bei der Prognose sind langsam voranschreitende, von aggressiven, metastasierenden Verlaufsformen zu unterscheiden, welche relativ häufiger bei Männern in jüngeren Altersgruppen (unter 60 Jahren) auftreten. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt inzwischen bei etwa 82% ⁽⁶⁸⁾.

2.2 Hormonrefraktäres Prostatakarzinom (HRPCA)

Man spricht von einem hormonrefraktären Prostatakarzinom, wenn es nach primärer und sekundärer Hormontherapie und unter adäquater Androgenblockade sowie Serumtestosteronwerten im Kastrationsbereich (<20 ng/ml) zu einem im Abstand von zwei Wochen dreimalig nachgewiesenem konsekutiven PSA-Progress kommt ^(10,44).

Durchschnittlich 18 bis 36 Monate nach primärer Androgendeprivation mittels chirurgischer Kastration, LHRH-Analoga sowie steroidal oder nichtsteroidal Antiandrogene, kommt es zur erneuten PSA-Progression als Zeichen des androgenunabhängigen, aber hormonsensitiven Wachstums, bevor sich schließlich eine komplette Hormonunabhängigkeit entwickelt ^(10,76). Meist beträgt die mittlere Überlebenszeit dann weniger als 12 Monate ⁽⁷³⁾.

Aufgrund der geschilderten molekularen Ereignisse kann man das metastasierte PCa bezüglich der therapeutischen Möglichkeiten in drei Erkrankungsstadien einteilen ⁽³¹⁾:

- Androgenabhängiges Stadium
 - jegliche Form der medikamentösen oder chirurgischen Androgendeprivation bedingt einen PSA-Abfall
- Androgenunabhängiges und hormonsensitives Stadium
 - kein Ansprechen mehr auf eine primäre Androgendeprivation, aber Wirksamkeit einer sekundären Hormontherapie wie Entzug steroidal Antiandrogene, Östrogene, Ketokonazol, Glukosteroide
- Androgenabhängiges und hormonrefraktäres Stadium
 - kein Ansprechen mehr auf primäre oder sekundäre hormonelle Manipulation.

Da zum Zeitpunkt der hormonrefraktären Erkrankung häufig schon Knochenmetastasen mit entsprechenden Komplikationen wie Schmerzen, pathologischen Frakturen, Rückenmarkskompression und Tumoranämie bestehen, ist die Lebensqualität stark eingeschränkt ⁽⁹⁵⁾.

Trotz der Häufigkeit dieser Erkrankung gab es lange Zeit nach der Tumorprogression unter chirurgischer und medikamentöser Kastration keine etablierte Standardtherapie und die Frage nach systemischen Therapieoptionen bei hormonell ausbehandelten Patienten ist weiterhin Gegenstand vieler klinischer Studien.

Zytotoxische Chemotherapien galten lange Zeit als wenig wirksam und Ergebnisse zahlreicher Studien waren eher enttäuschend und zeigten nur geringe Ansprechraten. So beschrieben Eisenberger und Mitarbeiter im Jahr 1988 objektive Ansprechraten bei insgesamt 1500 Patienten von lediglich 4,5% ⁽¹⁹⁾. Yagoda und Petrylak werteten im

Zeitraum von 1987 bis 1991 26 klinische Studien aus und kamen auf eine Gesamtansprechrates von nur 8,7% ⁽¹⁰⁰⁾.

Nach langer Zeit herrschender Skepsis bezüglich der Wirksamkeit von Chemotherapeutika beim HRPcA ist aufgrund erfreulicher Ergebnisse von auf Docetaxel basierenden Chemotherapieregimen eine Welle von Enthusiasmus aufgekommen. Phase-II-Studien mit taxanhaltigen Kombinationstherapien erzielten zum Teil hohe Ansprechraten ⁽³³⁾.

Zwei aktuelle Phase-III-Studien -SWOG 9916 und TAX 327- zeigen als erste Chemotherapiestudien überhaupt eine Verlängerung des Gesamtüberlebens beim HRPcA und stellen derzeit bei geeigneter Indikation den Standard in der chemotherapeutischen Behandlung dar ^(63,89).

Von einer Chemotherapieresistenz des HRPcA kann also nicht länger die Rede sein. Es bleibt abzuwarten, inwieweit neue Kombinationen von Docetaxel mit anderen Zytostatika auch einen Überlebensvorteil und akzeptable palliative Ergebnisse zeigen.

2.3 Früherkennung und Prognose des Prostatakarzinoms

Das PCa weist meist keine spezifische Erstsymptomatik auf, sondern wird ebenso wie die benigne Prostatahyperplasie meist durch eine Obstruktion auffällig, wobei es sich zu diesem Zeitpunkt in der Regel bereits um einen lokal fortgeschrittenen Tumor handelt.

In den letzten Jahren werden PCa durch Screening-Verfahren, bestehend aus der digitalen rektalen Examination der Drüse sowie der seit Ende der 80iger verfügbaren PSA-Bestimmung, zunehmend in lokal begrenzten Stadien diagnostiziert. Die Senkung der Mortalität durch Vorsorgeuntersuchungen gilt bisher als nicht gesichert. Trotzdem empfehlen die American Urological Association, die American Cancer Society und das American College of Radiology eine jährliche Untersuchung mit DRE und PSA-Wertbestimmung ^(26,92). Der positiv prädiktive Wert der digital rektalen Untersuchung liegt bei 21%. Bei asymptomatischen Patienten liegt die Wahrscheinlichkeit allein durch die DRE ein PCa zu entdecken bei 3,2%. Kombiniert man die DRE und den PSA-Wert steigt die Findungsrate auf 5,8% an ^(4,14).

Die Progression des PCa charakterisiert sich neben konsekutiv ansteigenden PSA-Serumkonzentrationen vor allem durch die krankheitsbedingte Symptomatik und die

Tatsache, dass die überwiegende Mehrheit der Metastasen im Stamm- und Achsenskelett nachweisbar ist.

Die Prognose für diese Patienten vor Einleitung einer Therapie wird im wesentlichen durch die Anzahl der im Skelettszintigramm nachgewiesenen Metastasen bestimmt. Hierbei gilt: Sind keine Metastasen nachweisbar, so beträgt die 2-Jahresüberlebensrate 94%, bei weniger als 6 Metastasen beträgt sie 74%. Bei 6-20 Metastasen beträgt die 2-Jahresüberlebensrate 68%, bei mehr als 20 nachweisbaren Metastasen oder Superscan beträgt sie nur 40% ⁽⁷⁰⁾.

Problematisch erscheint bei der Festlegung der durchschnittlichen Überlebenszeit die Tatsache, dass es sich beim HRPCa um ein sehr heterogenes Erkrankungsstadium handelt, welches eine Vielzahl von Patientenkollektiven mit unterschiedlicher biologischer Aggressivität einschließt. Nachfolgende Tabelle fasst die Überlebenszeiten des HRPCa in Abhängigkeit vom Metastasenstatus sowie der klinischen Symptomatik zusammen. Diese Einteilung sollte sowohl bei der Planung von klinischen Studien als auch bei der Ergebnisinterpretation Berücksichtigung finden, um adäquate klinische Schlussfolgerungen treffen zu können ⁽³¹⁾.

Patientencharakteristik	Mittleres Überleben
PSA-Progression, keine nachweisbaren Metastasen	52 Wochen
PSA-Progression, wenige Metastasen, keine Symptome	41-52 Wochen
PSA-Progression, massive Metastasen, keine Symptome	10-28 Wochen
PSA-Progression, wenige Metastasen, Symptome	32-41 Wochen
PSA-Progression, massive Metastasen, Symptome	10-28 Wochen

Tab. 2.1: Überlebenszeiten des HRPCa in Abhängigkeit vom Metastasenstatus und der klinischen Symptomatik

2.4 Methodologische Probleme

Die Durchführung und Interpretation von klinischen Studien beim HRPCa werden durch für diese Krankheit spezifische methodologische Probleme erschwert.

2.4.1 Besonderheiten beim HRPCa

Die Mehrzahl der Prostatakarzinompatienten ist alt, ihre Komorbidität entsprechend hoch. Deshalb lassen sich die bei jüngeren Patienten in gutem Allgemeinzustand erzielten Resultate von Chemotherapien und deren Toxizitäten nur mit Vorbehalten auf ältere Patienten übertragen. Nicht nur Alter und Begleiterkrankungen, sondern auch Vorbehandlung und Ausdehnung des Tumors beeinflussen die Toleranz einer Behandlung. So sind zytotoxische Therapien nach großvolumigen Radiotherapien und bei ausgedehnter Knochenmarkskarzinose wegen kompromittierter Knochenmarksreserve nur eingeschränkt und unter erschwerten Bedingungen durchführbar.

Darüber hinaus ist bei der Evaluierung der Ansprechraten einer Chemotherapie beim HRPCa problematisch, dass klassische Responsekriterien, wie z.B. die Tumorgröße, nur selten angewandt werden können. Nur ca. 20-30% der Patienten mit HRPCa haben zweidimensional messbare Metastasen ⁽⁸³⁾. Für Studien, welche die klassischen Responsekriterien ⁽⁹⁷⁾ anwenden bedeutet dies, dass sie womöglich zu kleine Patientengruppen mit anderer Tumorbiologie ⁽²⁾ untersuchen. Erschwerend kommt noch hinzu, dass in vielen Studien der Begriff „hormonrefraktär“ uneinheitlich angewandt wird und oft auch nicht näher definiert wird.

Weiterhin sollte heutzutage bei der Interpretation von Studienergebnissen beachtet werden, dass historische Überlebensdaten von 6 Monaten beim HRPCa aus der „prä-PSA-Ära“ nicht mit aktuellen Studienergebnissen, welche das PSA als Remissionskriterium verwenden, verglichen werden können.

Früher wurden Patienten als hormonrefraktär angesehen, wenn es unter Hormontherapie zu einer Progredienz der metastatischen Läsionen gekommen ist. Klinisch wurde das HRPCa dominiert durch Knochenmetastasen mit daraus folgenden Schmerzen und

pathologischen Frakturen sowie einer signifikanten Reduktion des körperlichen Allgemeinzustandes.

Heute wird das PCa bereits beim PSA-Anstieg unter Hormontherapie engmaschig auf die Entwicklung einer Hormonresistenz überprüft. Das HRPCa wird so bereits häufig im asymptomatischen Stadium erkannt, wenn der Allgemeinzustand noch ausgezeichnet ist und durch bildgebende Verfahren keine Metastasen nachweisbar sind. Somit hat sich durch die Verwendung des PSA als Verlaufsparemeter eine deutliche Stadienverschiebung eingestellt. Im Vergleich zu historischen Überlebensdaten sind die aktuell beobachteten Überlebenszeiten deutlich verlängert.

2.4.2 Prognosefaktoren des HRPCa

Aufgrund der Heterogenität einzelner Subgruppen beim HRPCa erscheint die Identifikation klinischer Prognosefaktoren sinnvoll, um so zwischen Patientengruppen zu unterscheiden, die aufgrund ihrer individuellen Tumorbiologie unterschiedlich von den zur Verfügung stehenden Therapieansätzen profitieren könnten ^(25,85).

Als ein wichtiger prognostischer Marker ist der Allgemeinzustand des Patienten zu nennen, der am Karnofsky-Index oder auch am ECOG Performance Status gemessen werden kann. Er korreliert als unabhängige Variable sowohl mit der Ansprechrare als auch mit der Überlebenszeit. Auch Daten aus Lebensqualitätsstudien zum HRPCa zeigen entsprechende Korrelationen zur Überlebenszeit ⁽⁹⁰⁾.

So konnten z.B. anhand von Daten aus Studien der EORTC beim HRPCa aus Lebensqualitätsfragebögen drei unterschiedliche Prognosegruppen eingeteilt werden: eine gute Prognosegruppe mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 18,7 Monaten, eine mittlere Prognosegruppe mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 11,9 Monaten sowie eine schlechte Prognosegruppe mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 6 Monaten. 29% der Patienten fanden sich in der guten Prognosekategorie ⁽¹⁵⁾.

Auch der prätherapeutische Hämoglobinspiegel hat sich als wichtiger Prognostikator herauskristallisiert. Bland et al. demonstrierten, dass ein prätherapeutischer HB-Wert < 10,5g/dl mit einem 2,5-fach erhöhten Mortalitätsrisiko nach Docetaxeltherapie gegenüber einem Patienten mit normalen Hämoglobinspiegel einhergeht ⁽⁶⁾.

Auch wenn die Höhe des PSA-Serumspiegels zu Therapiebeginn keine prognostische Bedeutung besitzt, scheint ein PSA-Abfall $> 50\%$ nach Einleitung einer systemischen Chemotherapie mit einem signifikanten Überlebensvorteil zu korrelieren.

In den meisten Studien hat sich der Abfall der PSA-Konzentration im Serum zur Beurteilung des Therapieansprechens durchgesetzt. Als PSA-Response kann ein PSA-Abfall um 50% gegenüber dem Ausgangswert in zwei aufeinander folgenden Messungen, die mindestens in einem Abstand von vier Wochen erfolgen, gewertet werden ⁽¹⁸⁾. Andere Autoren fordern einen $75\text{-}80\%$ igen Abfall des PSA-Wertes über einen Zeitraum von mindestens acht Wochen als Definitionskriterium eines PSA-Response ⁽⁵⁶⁾. Während für hormonsensible Prostatakarzinome die Höhe des PSA-Spiegels gut die Tumorlast widerspiegelt und ein Abfall des PSA-Spiegels unter antiandrogener Therapie entsprechend mit palliativen Endpunkten korreliert, ist der PSA-Response für hormonrefraktäre Prostatakarzinome weniger eindeutig. So korreliert die Höhe des PSA-Wertes in dieser Situation nicht mit dem Überleben. Ein Abfall korreliert jedoch mit dem Überleben und mit einem Ansprechen palliativer Endpunkte. Verschiedene retrospektive Analysen von Phase-II-Chemotherapiestudien zeigen für PSA-Responder eine Verbesserung des Gesamtüberlebens ^(21,37,42,75,78,83-85).

So konnte bewiesen werden, dass ein PSA-Abfall um über 50% , der länger als 28 Tage anhält, mit einer signifikanten Verlängerung der medianen Überlebenszeit, der medianen progressionsfreien Überlebenszeit und der medianen Zeit bis zur Schmerzprogression einhergeht ⁽⁸³⁾. Scher und Mitarbeiter haben ein aus Phase-II-Chemotherapiestudien entwickeltes prognostisches Modell, in welchem ein PSA-Abfall von über 50% mit einem verlängerten Gesamtüberleben korreliert, nachträglich und anhand unabhängiger Phase-II-Daten validiert ⁽⁷⁵⁾. Auch Smith et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass ein über 8 Wochen nach Therapiebeginn anhaltender PSA-Abfall mit einem mittleren Überleben von 129 Wochen gegenüber von nur 34 Wochen bei Nicht-Respondern assoziiert ist ⁽⁸⁵⁾.

Die Definition des PSA als Surrogatparameter ist dennoch nicht unproblematisch, insbesondere nachdem in vitro Untersuchungen zeigten, dass ein PSA-Abfall nicht zwingend mit einer Tumorregression einhergehen muss ⁽⁸³⁾. Die Hypothese, dass statt eines tatsächlichen Therapieerfolges eher eine günstigere Tumorbiologie wiedergespiegelt wird, wurde von Roessner et al. bestätigt ⁽⁶⁹⁾. Nach Analyse der Tax

327 Studie bewerteten sie einen über 50%igen PSA-Abfall als einziges Erfolgskriterium des therapeutischen Ansprechens auf Docetaxel als kritisch, nachdem durch die wöchentliche Applikation zwar die höchste PSA-Ansprechrage zu verzeichnen ist, aber gegenüber dem dreiwöchentlichen Applikationsintervall ein geringeres mittleres Überleben verzeichnet wird. So schlussfolgerten die Autoren, dass ein PSA-Abfall >50% zwar ein Surrogatmarker darstellt, den harten Parameter „Überleben“ jedoch nicht ersetzen kann.

Auch Wedding et al. fordern, dass folgende Phase-III-Studien als primäre Zielkriterien patientenbezogene Endpunkte verwenden sollten ⁽⁹⁶⁾.

Molekulare Marker haben sich bislang für die Prognosebeurteilung des HRPcA nicht durchsetzen können.

Die PSA-Verdopplungszeit sollte als weiterer Prognoseparameter nicht unerwähnt bleiben. Sie hat sich in mehreren Studien als unabhängige Variable bezüglich des therapeutischen Ansprechens als auch in Bezug auf das tumorspezifische Überleben herauskristallisiert. So zeigten Semeniuk et al., dass eine PSADT <70 Tage bzw. >70 Tage mit einer mittleren Überlebenszeit von 11 bzw. 19 Monaten assoziiert ist ⁽⁷⁹⁾. Mithilfe dieses Prognosefaktors kann die Aggressivität des HRPcA individuell abgeschätzt werden und somit die Indikation zu einer mehr und weniger aggressiven Therapie gestellt werden.

2.4.3 Definition von Endpunkten

In einer Umfrage von 35 internationalen Experten wurde das Gesamtüberleben als wichtigster Endpunkt in Therapiestudien gewichtet ⁽¹⁶⁾. Dies ist nicht unproblematisch, da in randomisierten kontrollierten Studien lange Zeit weder durch „second line“ Hormontherapien noch durch Chemotherapieregime eine Verlängerung des Gesamtüberlebens nachgewiesen werden konnte. Somit besteht bei dieser Gewichtung die Gefahr, ebenso wichtige palliative Therapieziele aus den Augen zu verlieren.

Ausgehend von der Überzeugung, dass das Therapieziel eine Besserung von Krankheitssymptomen bei möglichst geringem Nebenwirkungsprofil ist, werden in Prostatakarzinomstudien immer mehr Konzepte mit palliativen Endpunkten (sog. surrogate endpoints) untersucht ^(88,90). Hierbei gelangen nicht nur der Performance

Status und die Lebensqualität zur Anwendung, sondern auch Skalen zur Beurteilung von Schmerzen und Analgetikaverbrauch.

Vor dem Hintergrund der je nach Tumorentität sehr unterschiedlichen Charakteristika wie Patientenalter, natürlicher Verlauf der Erkrankung, primäre (sekundäre/tertiäre) Therapie und Überlebensraten, entwickelt der Parameter Lebensqualität eine herausragende Bedeutung ⁽¹⁷⁾. Insbesondere bei überwiegend palliativen Therapieregimen, wie z.B. beim fortgeschrittenen PCa, kann die Lebensqualität zum wichtigsten Therapieziel und somit Hauptbestandteil der Ergebnisqualität von therapeutischen Handlungen werden ⁽⁴⁸⁾.

In der Umfrage der 35 Experten waren Schmerz-Scores mit 71% besser akzeptiert als die Evaluation der Lebensqualität mit nur 52%. Unbestritten bleibt, dass bei den wenigen Patienten mit zweidimensional messbaren Tumormanifestationen die WHO-Response-Kriterien, wie z.B. die Tumorgröße, zur Anwendung kommen sollten ⁽⁹⁷⁾. Viel schwieriger ist es, im Skelettszintigramm ein Tumoransprechen zu belegen. Nur 60% der Experten hielten diese Methode für geeignet. Die große Mehrheit von ihnen verlangte für eine Response eine Abnahme der Anzahl der Läsionen um mindestens 50%. Eine Abnahme der Intensität der Läsionen im Szintigramm wurde mehrheitlich nicht akzeptiert.

2.5 Therapeutische Möglichkeiten

Als Standardtherapie des metastasierten PCa ist die Androgendeprivation zu nennen ⁽⁷⁰⁾, die medikamentös oder durch plastische bilaterale Orchiektomie induziert werden kann. Mit diesem im Jahre 1941 von Huggins und Hodges begründeten Androgenentzug steht eine Therapieoption zur Verfügung, die selbst diese Patienten oft in eine vollständige Remission bringen kann ⁽³⁹⁾. Der Beginn der Hormontherapie ist praktisch immer auch der Start der Entwicklung einer Hormonresistenz. Nach durchschnittlich 18-36 Monaten ⁽⁵⁸⁾ reagiert das Karzinom nicht mehr auf den Hormonentzug und wird zunächst hormonunabhängig. Diese Karzinome reagieren aber häufig auf eine Umstellung auf eine andere Form der Hormontherapie. Wurde z.B. mit LHRH-Analoga als Monotherapie behandelt, können die Testosteronspiegel dennoch über dem Kastrationsniveau liegen. In diesen Fällen kann dann die Umstellung auf eine maximale

Androgenblockade durch zusätzliche Gabe eines Antiandrogens eine erneute Remission erzielen. Bei einem Progress unter Monotherapie mit Antiandrogenen kann die kompetitiv hemmende Wirkung derselben durch eine Senkung des Serumtestosteronspiegels in Form einer LHRH-Analogatherapie unterstützt werden.

Stellt sich ein Rezidiv unter maximaler Androgenblockade ein, ist durch ein Absetzen oder einen Wechsel des antiandrogenen Präparats eine erneute Remission von über einem halben Jahr möglich ^(67,74). Verantwortlich hierfür könnte eine Mutation des Androgenrezeptors sein, welche die kompetitiv hemmende Wirkung zu einer Stimulation werden lässt.

Der Entwicklung der Hormonresistenz liegen verschiedene Mechanismen zugrunde, die letztendlich ursächlich dafür sind, dass das PCa nur für einen gewissen Zeitraum auf die Hormonmanipulation anspricht. Die wesentlichen Theorien hierzu sind die Klonselektionstheorie ⁽⁵⁰⁾, die Veränderung des Bcl-2-Protoonkogens ⁽³⁰⁾, der Einfluss von Wachstumsfaktoren, wie dem „epidermal growth factor“ oder dem „insulin-like growth factor“, ⁽⁴³⁾ sowie die Mutation und Amplifikation des Androgenrezeptors im androgenarmen Milieu ⁽⁹¹⁾.

Bis zu 90% der Patienten werden innerhalb dieses Zeitraums von 2-3 Jahren unter endokrinopriver Therapie in einen hormonrefraktären Progress kommen ⁽⁷⁰⁾. Ist das Stadium der Hormonrefraktärität erst erreicht, beträgt die mittlere Überlebenszeit durchschnittlich 12 Monate. Hier kommt dann als weitere palliative Therapiemöglichkeit die zytostatische Therapie zum Einsatz.

2.6 Chemotherapie des HRPcA

In den 70er Jahren wurden zahlreiche Studien über die Chemotherapie des PCa, insbesondere der unter antihormoneller Therapie progredienten Erkrankung, durchgeführt. Damals wurden allerdings nur Remissionsraten von unter 10 % erreicht, ein Überlebensvorteil zeigte sich nicht, die therapieinduzierte Toxizität war teilweise immens ⁽⁹⁹⁾. Die langsame Wachstumsrate sowie die geringe Zellteilungsrate machen das PCa zu einem relativ Chemotherapie-resistenten Tumor. Die Durchführung einer zytostatischen Therapie blieb und bleibt bisher der Situation nach Versagen einer hormonellen Primärtherapie vorbehalten.

Das Interesse an der Chemotherapie des HRPcCa ist in den letzten Jahren aufgrund neuerer Ergebnisse außerordentlich gestiegen. So wurde, nachdem in einer randomisierten Phase-III-Studie die Kombination mit Mitoxantron im Vergleich zur alleinigen Prednisongabe zu einer signifikanten Reduktion tumorbedingter Knochenschmerzen geführt hatte, die Kombinationstherapie zur Palliation von Knochenschmerzen bei Patienten mit HRPcCa von der FDA zugelassen. Einen Überlebensvorteil erbrachte diese Therapie für den Patienten allerdings nicht ⁽⁹⁰⁾.

In neueren Therapieansätzen, welche die Gabe einer Kombination von Estramustin mit Vinblastin oder Etoposid vorsahen, wurde ein signifikanter PSA-Abfall festgestellt. Wird Estramustin jedoch mit Taxanen in vitro kombiniert, ist ihre Zytotoxizität additiv. Gegen Mitte der 90iger Jahre durchgeführte Studien, in welchen eine taxan-basierte Kombinationstherapie eingesetzt wurde, zeigten sich deutlich höhere Ansprechraten von circa 20-30%. Erste Phase-I-Studien stellten fest, dass die Kombination von Docetaxel und Estramustin hoch wirksam ist sowie zu einer deutlichen Symptomverbesserung führt ^(47,62). Weiterhin wurde schon auf einen möglichen Überlebensvorteil dieser Kombinationstherapie hingewiesen.

Zwischenzeitlich wurden über 400 Patienten in Phase-II-Studie mit der Kombination von Estramustinphosphat und Docetaxel behandelt. Es zeigte sich ein PSA-Abfall um mehr als 50% bei 31-84% der Patienten mit einer medianen Dauer des PSA-Nadirs von 22 Wochen. Dosislimitierend war eine Neutropenie Grad 3-4 bei 13-42% der Patienten. Drei Patienten verstarben therapiebedingt ⁽³²⁾.

Die bis vor kurzem nicht abschließend beantwortete Frage, ob auf Docetaxel-basierende Chemotherapieregime zu einem Überlebensvorteil führen, konnte aktuell in zwei groß angelegten separaten Phase-III-Studien geklärt werden:

In der einen 3-armigen Phase-III-Zulassungsstudie (TAX 327) wurde Mitoxantron/Prednison im Kontrollarm versus Docetaxel/Prednison in zwei unterschiedlichen Dosierungen an über 1000 Patienten eingesetzt. Diese Studie zeigte für Patienten, welche 3-wöchentlich 75mg/m² Docetaxel verabreicht bekamen, einen signifikanten Überlebensvorteil von 18,9 Monaten gegenüber 16,5 Monaten bei den Patienten im Mitoxantron/Prednison Behandlungsarm ⁽⁸⁹⁾.

In der anderen multizentrischen randomisierten Phase-III-Studie der South-West Oncology Group (SWOG 9916) wurde die Kombination Estramustin/Docetaxel mit

Mitoxantron/Prednison an 770 Patienten mit fortschreitendem HRPcA verglichen. Auch hier zeigte sich ein statistisch signifikant verlängertes Überleben im Docetaxel-Arm von 18 Monaten gegenüber 16 Monaten im Mitoxantron-Arm. Auch die Zeit bis zur erneuten Tumorprogression (TTP) war mit 6 Monaten im Docetaxel-Arm signifikant länger als mit 3 Monaten im Mitoxantron-Arm⁽⁶³⁾.

Da die Zugabe von Estramustin zur 3-wöchentlichen Verabreichung von Docetaxel in der SWOG 9916 Studie bei deutlich höherem Toxizitätsprofil keinen Überlebensvorteil im Vergleich zur alleinigen Docetaxelgabe erbrachte, kann angenommen werden, dass der größte Nutzen auf der Wirkung von Docetaxel beruht. Aufgrund dieser Ergebnisse hat die FDA im Mai 2004 die Kombination von Docetaxel 75 mg/m² als 3-wöchentliche Gabe plus Prednison bei Patienten mit HRPcA als Standardtherapie zugelassen.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Docetaxel die erste Chemotherapie-Substanz ist, mit welcher, neben der Erreichung palliativer Zielkriterien, ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit HRPcA nachgewiesen werden konnte.

Mit diesen beiden großen Studien gelang ein Durchbruch im Denken und Handeln bei dem so lange als chemotherapieresistente Erkrankung betrachteten HRPcA. Es bleibt abzuwarten, was weitere Studien mit auf Docetaxel-basierenden Kombinationschemotherapien für Fortschritte erbringen. Weiterhin besteht Diskussionsbedarf, ob die Docetaxel-basierte Therapie auch auf das asymptomatische, metastasenfremde Stadium des HRPcA oder den asymptomatischen Progress mit bildgebend dokumentierten Metastasen -etwa bei Versagen der Hormontherapie und noch vor Auftreten von Schmerzen-, ausgedehnt werden sollte.

2.7 Mitoxantron

Mitoxantron ist eine den Anthrazyklinen verwandte Substanz, welche als Topoisomerase-II-Hemmer DNA-Strang-Brüche induziert und in der G2- und M-Phase wirksam ist; es zeichnet sich durch ein hohes Sicherheitsprofil aus. Nebenwirkung ist im wesentlichen die Kardiotoxizität, die jedoch von allen Anthrazyklinen am geringsten ist.

2.7.1 Therapieregime mit Mitoxantron

In prospektiv randomisierten Studien aus den Jahren 1994 und 1996 konnte nur eine geringe Wirkung von Mitoxantron in Bezug auf Remissionen aufgezeigt werden. Dennoch gelang es, Mitoxantron aufgrund einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität ^(41,57,59,90) bei geringem Toxizitätsprofil zur Behandlung des HRPcA mit schmerzhaften Knochenmetastasen zuzulassen.

Tannock et al. haben in einer viel beachteten randomisierten Studie Mitoxantron plus Prednison mit einer Prednison–Monotherapie verglichen und als primären Endpunkt die Schmerzreduktion gewählt. Bei 23 von 80 Patienten in der Chemotherapiegruppe versus 10 von 81 Patienten im Kontrollarm wurde ein Ansprechen erreicht, wobei die Ansprechdauer mit 43 versus 18 Wochen signifikant länger war. Die Nebenwirkungen beinhalteten eine mäßige Knochenmarksuppression und 4% kardiale Ereignisse. Das Gesamtüberleben beider Gruppen unterschied sich nicht signifikant, was am „Cross-over“ der Therapieversager in der Kontrollgruppe gelegen haben dürfte ⁽⁹⁰⁾.

In einer weiteren Studie der Cancer and Leukemia Group (CALGB) wurde die Verabreichung von 40 mg Hydrocortison und 14 mg Mitoxantron/m² alle drei Wochen mit der Gabe von 40 mg Cortison an 241 Patienten verglichen. In diese Studie wurden auch bezüglich ihrer Tumorbeschwerden asymptotische Patienten eingeschlossen. Obwohl sich beim primären Endpunkt, dem Gesamtüberleben, kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen ergab (12,3 versus 12,6 Monate), konnten beim sekundären Studienziel der Palliation in Bezug auf Lebensqualität und Schmerzsymptomatik deutliche Unterschiede zugunsten der mitoxantronhaltigen Therapie aufgezeigt werden. Einen PSA-Abfall > 50% zeigten 22% der Patienten in der Monotherapiegruppe mit Hydrocortison und 38% der Patienten in der Kombinationsgruppe mit Hydrocortison und Mitoxantron. Die Progressionsrate im Beobachtungszeitraum betrug 31% versus 27% ⁽⁴¹⁾.

Ebenfalls auf die Lebensqualität ausgerichtet war die Studie von Osoba und Mitarbeitern. Hier zeigte sich für verschiedene Module des EORTC-QLQ-C30 ein signifikanter Vorteil für die Kombination von Mitoxantron und Prednison gegenüber der alleinigen Corticosteroidgabe. Außerdem hielt die Lebensqualitätsverbesserung in der Kombinationsgruppe mit 11-19 Wochen versus 3-7 Wochen signifikant länger an ⁽⁵⁹⁾.

Die Kombination von Mitoxantron und Prednison ist aufgrund dieser Studienergebnisse zur Palliation der Knochenschmerzen bei Patienten mit einem HRPCa von der FDA zugelassen worden. Schmerzpalliation durch Kombination von Mitoxantron mit Prednison ist bei gut einem Drittel der Patienten zu erwarten, die Verlängerung der Überlebenszeit mit ca. 12 Monaten wird jedoch nicht beeinflusst ⁽⁴⁰⁾.

2.8 Taxotere ®

Bei den Taxanen handelt es sich um eine in den 90er Jahren klinisch eingeführte Gruppe chemotherapeutisch wirksamer Substanzen, die bei diversen Tumorentitäten, wie z.B. Mama-, Ovarial-, Prostata- und nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom, inzwischen zu den wirksamsten Zytostatika zählen. Paclitaxel wurde als erster Vertreter der Taxane bereits vor über 30 Jahren aus der Rinde der pazifischen Eibe isoliert. Der antineoplastische Wirkmechanismus des inzwischen semisynthetisch hergestellten Paclitaxels wurde vor etwa 20 Jahren von Horwitz et al. beschrieben. Docetaxel (Taxotere®), ein weiteres Taxan, wird semisynthetisch aus den Nadeln der europäischen Eibe (*Taxus baccata*) hergestellt.

Beide Substanzen wirken antineoplastisch durch eine Inhibition der mikrotubulären Funktion. Einerseits führt die Interaktion mit β -Tubulin zur Steigerung der Polymerisation zu stabilen Mikrotubuli, andererseits wird deren Depolymerisation gehemmt ⁽⁹³⁾. Die Folge ist eine Unterbrechung des Mitosevorgangs und somit der Zellteilung. Darüber hinaus bewirken die Taxane über eine Phosphorylierung die Hemmung des antiapoptotischen Proteins Bcl-2, woraus eine vermehrte Apoptose resultiert. Docetaxel bewirkt dabei eine wesentlich effektivere Hemmung von Bcl-2 als Paclitaxel und besitzt darüber hinaus durch einen langsameren Efflux aus der Zelle eine höhere Aktivität ^(30,93). Nebenwirkungen der Taxane sind Neutropenie, Mukositis, Dermatitis und allergische Reaktionen, weswegen zur besseren Verträglichkeit ein Kortikosteroid vor der Applikation gegeben werden muss. Hierdurch wird auch eine zusätzliche Wirkung auf PSA-Wert und Lebensqualität erreicht.

Bei den Taxanen handelt es sich zur Zeit um die vielversprechendsten Substanzen beim HRPCa. Sowohl als Mono- als auch als Teil von Kombinationstherapien werden

Remissionsraten von über 50% und ein mittleres Überleben von bis zu mehr als einem Jahr erreicht. Das ist deutlich länger als bei historischen Kollektiven ⁽⁹⁹⁾.

2.8.1 Monotherapie mit Taxanen

Picus und Schultz untersuchten den Therapieeffekt von 75 mg/m² Docetaxel alle 3 Wochen bei 35 nicht vorbehandeltem Patienten. Bei 46% dieser Patienten trat ein PSA-Abfall von über 50% für eine Dauer von mindestens 4 Wochen auf. Die Hälfte der Patienten hatte einen PSA-Abfall von mindestens 80% und eine Reduktion der messbaren Metastasen um mindestens 50%. Bei weiteren 46% der Patienten trat eine Stabilisierung der Erkrankung auf. Die mediane Remissionsdauer betrug 9 Monate, das mediane Überleben bei den Respondern 27 Monate. Eine Neutropenie Grad 3 bis 4 war in 43% aufgetreten, Fälle neutropenischen Fiebers gab es keine ⁽⁶⁴⁾.

Friedland und Mitarbeiter schlossen 21 Patienten mit HRPCa, welche zum Teil chemotherapeutisch vorbehandelt waren, in eine ähnliche Studie ein. Es wurden ebenfalls alle drei Wochen 75 mg/m² Docetaxel verabreicht. Von 16 auswertbaren Patienten wiesen 38% einen PSA-Abfall von über 50% auf, wobei von den vorbehandelten Patienten nur ein Viertel auf die Therapie ansprach. In 6 von 10 Fällen mit nachweisbaren Metastasen wurde eine Reduktion dieser Läsionen beobachtet. Eine Neutropenie Grad 3 bis 4 trat in 71% der teilweise vorbehandelten Patienten auf ⁽²³⁾.

In einer weiteren Studie evaluierten Beer et al. die wöchentliche Gabe von 36 mg/m² Docetaxel bei insgesamt 25 nicht vorbehandelten Patienten. Nach 6 Therapiewochen und nachfolgender zweiwöchiger Pause konnte bei 46% der Patienten ein PSA-Abfall von über 50% verzeichnet werden. Wiederum die Hälfte dieser Patienten hatte einen PSA-Abfall von 80% und eine Reduktion der messbaren Läsionen um mindestens 50%. Bei insgesamt 46% der Patienten ist eine Stabilisierung der Erkrankung eingetreten. Das mediane Überleben aller Patienten betrug 10 Monate. Eine Neutropenie Grad 3 bis 4 trat in 25% auf, nichthämatologische Toxizitäten in 36% ⁽⁵⁾.

Berry und Mitarbeiter untersuchten bei 60 Patienten, von denen 15 mit Mitoxantron vorbehandelt waren, ein ähnliches Therapieschema mit gleicher Dosierung von 36 mg/m² Docetaxel. Bei 41% der Patienten war ein PSA-Abfall von über 50% über einen Zeitraum von mindestens zwei Monaten zu verzeichnen. Die mediane Remissionsdauer

betrug 5,1 Monate, mit einem deutlichen Vorteil für die Patienten mit einem über 50%igem PSA-Abfall. Das mediane Überleben betrug 9,4 Monate. Eine Neutropenie Grad 3 bis 4 trat nur bei 3% der Patienten auf, was wohl auf die in dieser Studie erlaubte Dosisreduktion zurückzuführen ist ⁽⁷⁾.

Gravis und Mitarbeiter behandelten 30 Patienten, wovon 15 chemotherapeutisch vorbehandelt waren, mit der wöchentlichen Gabe von 35 mg/m² Docetaxel. In 48% trat ein über 50%iger PSA-Abfall auf. Eine Schmerzreduktion wurde bei 46% der Patienten festgestellt. Bei insgesamt moderatem Toxizitätsprofil betrug das mediane Überleben aller Patienten 20 Monate ⁽²⁷⁾.

Petrioli et al. schlossen 27 ausschließlich vorbehandelte Patienten in eine Studie ein, in der die wöchentliche Gabe von 25 mg/m² Docetaxel hinsichtlich des primären Endpunktes der Schmerzpalliation evaluiert wurde. 23 der Patienten hatten zuvor Epirubicin als Chemotherapeutikum erhalten, die restlichen vier waren mit Cyclophosphamid behandelt worden. Bei nur geringer Toxizität und nach achtwöchiger Therapie wurde in 48% der Fälle eine Schmerzreduktion erreicht, ein Abfall des PSA-Wertes wurde in 33% verzeichnet. Das mediane Überleben in dieser Studie betrug 9 Monate, die Lebensqualität konnte bei zwei Drittel aller Patienten verbessert werden ⁽⁶¹⁾.

Abschließend kann festgehalten werden, dass bereits die Monotherapie mit Docetaxel bessere Ansprechraten aufweist als die mit Mitoxantron. Welche Applikationsdauer (wöchentlich versus 3-wöchentlich) bessere Ergebnisse erzielt, wurde jüngst in einer aktuellen Phase-III-Studie ⁽⁸⁹⁾ publiziert, welche im folgenden Abschnitt dargestellt wird.

2.8.2 Kombinationstherapie mit Taxanen

Im Jahre 2001 publizierten Casciano und Mitarbeiter eine Literaturübersicht zur Effektivität der Chemotherapie beim HRPCa. Es wurden 52 Studien mit insgesamt 2028 Patienten zwischen 1995 und 2000 ausgewertet. In 19 Studien erreichte über die Hälfte der Patienten einen signifikanten PSA-Abfall: 53% bei einer Behandlung mit Estramustinphosphat und Paclitaxel und 92% bei einer Behandlung mit Estramustinphosphat und Docetaxel. In 29 Studien mit einem Estramustinphosphat-

Docetaxelbehandlungsarm betrug die Zeit bis zur Tumorprogression 2-13 Monate und das mittlere Überleben 8-27 Monate. In 8 Studien wurde die Lebensqualität mit verschiedenen Instrumenten evaluiert, 4 Studien davon ergaben eine Verbesserung der Lebensqualität ⁽¹³⁾.

Weitere Studien, welche die Kombination von Paclitaxel und Estramustinphosphat verwendeten, zeigen mittlere Überlebenszeiten zwischen 16 und 18,9 Monaten sowie einen über 50%igen PSA-Abfall in 31% bis 52% der Fälle ^(28,38,49,94).

Höhere Ansprechraten –gemessen am PSA-Abfall-, zeigen Studien, in denen Docetaxel in Kombination mit Estramustinphosphat verabreicht wurde. Hier war ein PSA-Abfall von über 50% in 45% bis 85% der Fälle nachweisbar ^(62,71,80,81).

Die hohe Wirksamkeit einer Docetaxel/Estramustinphosphat-Kombinationschemotherapie wurde auch durch das AUO-Protokoll (AP30/99) bestätigt. Diese ebenfalls als Phase-II-Studie angelegte Arbeit untersuchte 49 Patienten, 44 waren auswertbar. Es wurden im Median 4 Zyklen der Kombinationschemotherapie mit Docetaxel (35mg/m² d 2,8,16) und Estramustin (420mg/d d1-3, 8-10, 15-17; q4w) verabreicht. 73% der Patienten hatten einen PSA-Abfall >50%, eine signifikante Schmerzreduktion >50% trat in 59% der Fälle auf ⁽⁵⁵⁾.

Die übliche Dosierung von Docetaxel beträgt 70-80 mg/m² bei 3-wöchentlicher und 35 mg/m² bei wöchentlicher Gabe, während Estramustin in einer Dosierung von 420-840 mg täglich an 3-5 Zyklustagen verabreicht wird.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Ansprechraten der Docetaxel/Estramustinphosphat-Kombinationschemotherapie mit bis zu 84% im Vergleich zur Docetaxelmonotherapie und auch im Vergleich zur Chemotherapie mit Estramustin und Paclitaxel deutlich höher sind.

Die hohen Ansprechraten unter Docetaxelbehandlung in den verschiedenen Phase-II-Studien führten zu zwei separaten multizentrischen Phase-III-Studien, welche beide die bisherige Standardtherapie -Mitoxantron und Prednison-, mit Docetaxelregimen verglichen. Primäres Ziel der beiden Studien war das Erreichen einer signifikanten Verlängerung des Überlebens im Docetaxel-Behandlungsarm.

In der einen dreiarmligen Phase-III-Zulassungsstudie (TAX 327) wurde Mitoxantron/Prednison im Kontrollarm versus Docetaxel/Prednison in zwei unterschiedlichen Dosierungen an insgesamt 1006 Patienten eingesetzt.

Aufnahmekriterien waren das androgenunabhängige PCa, die fortgeschrittene Erkrankung, Testosteronwerte <50 ng/dl, vorherige Orchiektomie und/oder die Behandlung mit LHRH-Agonisten und keine vorherige Chemotherapie, ausgenommen die mit Estramustinphosphat. Die Patienten wurden in drei verschiedene Behandlungsarme randomisiert. Arm A schloss 337 Patienten ein. Sie bekamen alle drei Wochen 12 mg/m^2 Mitoxantron und 5 mg Prednison p.o. zweimal täglich verabreicht. In Arm B wurden 334 Patienten mit der wöchentlichen Dosis von 30 mg/m^2 Docetaxel für fünf oder sechs Wochen plus 5 mg Prednison p.o. zweimal täglich behandelt. In Behandlungsarm C wurden 335 Patienten randomisiert. Sie erhielten 75 mg/m^2 Docetaxel drei-wöchentlich sowie 5 mg Prednison zweimal täglich. Alle mit Docetaxel behandelten Patienten erhielten zur Eindämmung allergischer Reaktion Dexamethason. Diese Studie zeigte für Patienten, welche 3-wöchentlich 75mg/m^2 Docetaxel verabreicht bekamen, einen signifikanten Überlebensvorteil von 18,9 Monaten gegenüber 16,5 Monaten bei den Patienten im Mitoxantron/Prednison Behandlungsarm. Die Schmerzreduktion betrug 35% und ein über 50%iger PSA-Abfall wurde in 45% erreicht. Die Patienten, welche wöchentlich mit Docetaxel behandelt wurden, haben mit 17,4 Monaten keinen statistisch signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zur Mitoxantron/Prednison Behandlung erreicht. Insgesamt wurde die Docetaxeltherapie gut vertragen. In Arm C hatten 32% eine nach CTC-Kriterien Grad 3-4 Neutropenie und 2,7% der Patienten bekamen neutropenisches Fieber. Dies ist kein großer Unterschied zu 1,8% mit neutropenischem Fieber in Arm A. Weitere erwähnenswerte Nebenwirkungen waren Schmerzen (Arm A: 9,9%, Arm B: 7,3%, Arm C: 7,8%), Infektionen (Arm A: 0,9%, Arm B: 0%, Arm C: 3%), Müdigkeit (Arm A: 5,1%, Arm B: 5,5%, Arm C: 4,5%), Übelkeit (Arm A: 1,5%, Arm B: 2,4%, Arm C: 2,7%) und Durchfall (Arm A: 1,2%, Arm B: 4,8%, Arm C: 2,1%)⁽⁸⁹⁾.

In der anderen multizentrischen randomisierten Phase-III-Studie der South-West Oncology Group (SWOG 9916) wurde die Kombination Estramustin/Docetaxel mit Mitoxantron/Prednison an 770 Patienten mit fortschreitendem HRPCa verglichen. Die Aufnahmekriterien waren hier nahezu identisch mit denen in der TAX-Studie. Von den auswertbaren Patienten wurden 338 in Behandlungs-Arm A mit 280 mg Estramustin zweimal täglich an den Tagen 1-5 sowie 60 mg/m^2 Docetaxel an Tag 2 des drei-wöchentlichen Therapiezyklus behandelt. 336 Patienten in Arm B erhielten 12 mg/m^2

Mitoxantron drei-wöchentlich und 5 mg Prednison p.o. zweimal täglich. Aufgrund der hohen Rate an thrombembolischen Zwischenfällen im Estramustin/Docetaxel-Behandlungsarm wurde die Therapie um die Antikoagulationsprophylaxe mit 2 mg Warfarin und 325 mg Aspirin p.o. täglich erweitert. Interessanterweise nahm die Rate an thrombembolischen Ereignissen trotz dieser Prophylaxe nicht ab. Auch diese Phase-III-Studie zeigte ein statistisch signifikant verlängertes Überleben im Docetaxel-Arm von 18 Monaten gegenüber 16 Monaten im Mitoxantron-Arm. Auch die Zeit bis zur erneuten Tumorprogression (TTP) war mit 6 Monaten im Docetaxel-Arm signifikant länger als mit 3 Monaten im Mitoxantron-Arm. Ein über 50%iger PSA-Abfall war mit 27% im Mitoxantron-Arm gerade mal halb so groß wie der mit 50% im Docetaxel-Arm. An Nebenwirkungen traten eine Grad 3-4 Toxizität (Arm A: 54%, Arm B: 34%), gastrointestinale Symptome (Arm A: 63%, Arm B: 21%), kardiovaskuläre Ereignisse (Arm A: 44%, Arm B: 20%) sowie toxizitätsbedingte Todesfälle auf. Es war kein signifikanter Unterschied mit sieben toxizitätsbedingten Todesfällen im Docetaxel-Arm und vier im Mitoxantron-Behandlungsarm nachweisbar ⁽⁶³⁾.

Da die Zugabe von Estramustin zur 3-wöchentlichen Verabreichung von Docetaxel in der SWOG 9916 Studie bei deutlich höherem Toxizitätsprofil keinen Überlebensvorteil im Vergleich zur alleinigen Docetaxelgabe erbrachte, kann angenommen werden, dass der größte Nutzen auf der Wirkung von Docetaxel beruht. Aufgrund dieser Ergebnisse hat die FDA im Mai 2004 die Kombination von Docetaxel 75 mg/m² als 3-wöchentliche Gabe plus Prednison bei Patienten mit HRPCa als Standardtherapie zugelassen.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Docetaxel die erste Chemotherapie-Substanz ist, mit welcher -neben der Erreichung palliativer Zielkriterien-, ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit HRPCa nachgewiesen werden konnte.

2.8.3 Taxane und bcl-2

Verschiedene pro- und antiapoptotische Mechanismen wurden in androgenunabhängigen Prostatakarzinom-Zelllinien und Geweben identifiziert. Die Expression des anti-apoptotischen Proteins Bcl-2 ist in ca. 65% der Proben aus androgenunabhängigen humanen Prostatakarzinomen nachweisbar ⁽⁵⁴⁾. Transfektion von Bcl-2 in die humane Prostatakarzinom-Zelllinie LNCaP bewirkt eine Resistenz

gegenüber einem Androgenentzug ⁽⁶⁶⁾. Dementsprechend könnte Bcl-2 sowohl für die Chemotherapieresistenz als auch für das androgenunabhängige Wachstum der Prostatakarzinomzellen die Ursache sein. Zu den Chemotherapeutika, welche Bcl-2 durch Phosphorylierung inaktivieren, gehören solche, die auch den Tubulinaufbau stabilisieren oder destabilisieren, wie z.B. die Taxane und die Vincaalkaloide. In vitro war Docetaxel etwa 100-fach effektiver in der Phosphorylierung von Bcl-2 als Paclitaxel. Dies könnte auch den in klinischen Studien zur Monotherapie des HRPcA beobachteten Unterschied in der Effizienz dieser beiden Taxane erklären.

2.9 Die Indikation zur Chemotherapie

Die in den aufgeführten Arbeiten beschriebenen, zum Teil hohen Ansprechraten von Chemotherapeutika beim HRPcA, widerlegen die bis vor einigen Jahren angenommene Resistenz auf Zytostatika.

Derzeit gilt, dass bei symptomatischen Patienten in gutem Allgemeinzustand rechtzeitig eine palliative Chemotherapie in Betracht gezogen werden sollte, insbesondere wenn die Chancen, auf eine weitere Hormontherapie anzusprechen, gering sind. Dies ist vor allem dann der Fall, wenn die primäre Hormontherapie (Orchiektomie oder medikamentöse Kastration) nur kurze Zeit gewirkt hat oder wenn bereits zwei oder mehr Hormontherapien versagt haben ⁽²⁰⁾.

Die Ausweitung der Chemotherapieindikation auch auf das asymptomatische, metastasenfremde Stadium des HRPcA oder den asymptomatischen Progress mit bildgebend dokumentierten Metastasen, etwa bei Versagen der Hormontherapie und noch vor Auftreten von Schmerzen, sollte aktuell aufgrund der erstmals in Phase-III-Studien nachgewiesenen Verlängerung der Überlebenszeit ^(63,89) diskutiert werden.

So analysierten Smith et al. den natürlichen Krankheitsverlauf von 201 Patienten mit asymptomatischen und metastasenfremden PSA-Progress beim HRPcA ⁽⁸⁷⁾. Bei lediglich 33% der Patienten konnten nach 2 Jahren Knochenmetastasen nachgewiesen werden und das mittlere knochenmetastasenfreie Intervall betrug 30 Monate. In einer weiteren prospektiv randomisierten Phase-III-Studie, welche die therapeutische Effektivität von Mitoxantron und Prednison versus Prednison bei 120 Männern mit asymptomatischen,

aber progredienten HRPCa untersuchte, ergab sich kein Vorteil der frühen Chemotherapien in Bezug auf das mittlere Überleben (23 versus 19 Monate)⁽⁸⁾.

Aufgrund dieser Ergebnisse und der Tatsache, dass das HRPCa durchaus im frühen Erkrankungsstadium über einen langen Zeitraum indolent verlaufen kann wird die Indikation zur systemischen Therapie zur Zeit eher zurückhaltend gestellt. Es wird neben der reinen Stadiendefinition nach weiteren Selektionskriterien gesucht, um eine Entscheidungshilfe zum Einsatz der systemischen Therapie geben zu können. In diesem Zusammenhang könnte der PSADT eine besondere Rolle zukommen⁽⁷⁹⁾.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive, multizentrische, offene, einarmige klinische Phase-II-Studie zur Ermittlung der Effizienz und Verträglichkeit einer Docetaxel/Mitoxantron Kombinationschemotherapie bei Patienten mit asymptomatischen, hormonrefraktärem Prostatakarzinom. Die Hormonrefraktärität wird hierbei definiert als ein PSA-Anstieg bei drei aufeinanderfolgenden Messungen im wöchentlichen Abstand. Die Patienten haben in der first-line und/oder second-line Behandlung eine Antiandrogen- bzw. Glucocortikoidtherapie erhalten. Der Erhebungszeitraum für diese Studie reichte von August 2001 bis März 2004. Das letzte Datum der Nachsorge bzw. Information im Rahmen des Follow up war der 15. Mai 2006.

3.2 Auswahl der Studienpopulation

3.2.1 Einschlusskriterien

Bei allen rekrutierten Patienten wurde ein histologisch oder zytologisch gesichertes, hormonrefraktäres Prostatakarzinom nachgewiesen. Die vorangehende Therapie bestand in einer Antiandrogen-Gabe (mit Testosteron im Kastrationsbereich) und/oder einer Glucocortikoid-Gabe als first-line und/oder second-line Behandlung. Kein Patient bekam vorher eine Chemotherapie. Bei Studienbeginn waren alle Patienten bezüglich

tumorassoziierter Beschwerden asymptomatisch und wiesen bei drei aufeinanderfolgenden Messungen im wöchentlichen Abstand ein PSA-Anstieg auf. Die durchschnittliche Lebenserwartung der Studienteilnehmer betrug mindestens sechs Monate, ihr Karnofsky-Index war größer als 70 und sie durften keine klinisch relevante kardiale Erkrankung aufweisen. So musste die linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF) gemäß dem jeweiligen Klinikstandard im Normbereich liegen. Folgende hämatologische, renale und hepatische Funktionen mussten ausreichend sein:

- Leukozytenzahl $\geq 3 \times 10^9/l$ oder
- Absolute Neutrophilenzahl (ANZ) $\geq 2 \times 10^9/l$
- Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/l$
- Hämoglobin $\geq 8g/dl$
- Gesamtbilirubin $\leq 1,25 \times N^*$
- Transaminasen (GPT und/oder GOT) $\leq 3,5 \times N^*$
- Alkalische Phosphatasen $\leq 6 \times N^*$

N* = obere Grenze des Normbereichs

Ferner musste nach angemessener Erklärung der Ziele, Methoden, erwarteter Vorteile und möglicher Gefahren der Therapie seitens des behandelnden Arztes eine schriftliche Einwilligungserklärung vom Studienteilnehmer vorliegen. Wenn alle Kriterien erfüllt waren, wurden die Patienten in der Reihenfolge ihrer Klinikaufnahme für die Studie registriert.

3.2.2 Ausschlusskriterien

Von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden Patienten, die innerhalb sechs Wochen vor Studienbeginn und während des Studienverlaufs Estramustin verabreicht bekamen. Auch die Gabe von systemischen Glukokortikoiden während des Studienverlaufs, ausgenommen davon ist die empfohlene Dexamethason-Begleittherapie, waren nicht erlaubt. Klinisch oder elektrokardiographisch nachgewiesener Myokardinfarkt innerhalb der letzten sechs Monate, schwere Myokardinsuffizienz oder kardiovaskuläre Erkrankung (NYHA Grad 3-4), Überleitungsstörungen Grad II oder III sowie klinisch relevante atriale oder ventrikuläre Herzrhythmusstörungen > Lown II waren weitere Ausschlussgründe.

3.2.3 Studienabbruch

Die Entscheidung über eine Weiterbehandlung wurde auf der Grundlage der nach jedem Zyklus erfolgenden Toxizitätsprüfung getroffen. Die Reaktionskriterien auf mögliche Toxizitäten sind in Abschnitt 2.3 aufgeführt.

Mögliche Gründe für ein vorzeitiges Ausscheiden eines Patienten aus der Studie waren:

- Wunsch des Patienten
- Progressiver Krankheitsverlauf
- Nicht akzeptable dosislimitierende Toxizitäten
- Signifikante Protokollverletzung
- Mangelnde Compliance seitens des Patienten
- Entscheidung für den Abbruch durch den behandelnden Arzt, wenn dies im medizinischen Interesse des Patienten stand (Rücksprache mit der Studienleitung)
- Andere mit Behandlung nicht korrelierende Erkrankungen oder Komplikationen

Der Leiter der klinischen Prüfung sowie der Sponsor waren jederzeit berechtigt, die Behandlung aus medizinischen oder anderen schwerwiegenden Gründen abzubrechen.

3.3 Studienmedikation

Im folgenden Abschnitt wird eine Übersicht über die Wirkung, Pharmakokinetik und die Nebenwirkungen der in dieser Studie verwendeten Chemotherapeutika gegeben.

3.3.1 Mitoxantron

Mitoxantron interkaliert - wie die Antrazykline, denen es strukturell ähnelt – in die DNS und hemmt so die DNS- und RNS-Synthese. Es blockiert die Zellen in der G2-Phase, hemmt die Topoisomerase-II, induziert apoptotische Vorgänge und hemmt die Angiogenese.

3.3.2 Pharmakokinetik

Mitoxantron wird durch Biotransformation im Cytochrom-P-450-abhängigen mischfunktionellen Oxidasesystem aktiviert (Oxidation am Anthrachinonring zu 1,4-Dihydroxy-5,8-diaminoanthrachinon). Es wird rasch aus dem Plasma eliminiert und besitzt eine starke Bindung an praktisch alle Gewebe. Höchste Anreicherungen wurden in Leber, Schilddrüse, Herz, Knochenmark, Milz, Lunge und Nieren beobachtet, geringste im Gehirn. Es kommt zu einer nur langsamen Wiederfreisetzung und ist in den Geweben bis zu 35 Tagen nach Applikation nachweisbar. Mitoxantron wird in der Leber zu Mono- und Dicarbonsäure metabolisiert und an Glutathion gekoppelt bzw. glukoronidiert. Der überwiegende Teil der Elimination geschieht über die Galle, weniger über die Nieren (2-7%, glomeruläre Filtration und tubuläre Rückresorption). Das Verteilungsvolumen beträgt $5,037 \pm 2,377$, die Gesamtclearance 743 ± 462 ml/min und renale Clearance 19 ± 8 ml/min. Die terminale Plasmahalbwertszeit der Muttersubstanz beträgt 71 ± 40 h, die der Metaboliten bis zu 9 Tagen. Sie ist signifikant verlängert bei schwerer Leberfunktionsstörung sowie bei Vorhandensein von dritten Verteilungsräumen, wie z.B. Pleuraerguß und Aszites. Dann kommt es zur Retention durch Bindung an Albumin. Es ist nicht bekannt, ob die Substanz die Plazentaschranke überschreitet. Die Substanz geht in die Muttermilch über und ist für mindestens 28 Tage nach der Infusion nachweisbar. Im Vergleich zum Plasma zeigt Mitoxantron eine intrazellulär deutlich längere Verweildauer. Bei Hämodialysepatienten ist keine Dosisreduktion erforderlich, da eine Pharmakokinetik, wie bei Nierengesunden, beobachtet wird.

3.3.3 Nebenwirkungsprofil

Wie in der Fachinformation (siehe Anhang) detailliert aufgeführt, können während und nach Behandlung mit Mitoxantron unter anderem die folgend genannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen auftreten.

An hämatologischen Nebenwirkungen kann eine Leukozytopenie aufgrund einer ausgeprägten Knochenmarkshemmung, insbesondere bei chemo- bzw. strahlentherapeutisch vorbehandelten Patienten, auftreten. Eine schwere Thrombopenie tritt selten auf, noch seltener eine Anämie. An kardiovaskulären Veränderungen wurden

u.a. vorübergehende EKG-Veränderungen und akute Arrhythmien, eine verminderte LVEF, Herzinsuffizienz sowie Schmerzen in der Brust beobachtet. Zu den Nicht-hämatologischen Nebenwirkungen zählen der relativ selten beobachtete Haarausfall, gastrointestinale Störungen, wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe sowie Leberschäden und Hyperurikämie. Weiterhin wird von Störungen der Spermatogenese und der Ovulation, in Einzelfällen von Intimareizungen sowie Haut- und Schleimhautentzündungen berichtet. Außerdem kommen hypererge Reaktionen, in Einzelfällen Anaphylaxie, Hautnekrosen nach Paravasat, vereinzelt passagere Laborveränderungen von Leberenzymen, Kreatinin und Harnstoff, Photosensibilisierung, Blaugrünverfärbung des Urins sowie Blaufärbung der Skleren vor. Reversible Augenmuskellähmung und zerebelläre Dysfunktion können in Kombination mit Cytarabin auftreten.

Es besteht ein embryotoxisches/teratogenes Risiko beim Menschen (1. Trimenon) und ein fetotoxisches Risiko (2. und 3. Trimenon). Patienten im geschlechtsreifen Alter sollte während und bis zu 3 Monaten nach Beendigung der Chemotherapie zu kontrazeptiven Maßnahmen bzw. zur Abstinenz geraten werden.

3.3.4 Taxotere ®

Docetaxel ist eine antineoplastisch wirksame Substanz, deren Wirkung auf einer gesteigerten Polymerisation von Tubulin zu stabilen Mikrotubuli beruht. Gleichzeitig wird die Depolymerisation gehemmt, was zu einer deutlichen Abnahme an freiem Tubulin führt. Die Anlagerung von Docetaxel an die Mikrotubuli ändert nichts an der Zahl ihrer Protofilamente.

In vitro Untersuchungen zeigen, dass Docetaxel das mikrotubuläre Netzwerk der Zellen zerstört, welches für lebenswichtige Zellfunktionen der Mitose- und Interphasen wesentlich ist.

Docetaxel ist in vitro zytotoxisch gegenüber verschiedenen tierischen und menschlichen Tumorzelllinien und in klonogenen Assays gegen frisch biopsierte menschliche Tumorzellen. Docetaxel erreicht hohe intrazelluläre Konzentrationen und eine lange intrazelluläre Verweildauer. Zusätzlich war Docetaxel bei einigen, aber nicht allen Zelllinien aktiv, die vermehrt p-Glykoprotein bilden, das auf „Multidrug Resistance

Gene“ codiert ist. In vivo wirkt Docetaxel unabhängig vom Applikationszeitplan und zeigt ein breites Aktivitätsspektrum gegenüber fortgeschrittenen Maustumoren und menschlichen Xenografttumoren.

3.3.5 Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik von Docetaxel wurde bei Krebspatienten nach Gabe von 20 bis 115 mg/m² in Phase I Studien ermittelt. Das kinetische Profil von Docetaxel ist dosisunabhängig. Der Verlauf der Plasmaspiegel folgt einer dreiphasigen Kinetik mit folgenden Halbwertszeiten: t_{1/2} = 4 Minuten, t_{1/2} = 36 Minuten und t_{1/2} = 11,1 Stunden. Bei einer Gabe von 100mg/m² als einstündige intravenöse Infusion beträgt der c max-Wert 3,7 µg/ml und die AUC 4,6 µg/ml/h. Der anfänglich starke Abfall resultiert aus der Verteilung in periphere Bereiche und die späte Phase kommt teilweise durch den relativ langsamen Rückfluss aus den peripheren Bereichen zustande. Die Gesamtkörper-Clearance beträgt 21 l/h/m² und das Verteilungsvolumen im steady-state 113 Liter. Die interindividuellen Schwankungen der Gesamtkörper-Clearance betragen ca. 50%. Docetaxel ist zu mehr als 95% an Plasmaproteine gebunden.

3.3.6 Nebenwirkungsprofil

Wie in der Fachinformation detailliert aufgeführt, können während und nach Behandlung mit Taxotere® unter anderem die folgend genannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen auftreten. Ermittelt wurden diese anhand von Daten von 1312 Patienten mit normalen Leberfunktionstests, die eine anfängliche Dosis, unabhängig von der Begleitmedikation von 100 mg/m², als einstündige intravenöse Infusion erhielten. Diese Patienten nahmen an 36 klinischen Studien in Europa und Nordamerika teil (514 von ihnen hatten Brustkrebs und 798 waren an anderen Tumoren erkrankt).

Häufigste hämatologische Nebenwirkung von Docetaxel bei Patienten, die kein G-CSF erhielten, ist eine nicht kumulative und reversible Neutropenie. Die Tiefstwerte der Neutrophilenzahlen werden im Median an Tag 7 nach Gabe von Docetaxel erreicht und die mediane Dauer einer schweren Neutropenie von <500 Zellen/mm³ beträgt sieben Tage. Eine schwere Neutropenie trat bei 56,4% der Behandlungszyklen auf (76,4% der

Patienten) und dauerte bei 3,5% der auswertbaren Behandlungszyklen mehr als 7 Tage an. Fieber mit einer Neutrozytopenie (weniger als 500 Zellen/mm³) trat bei 11,8% der Patienten (3% der Zyklen) auf. Die Inzidenz von schweren Infektionen, die mit Neutrozytenzahlen von weniger als 500 Zellen/mm³ einhergingen, betrug 4,6% der Patienten (1,2% der Zyklen). Perioden mit Infektionen traten bei 20% der Patienten (6% der Zyklen) auf und waren bei 5,7% der Patienten (1,4% der Zyklen) einschließlich Sepsis und Pneumonie schwerwiegend; sie verliefen bei 1,7% der Patienten tödlich. Eine Thrombozytopenie von <100.000 Zellen/mm³ trat bei 7,8% der Patienten auf. Blutungen wurden bei 2,4% der Patienten beobachtet und waren selten mit einer schweren Thrombozytopenie mit <50.000/mm³ verknüpft. Eine Anämie mit einem Hb-Wert <11g/100ml wurde bei 90,4% der Patienten beobachtet und war in 8,9% der Fälle schwer (Hb <8g/100ml).

Überempfindlichkeitsreaktionen traten bei 25,9% der Patienten (9,4% der Behandlungszyklen) nur wenige Minuten nach Beginn der Docetaxel-Infusion auf und waren gewöhnlich mild bis mäßig. Die häufigsten Symptome waren Hautrötungen, Hautausschlag mit oder ohne Juckreiz, Brustbeklemmungen, Rückenschmerzen, Atembeschwerden, allergisches Fieber oder Schüttelfrost. Schwere Reaktionen, die durch Hypotonie und/oder Bronchospasmen oder generalisierten Hautausschlag/Erythem gekennzeichnet sind, wurden bei 5,3% der Patienten beobachtet. Sie bildeten sich nach Absetzen der Infusion und einer geeigneten Therapie zurück.

Reversible Hautreaktionen wurden bei 56,6% der Patienten beobachtet und allgemein als mild bis mäßig betrachtet. Bei 73% dieser Fälle bildeten sich diese Nebenwirkungen innerhalb von 21 Tagen zurück. Diese waren gekennzeichnet durch Hautausschläge mit Pusteln, häufig verbunden mit Juckreiz. Sie traten hauptsächlich an Füßen und Händen, aber auch an Armen, Gesicht und im Brustbereich auf. Weniger häufig (5,9% der Patienten) traten schwere Symptome auf, wie Hautreaktionen gefolgt von Abschälungen, die in sehr wenigen Fällen zur Unterbrechung oder dem Abbruch der Behandlung mit Docetaxel führten. Über lokale bullöse Ausschläge wurde selten berichtet. Nagelveränderungen mit Unter- bzw. Überpigmentierung traten bei 27,9% der Patienten auf. Bei 2,6% der Patienten waren sie mit Schmerzen und Nagelablösungen verbunden.

Bei 64,1% der Patienten (6,5% davon schwer), die die empfohlene Begleitmedikation erhielten, wurde über Flüssigkeitsretentionen berichtet. Im Vergleich dazu wurde bei 81,6% der Patienten (22,4% davon schwer) ohne Begleitmedikation über Flüssigkeitsretentionen berichtet. Es traten periphere Ödeme und weniger häufig Pleuraergüsse, Perikardergüsse, Aszites, Tränenfluss mit oder ohne Konjunktivitis und Gewichtszunahmen auf. Über Dehydration und Lungenödeme wurde selten berichtet. Die Flüssigkeitsretention ist bezüglich Häufigkeit und Schwere von der kumulativ verabreichten Docetaxeldosis abhängig. Die Flüssigkeitsretentionen waren nicht von akuter Oligurie oder Hypotension begleitet.

An gastrointestinalen Nebenwirkungen wurden milde bis moderate Reaktionen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Bauchschmerzen bei 40,5%, 24,5%, 40,6% und 7,3% der Patienten beobachtet. In 4%, 3%, 4% und 1% dieser Fälle erreichten diese Nebenwirkungen Grad III und IV der NCI-Common Toxicity Criteria. Über Anorexie, welche selten ein schweres Ausmaß annahm, wurde in 16,6% der Fälle berichtet. Über Obstipation klagten 9,3% der Patienten. Mundschleimhautentzündungen und Ösophagitis wurde bei 41,8% und 1% (5,3% und 0,4% davon schwer) beobachtet. Gastrointestinale Blutungen waren mit 1,4% (0,3% davon schwer) eher selten. In seltenen Fällen wurde über Dehydratation als Folge gastrointestinaler Störungen, gastrointestinale Perforationen und über Neutropenie induzierte Enterokolitis berichtet.

Am Nervensystem wurden über milde bis moderate neurosensorische Anzeichen bei 45,9% der Patienten berichtet. Diese waren gekennzeichnet durch Parästhesien, Sensibilitätsstörungen oder Schmerzen inklusive brennendem Schmerz. Neuromotorische Störungen, hauptsächlich Schwäche, traten bei 13,8% der Patienten auf. Die Entstehung schwerer, peripherer neurotoxischer Nebenwirkungen wurde bei 4% der Patienten beobachtet und erforderte eine Dosisreduktion. Diese Nebenwirkungen bildeten sich bei 35,3% der Patienten innerhalb von 3 Monaten spontan zurück.

An Herz-Kreislaufreaktionen trat bei 3,8% der Patienten eine Hypotonie auf. Diese erforderte in 0,7% der Fälle eine Therapie. Rhythmusstörungen traten bei 4,1% der Patienten auf und waren in 0,7% der Fälle schwer. Andere bedeutende kardiologische Veränderungen schließen eine Hypertonie mit 2,4% und Herzversagen mit 0,46% ein. Ein Zusammenhang dieser Erscheinungen mit der Gabe von Docetaxel konnte nicht

eindeutig belegt werden. Venöse Thromboembolien traten in seltenen Fällen auf. Selten wurde auch über Myokardinfarkte berichtet.

Reaktionen an der Einstichstelle waren in der Regel schwach ausgeprägt und traten bei 5,6% der Patienten auf. Sie bestanden aus Hyperpigmentierungen, Entzündungen, Hautrötungen oder Hauttrockenheit, Phlebitis sowie Extravasaten und Venenschwellungen.

Nebenwirkungen an der Leber waren bei weniger als 5% der Patienten ein Anstieg der Transaminasen, des Bilirubins und der Alkalischen Phosphatase im Serum auf mehr als das 2,5fache der oberen Normalwerte.

An weiteren unspezifischen Nebenwirkungen wurde in 79% der Patienten über Haarausfall (bei 67% stark eingeschätzt) beobachtet. Die Alopezie war in 13% der Fälle reversibel. Der Haarverlust bildet sich im median innerhalb von 22 Wochen zurück. Schwächeerscheinungen traten bei 62,6% auf und waren in 11,2% der Fälle stark ausgeprägt. Gelenk- und Muskelschmerzen traten bei 8,6% bzw. 20% der Patienten auf und waren meist mild bis moderat. Über Dyspnoe wurde bei 16,1% (davon 2,7% schwer) der Patienten berichtet, häufig in Zusammenhang mit akuten Überempfindlichkeitsreaktionen, respiratorischen Infekten und bei karzinomatöser Beteiligung der Lunge. Über ein akutes Atemnotsyndrom und eine interstitielle Pneumonie wurde selten berichtet. Allgemeiner oder lokalisierter Schmerz wurde bei 16,5% der Patienten, bei 0,8% davon schwer, beobachtet. Brustschmerzen traten, ohne kardiale oder respiratorische Begleiterscheinungen, bei 4,5% der Patienten (0,4% davon schwer) auf.

3.4 Studientherapie

3.4.1 Applikation und Dosierung von Mitoxantron

In Dosisfindungsstudien zum metastasierten Mammakarzinom und anderen soliden Malignomen kristallisierte sich eine maximal tolerable Dosis von 75 mg/m² für Taxotere® und von 8 mg/m² Mitoxantron in der Kombinationstherapie ohne den Einsatz von Granulozyten-stimulierenden Wachstumsfaktoren heraus^(9,45,51). In unserer Run-In Studie, die wir bei 6 Patienten mit 45 mg/m² Taxotere® und 6 mg/m²

Mitoxantron für insgesamt 6 Zyklen in dreiwöchigem Abstand durchführten, blieben toxizitätsbedingte Nebenwirkungen aus. Aufgrund dieser vorangehenden Studienergebnisse erhielten in der vorliegenden Arbeit alle Patienten die Standarddosis von 8 mg/m² Mitoxantron.

Die Körperoberfläche wurde anhand von Gewicht und Körpergröße berechnet, ohne Obergrenze oder Adjustierung bezüglich eines Idealgewichts.

Bei Erreichen einer kumulativen Höchstdosis von 200mg Mitoxantron/m² wurde die Studientherapie beendet.

3.4.2 Begleittherapie, Applikation und Dosierung von Taxotere®

Taxotere® ist in Form von Durchstechflaschen zur Einmalentnahme erhältlich, die 80 mg Docetaxel (wasserfrei) in 2,0 ml Polysorbat 80 enthält. Die viskose Lösung enthält 40mg/ml Docetaxel (wasserfrei) als Infusionslösungskonzentrat zur intravenösen Infusion nach Verdünnen.

Alle Patienten erhielten folgende Prämedikation: Einen Tag vor der Taxotere®-Infusion 2x8mg Dexamethason p.o., 30 Minuten vor Taxotere®-Infusion 8 mg Dexamethason intravenös, am Abend der Taxotere®-Infusion 8 mg Dexamethason p.o.. Die Chemotherapie wurde in den meisten Fällen durch eine wirksame antiemetische Behandlung ergänzt. In Dosisfindungsstudien zum metastasierten Mammakarzinom und anderen soliden Malignomen kristallisierte sich eine maximal tolerable Dosis von 75 mg/m² für Taxotere® und von 8 mg/m² Mitoxantron in der Kombinationstherapie ohne den Einsatz von Granulozyten-stimulierenden Wachstumsfaktoren heraus ^(9,45,51). In unserer Run-In Studie, die wir bei 6 Patienten mit 45 mg/m² Taxotere® und 6 mg/m² Mitoxantron für insgesamt 6 Zyklen in dreiwöchigem Abstand durchführten, blieben toxizitätsbedingte Nebenwirkungen aus. Aufgrund dieser vorangehenden Studienergebnisse erhielten in der vorliegenden Arbeit alle Patienten die Standarddosis von 60 mg/m² Taxotere®.

Die Körperoberfläche wurde anhand von Gewicht und Körpergröße berechnet, ohne Obergrenze oder Adjustierung bezüglich eines Idealgewichts.

3.4.3 Dosismodifikationen von Mitoxantron und Taxotere®

Die vorgesehenen Dosismodifikationen für Mitoxantron und Taxotere® basieren auf der jeweils während des letzten Zyklus beobachteten und nach den CTC-Kriterien beurteilten Toxizität.

Dosislevel

	Dosislevel		
Substanz:	0	-1	-2
Taxotere® (mg/m²)	60	45	35
Mitoxantron (mg/m²)	8	6	5

Tab. 3.1: Dosislevel

Sobald die Dosis einmal aufgrund einer Toxizität herabgesetzt wurde, darf sie nicht mehr erhöht werden.

Patienten, die eine Dosis von mindestens 35 mg/m² Taxotere® und 5 mg/m² Mitoxantron nicht tolerierten, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Der Dosislevel wurde basierend auf der höchsten, während des letzten Zyklus beobachteten Toxizität wie folgt reduziert.

Hämatologische Toxizität

Hämatologische Toxizität	Taxotere®	Mitoxantron
Febrile Neutropenie (ANC < 1,0 x 10 ⁹ /ml, mit gleichzeitigem Fieber ≥ 38,5° C)	Reduktion um ein Dosislevel	
Neutrophile < 0,5 x 10 ⁹ /l (CTC Grad IV) über mehr als 7 Tage	Reduktion um ein Dosislevel	
Thrombozyten < 25 x 10 ⁹ /l	Reduktion um ein Dosislevel	
Hämatotoxizität (CTC Grad III/IV) über mehr als 3 Wochen	Therapiepause und Reduktion um ein Dosislevel	

Tab. 3.2: Hämatologische Toxizität

Nicht-hämatologische Toxizität

Nicht hämatologische Toxizität	Taxotere®	Mitoxantron
Gastrointestinal CTC \geq Grad 3	Reduktion um ein Dosislevel	
Neurologisch CTC Grad 2	Reduktion um ein Dosislevel	Weiter mit gleicher Dosis
CTC \geq Grad 3	Abbruch der Chemotherapie	
Herzrhythmusstörungen Asymptomatische Bradykardie, isolierte und symptomatische ventrikuläre Extrasystolen	Weiter mit gleicher Dosis	
AV-Block Grad I	Weiter mit gleicher Dosis, allerdings unter kontinuierlichem kardialen Monitoring	
Therapiebedürftige Arrhythmie oder AV Block Grad II oder III	Behandlung der Arrhythmie, Abbruch der Chemotherapie	Abbruch der Chemotherapie
Kardiale Funktion LVEF Reduktion um \geq 20% des Ursprungsvolumens und unter den unteren Normwert der jeweiligen Klinik	Abbruch der Chemotherapie	
Reduktion \geq 10% unter den unteren Normwert der jeweiligen Klinik	Abbruch der Chemotherapie	
Andere Toxizitäten wichtiger Organe CTC \geq Grad 3	Reduktion um ein Dosislevel	

Tab. 3.3: Nicht-hämatologische Toxizität

Toxizität am Tag der Chemotherapie

Die Patienten wurden nicht weiterbehandelt, bis die absolute Neutrophilenzahl (ANC) \geq $1,5 \times 10^9 /l$ und die Thrombozyten $\geq 75 \times 10^9/l$ betragen, bzw. bis sich alle anderen nicht-hämatologischen Toxizitäten (mit Ausnahme von Alopezie, skelettomuskulären Schmerzen und Erschöpfung) auf ihren Baseline-Zustand bzw. CTC \leq Grad I verbessert hatten.

Wenn die Neutrophilen Granulozyten am Tag der Chemotherapiegabe $<1500/\mu l$ waren, wurde die Therapie um 3 Tage verschoben und G-CSF verabreicht. Danach erfolgte

eine erneute Kontrolle. Wäre die Therapie nach 7 aufeinanderfolgenden Tagen nicht möglich gewesen (was in unserer Studie nicht der Fall war), so hätte die Therapie um eine weitere Woche verschoben werden müssen.

Wenn die Thrombozyten Werte unter 100.000/ μ l am Tag der Chemotherapie aufwiesen, erfolgte, wie in nachfolgender Tabelle angegeben, eine Therapieverschiebung:

CTC-Grad (Messwert)*	Modifikation
1 (Neutrophile > 1,5 x 10/l)	Dosis und Intervall unverändert
2 (Neutrophile: 1,0-1,4 x 10/l) 2 (Thrombozyten: 75-100 x 10 /l)	Intervallverlängerung: Warten bis Neutrophile > 1,5 x 10/l bzw. Thrombozyten < 100 x 10/l
≥ 3 (Neutrophile: 1,0 x 10/l) ≥ 3 (Thrombozyten: < 50 x 10/l)	Intervallverlängerung: Warten bis Neutrophile > 1,5 x 10/l bzw. Thrombozyten > 100 x 10/l -Therapieabbruch bei fehlender Erholung nach 2-wöchigem Warten

Tab.3.4: Dosismodifikation entsprechend dem CTC-Grad

* bei Beginn des nächsten Therapiezyklus

Wenn die weitere Behandlung nach einem zweiwöchigen Aufschub aus Gründen der hämatologischen Toxizität nicht hätte verabreicht werden können, wäre der Patient aus der Studie ausgeschlossen worden.

Unter folgenden Bedingungen war bei der nächstfolgenden Applikation eine Dosisreduktion um ein Dosislevel vorgesehen:

- Febrile Neutropenie
- Thrombozyten von < 25x10⁹/l (CTC-Grad IV)

3.4.4 Hypersensitivitätsreaktionen unter Taxotere®

Ein Abbruch der Taxotere®-Infusion sollte bei Auftreten von signifikanten Hypersensitivitätsreaktionen vorgenommen werden. Hierzu zählen:

- Hypotension, die den Einsatz von blutdrucksteigernden Substanzen erfordert
- Angioödem
- Atemnot, die den Einsatz von Bronchodilatoren erfordert
- Generalisierte Urtikaria

Bei Auftreten anderer Hypersensitivitätsreaktionen konnte die Taxotere®-Infusion -je nach Ermessen des Prüfarztes-, abgebrochen werden.

3.4.5 Compliance

Die Compliance war durch die intravenöse Verabreichung der Studienmedikation gewährleistet und wurde durch das Monitoring der Studie entsprechend ICH-GCP überwacht.

3.4.6 Dauer der Therapie

Die Studientherapie wurde -falls keines der zuvor genannten Kriterien zum vorzeitigen Abbruch geführt hatte-, bis zum erneuten Progress, definiert als PSA-Anstieg bei 3 aufeinanderfolgenden Messungen im wöchentlichen Abstand, oder bis zum Auftreten von nicht tolerablen Nebenwirkungen bzw. dem Erreichen der kumulativen Mitoxantron-Höchstdosis von 200mg/m² gegeben.

3.4.7 Supportive Maßnahmen

Während des gesamten Therapieverlaufes war es seitens der untersuchenden Ärzte zulässig, alle supportiven Medikamente und Behandlungen zu verordnen, die einer angemessenen Krankenversorgung entsprachen. Alle supportiven Maßnahmen waren zu dokumentieren. So wurde eine Kombination aus einem Steroid und einem Serotonin-

Antagonisten zur Behandlung oder Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen empfohlen. Die prophylaktische Gabe von oralen Antibiotika bei Neutrophilenzahlen $\leq 0,5 \times 10^9/l$ sowie die Gabe von Wachstumsfaktoren lag im Ermessen des behandelnden Arztes. Die Verabreichung weitere Zytostatika sowie potentiell antineoplastisch wirksamer Hormone oder Immunmodulatoren waren während des Protokollzeitraumes nicht zulässig.

3.5 Untersuchungen im Studienverlauf

Folgende Untersuchungen wurden vor, während, zum Abschluss und im Rahmen der Nachsorge durchgeführt.

3.5.1 Vor Studienbeginn

- Anamnese
- Körperliche Untersuchung: Gewicht, Größe, Temperatur, Blutdruck, Puls
- Performance-Status
- Differentialblutbild, Thrombozyten, Hämoglobin
- Serumchemie (SGOT, SGPT, AP, Kreatinin, Gesamtbilirubin, LDH, Na, K)
- PSA-Bestimmung
- Urinanalyse
- Röntgen-Thorax
- Skelettszintigraphie (fakultativ)
- Abdomensonographie
- Dokumentation aller klinisch erfassbaren Tumorerläsionen
- EKG
- Echokardiogramm zur LVEF-Bestimmung
- Vorbestehende Beschwerden und Symptome nach CTC
- Schmerzmittelgebrauch
- Schmerzscore
- Lebensqualität (EORTC QLQ C-30)

3.5.2 Während der Therapie

Jeden Zyklus

- Körperliche Untersuchung: Gewicht, Größe, Temperatur, Blutdruck, Puls
- Performance-Status
- Differentialblutbild, Thrombozyten, Hämoglobin (zusätzlich an d 8 und d15)
- Serumchemie (SGOT, SGPT, AP, Kreatinin, Gesamtbilirubin, LDH, Na, K)
- PSA-Bestimmung
- Echokardiogramm bei Herzbeschwerden
- Schmerzmittelgebrauch
- Schmerzscore
- Lebensqualität (EORTC QLQ C-30)

Jeden zweiten Zyklus zusätzlich

- Dokumentation aller klinisch erfassbaren Tumorläsionen
- Urinanalyse

Jeden vierten Zyklus zusätzlich, bzw. ab einer Kumulativdosis von 140 mg/m²

Mitoxantron ebenfalls jeden zweiten Zyklus

- EKG
- Echokardiogramm zur LVEF-Bestimmung

3.5.3 Im Rahmen der Abschlussuntersuchung

- Körperliche Untersuchung: Gewicht, Größe, Temperatur, Blutdruck, Puls
- Performance-Status
- Differentialblutbild, Thrombozyten, Hämoglobin
- Serumchemie (SGOT, SGPT, AP, Kreatinin, Gesamtbilirubin, LDH, Na, K)
- PSA-Bestimmung
- Urinanalyse
- Röntgen-Thorax
- Skelettszintigraphie (fakultativ)
- Abdomensonographie

- Dokumentation aller klinisch erfassbaren Tumorläsionen
- EKG
- Echokardiogramm zur LVEF-Bestimmung
- Nebenwirkungen und Toxizitäten nach CTC
- Schmerzmittelgebrauch
- Schmerzscore
- Lebensqualität (EORTC QLQ C-30)

3.5.4 Im Rahmen der Nachsorge (Follow-up)

(Jeweils dreimonatig bis zum Versterben des Patienten)

- Körperliche Untersuchung
- Performance-Status
- Differentialblutbild, Thrombozyten, Hämoglobin
- Serumchemie (SGOT, SGPT, AP, Kreatinin, Gesamtbilirubin, LDH, Na, K)
- PSA-Bestimmung
- Dokumentation aller klinisch erfassbaren Tumorläsionen
- Echokardiographie bei Herzbeschwerden
- Nebenwirkungen und Toxizitäten nach CTC
- Schmerzmittelgebrauch
- Schmerzscore
- Lebensqualität (EORTC QLQ C-30)

3.6 Bewertung des Therapieerfolges

Der primäre Endpunkt dieser Studie ist das Gesamtüberleben. Die sekundären Endpunkte sind die Ansprechrate, die Zeit bis zum Progress (TTP), die Zeit bis zum Auftreten von Tumorsymptomen, die Verträglichkeit und Sicherheit sowie die Verbesserung der Lebensqualität und der Schmerzsymptomatik. Die Lebensqualität wurde unter Zuhilfenahme des EORTC „Quality of Life Questionnaire“ QLQ C-30 (Version 3.0) ermittelt.

3.6.1 Objektives Ansprechen

Patienten wurden bezüglich des Ansprechens ausgewertet, wenn sie mindestens 2 Zyklen der Chemotherapie erhalten hatten. Weiterhin wurden Patienten, die eine schnelle Tumorprogression erlitten haben oder am progressiven Krankheitsverlauf vor Bestimmung des Ansprechens gestorben sind, bezüglich der Wirksamkeit ausgewertet. Auch jene Patienten, welche die Behandlung unterbrachen oder an behandlungsbedingten Toxizitäten starben wurden bezüglich der Wirksamkeit ausgewertet.

Das Therapieansprechen wurde bei allen Patienten anhand der Entwicklung des PSA-Wertes beurteilt. Von einer partiellen Remission wurde ab einer 50%igen Senkung des PSA-Wertes ausgegangen. Der Progress in dieser Studie wurde definiert als ein durch drei im wöchentlichen Abstand aufeinanderfolgende Messungen belegter PSA-Anstieg. Bei Patienten mit zweidimensional messbaren Metastasen sollte das Ansprechen zusätzlich durch die Erfassung der senkrecht aufeinander stehenden größten Durchmesser der Metastasen mit einem geeigneten bildgebenden Verfahren gemessen werden. Das klinische Ansprechen dieser Metastasen sollte anhand der WHO-Kriterien bestimmt werden. Aufgrund mangelnder Information seitens der behandelnden Ärzte konnte dieser Parameter in der vorliegenden Studie nicht bestimmt werden.

3.6.2 Andere Erfolgskriterien

Die Verträglichkeit und Sicherheit wurde anhand der Common Toxicity Criteria des National Cancer Institute (CTC Version 2.0 vom 30.04.1999) bewertet.

Die Lebensqualität wurde unter Zuhilfenahme des EORTC „Quality of Life Questionnaire“ QLQ-C30 (Version 3.0) ermittelt. Auch der Verlauf der Schmerzsymptomatik wurde anhand zweier Fragen in diesem Lebensqualitätsfragebogen ermittelt.

3.6.3 EORTC QLQ-C30 Fragebogen

Vor dem Hintergrund der Parameter Patientenalter, Verlauf der Erkrankung, Therapieformen und Überlebensraten gewann das Kriterium Lebensqualität in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung. Seit Mitte der 80er Jahre wurden verschiedene allgemeine und krankheitsspezifische Fragebögen zur Erfassung dieser Dimension entwickelt. Hinsichtlich der allgemeinen Lebensqualität sind in erster Linie die etablierten Fragebögen SF-36 und der in dieser Studie verwendete QLQ-C30 (EORTC) zu nennen ⁽¹⁷⁾.

Die European Organisation for Research and Treatment (EORTC) ist eine im Jahre 1962 gegründete europäische Organisation. Ihr Ziel liegt in der Leitung, Bildung, Entwicklung sowie Koordination der Krebsforschung durch Onkologen und andere Wissenschaftler. 1982 wurde die Study Group Quality of Life durch die EORTC initiiert. Der erste Fragebogen der QLQ-C36 wurde 1987 entwickelt ⁽¹⁾. Diese ursprüngliche Version enthielt 36 Items und war für den Gruppeneinsatz und nicht zur Einzelfalldiagnostik konzipiert. Ziel war zunächst die Entwicklung eines Kernfragebogens, welcher für die meisten Tumorkrankheiten anwendbar sein sollte. Hierbei haben die drei Kernbereiche „körperlicher Bereich“, „psychisch-seelischer Bereich“ und „sozialer Bereich“ ihren Eingang gefunden. Der von der EORTC geforderte multikulturelle Aspekt und der nur somit mögliche Einsatz in verschiedenen Ländern machte zahlreiche Übersetzungsvorgehen im „Forward-backward-Verfahren“ notwendig. Derzeit liegt der EORTC QLQ-C30 in 15 verschiedenen Sprachen vor. Bezüglich der psychometrischen Eigenschaften kann von einer ausreichenden bis guten Reliabilität und Validität dieses Instrumentes ausgegangen werden.

Der in dieser Studie verwendete QLQ-C30 der EORTC enthält die folgenden Dimensionen: Allgemeine somatische Beschwerden (Müdigkeit, gastrointestinale Symptome, Kurzatmigkeit, Schlafstörungen), Schmerzen, emotionale Befindlichkeit, kognitives Befinden, Arbeitsfähigkeit, soziale Belastung, finanzielle Belastung sowie die globale Lebensqualität. Der Fragebogen ist in 10-20 Minuten zu beantworten und stellt derzeit in Europa das Standardinstrument zur Lebensqualitätserfassung in der

Onkologie dar. Er ist vor allem für klinische Studien konzipiert und kann durch diagnose- und behandlungsspezifische Module ergänzt werden⁽¹⁷⁾. Wir haben in unserer Arbeit die jeweiligen Mittelwerte aller Patienten in den einzelnen LQ-Parametern von Zyklus 1,3 und 6 berechnet und im Verlauf dargestellt.

Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen erfragt die verschiedenen Dimensionen der Lebensqualität durch fünf Funktionsskalen mit ergänzender Selbsteinschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes sowie neun Symptomskalen. Er besteht aus 30 Fragekomplexen mit Mehr- und Einfachfragen, wobei für die Auswertung die Einzelfragen sowie der Gesamtfragebogen linear transformiert werden, sodass jeweils zwischen 0 und 100 Punkte erreicht werden können. Die die Funktionsskalen bildenden Einzelfragen bilden einen additiven Score. Aus den Antwortoptionen eins bis vier der jeweiligen Frage wird entsprechend ihrer Wertigkeit der Summenscore errechnet:

$$\text{Score} = 1 - (\text{RS} - 1) / \text{range} \times 100$$

Dabei gilt: $\text{RS} = \text{Raw Score} = (I_1 + I_2 + \dots + I_n) / n$.

Abweichend hiervon wird zur Bestimmung der allgemeinen Lebensqualität der Score nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Score} = (\text{RS} - 1) / \text{range} \times 100$$

Prinzipiell repräsentiert sich ein hoher Wert in den einzelnen Items als eine hohe Antwortbewertung, das heißt z.B. dass einem hohen Wert in der Funktionsskala oder in der allgemeinen Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 auch eine subjektiv besser empfundene Lebensqualität entspricht.

Hohe Beurteilungen in den Symptomskalen dagegen müssen andersartig betrachtet werden, denn je höher der Wert, desto stärker ist die Symptomausprägung. Dies hat für den Patienten eine Einschränkung der Lebensqualität zur Folge.

Nach Transformation der Skalenwerte von 0-100 erfolgt die Ermittlung der Summenscore der Symptomskalen nach folgender Formel:

$$\text{Score} = (\text{RS}-1)/\text{range} \times 100$$

Unter der Wertigkeit in der folgenden Tabelle versteht man die Differenz zwischen dem möglichen Maximum und Minimum der Antwortmöglichkeit.

Skalen	Abkürzung	Zahl der Fragen	Fragennummer	Wertigkeit
<u>Funktionsskalen</u>				
Funktioneller Status	PF	5	1, 2, 3, 4, 5	3
Arbeitsfähigkeit	RF	2	6, 7	3
Emotionaler Status	EF	4	21, 22, 23, 24	3
Kognitiver Status	CF	2	20, 25	3
Soziale Interaktion	SF	2	26, 27	3
Globale Lebensqualität	QL	2	29, 30	6
<u>Symptomskalen</u>				
Müdigkeit	FA	3	10, 12, 18	3
Übelkeit/ Erbrechen	NV	2	14, 15	3
Schmerzen	PA	2	9, 19	3
Kurzatmigkeit	DY	1	8	3
Schlafstörung	SL	1	11	3
Appetitmangel	AP	1	13	3
Verstopfung	CO	1	16	3
Durchfall	DI	1	17	3
Finanzielle Belastung	FI	1	28	3

Tab. 3.5: Funktions- und Symptomskalen

3.7 Statistische Methoden

3.7.1 Einführung

Es handelt sich um eine prospektive, offene, multizentrische Phase II Studie zur Beurteilung der Effizienz und Sicherheit einer Taxotere®/Mitoxantron Kombinations-Chemotherapie bei Patienten mit asymptomatischen hormonrefraktären Prostata-Karzinom. Das primäre Ziel der Studie ist die Steigerung des Gesamtüberlebens der Patienten von Median 12 Monaten (Range 8-16) auf ein Median von 15 Monaten. Die Sekundärziele sind: Ansprechrate, progressionsfreie Zeit (TTP), Auftreten von Tumorsymptomen, Verträglichkeit und Sicherheit, Verbesserung der Schmerzsymptomatik sowie die Lebensqualität.

3.7.2 Probengröße und statistische Aussagekraft

Es war geplant, 60 Patienten in die Studie einzuschließen. Bei dieser Patientenzahl ist mit einer Minimalisierung der Konfidenzintervalle und daraus folgend mit einer hohen Aussagegenauigkeit der Ergebnisse zu rechnen. Bei $\alpha = 0,05$ und $\beta = 0,2$ und einer maximalen drop-out Rate von 20% kann mit 60 Patienten noch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um 24 Monate statistisch signifikant nachgewiesen werden (ausgehend von einem historischen medianen Überleben von 12 Monaten, Range 8-16). Es wurden 90 Patienten in die Studie eingeschlossen, wovon 57 Patienten bezüglich des klinischen Ansprechens und 63 Patienten bezüglich der Sicherheit auswertbar waren.

3.7.3 Auswertungskategorien der Patienten

Patienten, bei denen ein grober Verstoß gegen die Aufnahmekriterien vorlag („non-eligible“), wurden von der statistischen Analyse ausgeschlossen.

Alle übrigen Patienten flossen im Sinne einer „Intention-to-treat-Analyse“ in die Bewertung des primären Zielkriteriums ein. In eine weitere Analyse („According-to-

Protocol“) wurden nur diejenigen Patienten einbezogen, die die Chemotherapie gemäß Protokoll durchlaufen haben.

Auswertbar bezüglich des klinischen Ansprechens waren alle Patienten, die mindestens zwei Zyklen der Kombinationschemotherapie erhalten haben. Zusätzlich auch solche, die aufgrund eines rapiden Progress nach der ersten Applikation aus der Studie ausgeschieden waren.

Auswertbar bezüglich der Sicherheit waren alle Patienten, die mindestens eine Applikation der protokollgemäßen Therapie erhalten hatten.

3.7.4 Auswertungen

Die statistische Auswertung gliederte sich in die zwei folgenden Auswertungsstufen:

Die deskriptive Beschreibung aller klinischen und biologischen Charakteristika sämtlicher Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden sowie die Analyse des Gesamtüberlebens und die Zeit bis zum Progress (TTP). Insbesondere wurde der Einfluss der PSA-Response auf diese beiden Zielvariablen untersucht.

Zum Überprüfen von wissenschaftlichen Vermutungen werden statistische Hypothesen aufgestellt. Sie sind bei Gruppenvergleichen meist so formuliert, dass das Ziel des Anwenders das Ablehnen der Hypothese ist. Als Signifikanzniveau - Fehler 1. Art, Fehlerwahrscheinlichkeit oder p-Wert - wird diejenige Wahrscheinlichkeit bezeichnet, mit der man irrtümlich eine *richtige* Hypothese ablehnt. Will man einen geringen Fehler beim Ablehnen der Hypothese machen, so sollte diese Wahrscheinlichkeit klein sein, übliche Schranken sind $\alpha=0,05$ und $\alpha=0,01$. In dieser Arbeit wurde mit dem Signifikanzniveau von 5% gearbeitet.

Als deskriptive Statistiken werden bei den Parametern die Anzahl der gültigen Fälle (N), der Mittelwert, die Standardabweichung, der Median, das Minimum, das Maximum und das 95%-Konfidenzintervall angegeben.

Da bei den meisten Testverfahren vorausgesetzt wird, dass die Daten normalverteilt sind, wird diese Voraussetzung als erste mit dem von *Lilliefors modifizierten Kolmogorov-Smirnov-Test* geprüft.

Je nachdem, ob die Hypothese der Normalverteiltheit der Daten angenommen wird oder nicht, können parametrische Tests oder nicht-parametrische (Rang-) Tests durchgeführt werden.

Im Ergebnisteil werden kurz die Tests genannt und die p-Werte ausgedrückt. Testentscheidungen mit p-Werten zwischen 0,05 und 0,01 werden als *signifikant* bezeichnet, Werte kleiner als 0,01 als *hochsignifikant*.

Bei den Korrelationskoeffizienten wird die Hypothese so getestet, dass die Koeffizienten gleich null sind. Allerdings gelten erst Korrelationskoeffizienten ab 0,7 für einen Zusammenhang als bedeutend.

Für verschiedene Fragestellungen und Voraussetzungen werden nachfolgend die Namen der in der Arbeit verwendeten Tests und die abgeprüften Hypothesen aufgezeigt.

Test	Anwendung	Hypothese
F-Test der Varianzanalyse	Gruppenvergleiche (mehr als zwei Gruppen) bei normalverteilten Daten (Lebensqualitätfragebogen)	Gleichheit der Mittelwerte in den Gruppen
Binomialtest	Test auf gleiche (50:50) Verteilung in zwei Gruppen mit Fallzahlen n1 und n2.	Gleiche Verteilung in den beiden Gruppen.

Tab. 3.6: Verwendete Tests und abgeprüfte Hypothesen

Zusammenhangsmaß	Anwendung	Hypothese
Spearman'scher Rangkorrelationskoeffizient	Messung der monotonen Abhängigkeit von wenigstens ordinalskalierten Daten	Korrelationskoeffizient ist gleich Null (bei nicht normalverteilten Daten)

Tab. 3.7: Verwendete Tests und abgeprüfte Hypothesen

Für die Untersuchung der Hypothesen bzgl. der Lebensdauer wurde der Überlebenszeitraum in Monaten berechnet. Ist der Todeszeitpunkt nicht genau bekannt oder der Patient ist noch nicht verstorben, so wurde der Zeitraum zwischen Therapiebeginn und letztem bekannten Lebenszeitpunkt verwendet.

Methodisch wurde wegen der vielen unbekanntem Todeszeitpunkte eine Analyse zensierter Daten nach Kaplan-Meier verwendet. Als zensiertes Datum wurden

diejenigen Fälle definiert, bei denen der Todeszeitpunkt nicht bekannt ist oder der Patient aus anderen Gründen verstorben ist.

Für die Analyse von nominal skalierten Variablen (ja/nein) wurde eine Kaplan-Meier-Analyse mit Gruppenvergleichen (Log-Rank-Test) durchgeführt. Für die Analyse des Einflusses von ordinal skalierten oder metrischen Variablen wurde eine Cox-Regression (Cox proportional hazards model) durchgeführt.

In den Grafiken wird die Survivalfunktion geplottet. Diese ist ein Schätzer für die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient älter als der Zeitpunkt t (auf der x-Achse) wird.

Als Pendant dazu gibt die Hazardfunktion, die bei der Cox-Regression wichtig ist, an, wie hoch das unmittelbare Sterbensrisiko zum Zeitpunkt t ist.

Als Ergebnis der Cox-Regression kann man angeben, wie sich die Hazardfunktion unter Berücksichtigung gewisser Parameter verändert. Welche Parameter sich verändern und wie stark diese Veränderung ist, ist Ziel und Resultat der Cox-Regression.

Bei den univariaten Analysen können bei einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ nur der Parameter ‚initialer AP-Wert‘ als signifikanter Einflussparameter beobachtet werden

3.8 Meldung unerwünschter Ereignisse

Der Prüfarzt sollte den Patienten bei jeder Untersuchung befragen, ob bei diesem ein unerwünschtes Ereignis aufgetreten ist. Alle unerwünschten Ereignisse, die während einer Studie aufgetreten waren, mussten unabhängig von ihrem Kausalzusammenhang, vom Prüfarzt im Prüfbogen dokumentiert werden.

Unerwünschte Ereignisse sind alle während einer klinischen Prüfung beobachteten Befindlichkeitsstörungen, subjektive und objektive Krankheitssymptome (einschließlich Laborwertveränderungen), interkurrente Krankheiten und Unfälle, und zwar unabhängig von einem möglichen ursächlichen Zusammenhang mit der Gabe der Prüfsubstanz. Als UE sind auch solche Ereignisse zu bezeichnen, die im Rahmen der klinischen Prüfung in medikamentionsfreien Vor- und Nachperioden auftreten.

Dem Leiter der klinischen Prüfung waren unverzüglich alle Umstände mitzuteilen, die eine rasche Entscheidung über den Abbruch oder die Unterbrechung der klinischen Studie hätten erforderlich machen können.

4 Ergebnisse

4.1 Rekrutierung

Es wurden von Juni 2001 bis März 2004 insgesamt 90 Patienten in unsere Studie eingeschlossen. Für alle Patienten, die nach Studienabschluss noch gelebt haben, gilt als letztes Datum der Nachsorge bzw. Information der 15. Mai 2006. Bezüglich der Sicherheit waren 63 Patienten und hinsichtlich des klinischen Ansprechens 57 Patienten auswertbar. Die Differenz zu den 90 ursprünglich rekrutierten Patienten liegt darin begründet, dass wir von einigen Zentren die Therapiebögen nicht ausgefüllt zurück bekommen haben und somit die Patienten vom ersten Zyklus an nicht erfasst werden konnten. Die Fragebögen zur Lebensqualität wurden von 46 Patienten im 1.Zyklus, von 41 Patienten im 3.Zyklus und von 32 Patienten im 6.Therapiezyklus ausgefüllt.

Das Lebensalter der rekrutierten Patienten betrug im Mittel 68,9 Jahre, der jüngste Studienteilnehmer war bei Studienaufnahme 58 Jahre und der älteste 87 Jahre alt.

MW	Std.abw.	Median	95%-KI	[Min, Max]	N
68,90	6,51	68,5	(67,2 ; 70,6)	[58 ; 87]	58

Tab. 4.1: Lebensalter der Studienteilnehmer

4.2 Überlebenszeit

Die Überlebenszeit wird gemessen in Monaten als Differenz zwischen Therapiebeginn und Todesdatum. Da einige Patienten zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung noch gelebt haben, wurde eine Kaplan-Meier-Analyse vorgenommen. Es wurden 62 Patienten in die statistische Analyse der Überlebenszeit eingeschlossen, neun von ihnen (14,5%) lebten am letzten Beobachtungsdatum noch (zensierte Daten). Der geschätzte Mittelwert der Überlebenszeit beträgt 25,7 Monate bei einem 95%-Konfidenzintervall zwischen 23,1 und 28,3 Monaten. Das mittlere Follow up beträgt 25,1 (1,2-43) Monate.

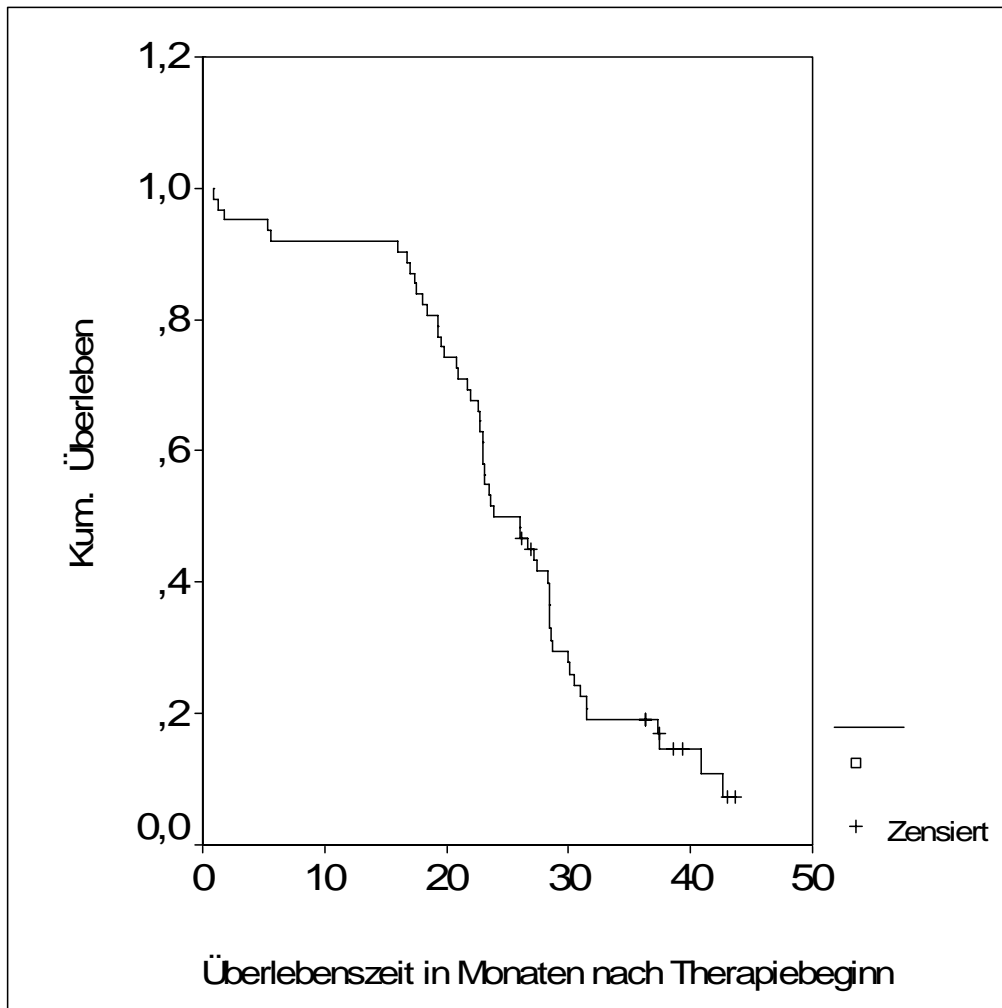


Abb. 4.1: Überlebenszeit in Monaten nach Therapiebeginn

Nach Gruppeneinteilung entsprechend der unterschiedlichen Vorbehandlungen - keine, Prostatektomie, Strahlentherapie, Prostatektomie und Strahlentherapie -, ist in der Kaplan-Meier-Analyse kein signifikanter Unterschied bezüglich der mittleren Überlebenszeit zu beobachten ($p=0,085$).

Zyklus	N Gesamt	Zensiert (N)	Überlebenszeit in Monaten Geschätzter MW	95%-KI für den Mittelwert
Keine	24	1	24,94	(22,26; 27,61)
Nur Prostatektomie	10	1	18,88	(10,90; 26,85)
Nur Strahlenenth.	11	4	32,94	(27,31; 38,57)
Prost.u. Strahlenth.	12	2	26,68	(19,70; 33,67)

Tab. 4.2: Gruppeneinteilung entsprechend der unterschiedlichen Vorbehandlungen in Bezug auf die Überlebenszeit

4.3 Zeit bis zur Tumorprogression (TTP)

Die Zeit bis zur Tumorprogression ist definiert als die Zeitspanne zwischen Therapiebeginn und Wiederanstieg des PSA-Wertes. Es wurden 56 Patienten in die Kaplan-Meier-Analyse eingeschlossen, fünf von Ihnen (8,9%) lebten am letzten Beobachtungsdatum noch (zensierte Daten). Der geschätzte Mittelwert der TTP beträgt 14 Monate bei einem 95%-Konfidenzintervall zwischen 13 und 16 Monaten.

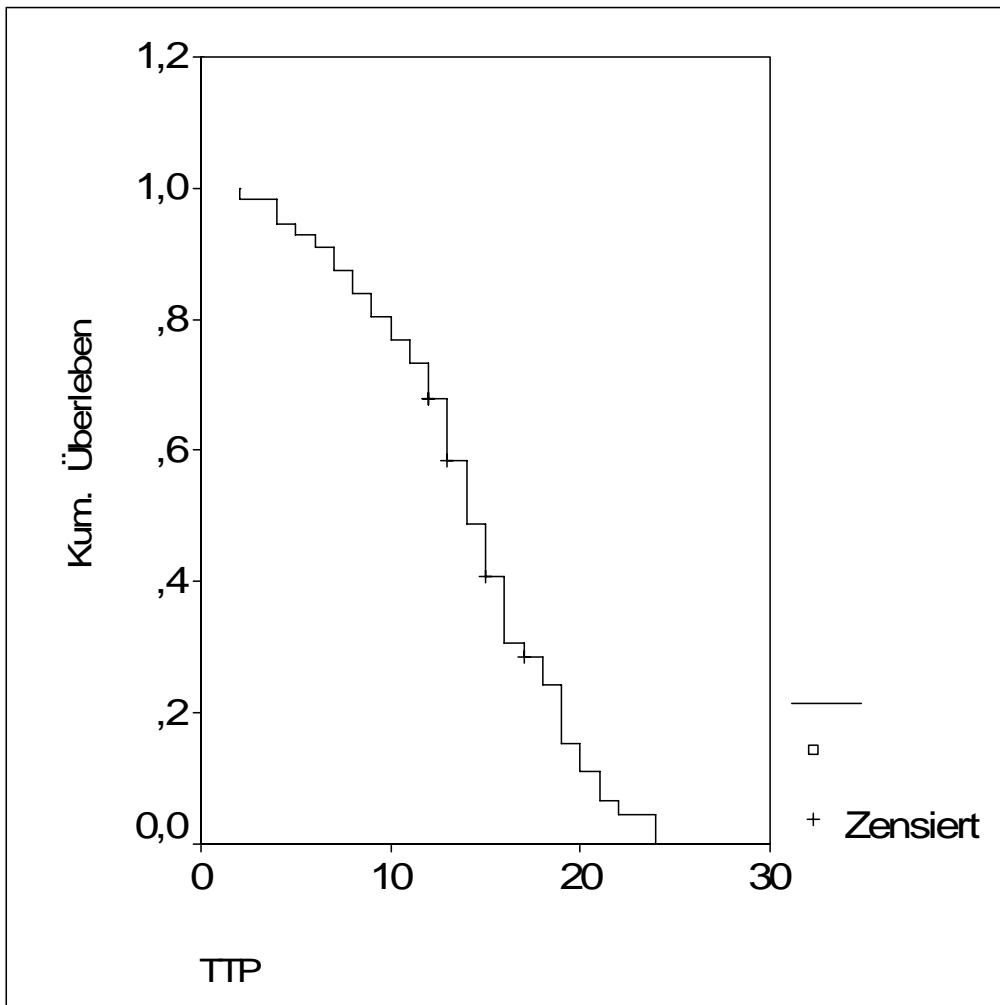


Abb. 4.2: Zeit in Monaten bis zur Tumorprogression

Ebenso wie im Hinblick auf die mittlere Überlebenszeit ist auch bei der Zeit bis zur Tumorprogression (TTP) kein signifikanter Gruppenunterschied in der Kaplan-Meier-Analyse zu beobachten ($p=0,539$).

Zyklus	N Gesamt	Zensiert (N)	TTP Geschätzter MW	95%-KI für den Mittelwert
Keine	23	0	15	(13; 17)
Nur Prostatektomie	8	1	14	(11; 18)
Nur Strahlenth.	10	3	13	(12; 15)
Prost.und Strahlenth.	9	0	12	(7; 16)

Tab. 4.3: Gruppeneinteilung entsprechend der unterschiedlichen Vorbehandlungen in Bezug auf die TTP

4.4 PSA-Verlauf

Die PSA-Mittelwerte bleiben bis zum 5. Therapiezyklus auf ähnlichem Niveau. Zum 6. Zyklus ist ein starker Anstieg zu verzeichnen. So haben sich die PSA-Mittelwerte gegen Therapieende fast verdoppelt (s.Tab.4.4). Dieser Verlauf wird auch in Abbildung 4.3 dargestellt.

Tabelle 4.6 zeigt einen Vergleich der PSA-Werte im ersten und dritten Zyklus, dabei stiegen bei 25 Patienten (47,2%) die Werte im Vergleich zum Vorwert an, bei 19 Patienten (35,8%) fielen sie um mindestens 20% zum Ausgangswert ab, bei 6 Patienten (11,3%) fielen sie um mindestens 50% und bei einem Patienten (1,9%) um mindestens 75% ab.

In Tabelle 4.7, in welcher die PSA-Werte vom ersten und sechsten Zyklus miteinander verglichen werden, stiegen die Werte bei 21 Studienteilnehmern (48,8%) an, bei 11 Patienten (25,6%) fielen sie um mindestens 50% zum Ausgangswert ab und bei 8 Patienten (12,1%) um mindestens 75%.

Zyklus	MW	Std.abw.	Median	95% KI	[Min,Max]	N
1	260,90	555,18	91,80	(121,10 ; 400,72)	[3 ; 2717]	63
2	301,18	661,14	93,50	(125,75 ; 476,60)	[1,48 ; 3405]	57
3	269,76	526,09	86,00	(126,17 ; 413,36)	[1 ; 2551]	54
4	277,54	515,44	91,60	(135,47 ; 419,62)	[0,13 ; 2435]	53
5	242,50	427,11	68,00	(119,82 ; 365,18)	[0,07 ; 2017]	49
6	461,84	1579,01	53,35	(-18,23 ; 941,9)	[0 ; 10261]	44

Tab. 4.4: PSA-Verlauf vom 1. bis zum 6. Zyklus

Die PSA-Ansprechrte, definiert als mindestens 50%iger PSA-Abfall im Studienverlauf, beträgt 21,1%.

PSA-Abfall um mindestens 50% zum Anfangswert	Gesamtanzahl	Prozentsatz
„Ja“	12	21,1%
„Nein“	45	78,9%

Tab. 4.5: PSA-Ansprechrte

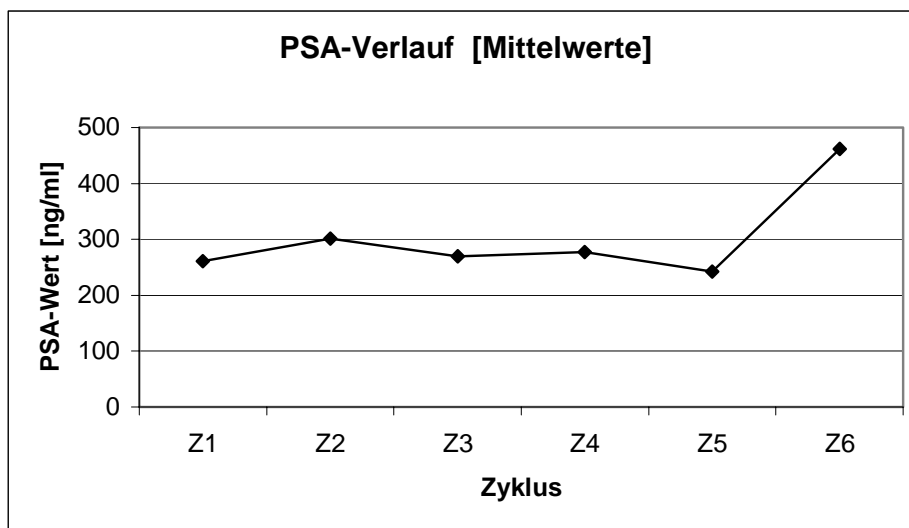


Abb. 4.3: PSA-Verlauf vom 1. bis zum 6. Zyklus

Vergleich erster und dritter Zyklus (53 Fälle):

Wert gefallen um wenigstens 20%	19 Fälle	35,8%
Wert gefallen um weniger als 20%	9 Fälle	17,0%
Wert gestiegen	25 Fälle	47,2%

Wert gefallen um wenigstens 50%	6 Fälle	11,3%
Wert gefallen um weniger als 50%	22 Fälle	42,5%
Wert gestiegen	25 Fälle	47,2%

Wert gefallen um wenigstens 75%	1 Fall	1,9%
Wert gefallen um weniger als 75%	27 Fälle	50,9%
Wert gestiegen	25 Fälle	47,2%

Tab. 4.6: PSA-Vergleich erster und dritter Zyklus

Vergleich erster und sechster Zyklus (43 Fälle):

Wert gefallen um wenigstens 50%	11 Fälle	25,6%
Wert gefallen um weniger als 50%	11 Fälle	25,6%
Wert gestiegen	21 Fälle	48,8%

Wert gefallen um wenigstens 75%	8 Fälle	12,1%
Wert gefallen um weniger als 75%	14 Fälle	39,1%
Wert gestiegen	21 Fälle	48,8%

Tab. 4.7: PSA-Vergleich erster und sechster Zyklus

Eine Korrelation zwischen mindestens 50%-igem PSA-Abfall und einer verlängerten mittleren Überlebenszeit konnte in der vorliegenden Studie nicht gezeigt werden. In Tabelle 4.8 wird dargestellt, dass der geschätzte Mittelwert der Überlebenszeit in beiden Gruppen, sowohl bei PSA-Respondern als auch bei Nicht-Respondern, mit 26,3 Monaten gleich ist. Abbildung 4.4 zeigt den Verlauf der Überlebenszeit in beiden Patientengruppen.

PSA-Abfall um mindestens 50% zum Anfangswert	Gesamtanzahl	Beob. Fälle (Patienten verstorben)	% zensiert (Todeszeitpunkt unbekannt, aus anderen Gründen verstorben)	Geschätzter Mittelwert der Überlebenszeit in Monaten
„Ja“	11	9	18,2%	26,3
„Nein“	43	36	16,3%	26,3

Tab. 4.8: Korrelation zwischen PSA-Abfall und Überlebenszeit
p-Wert des Log-Rank-Tests: **0,756 (nicht signifikant)**

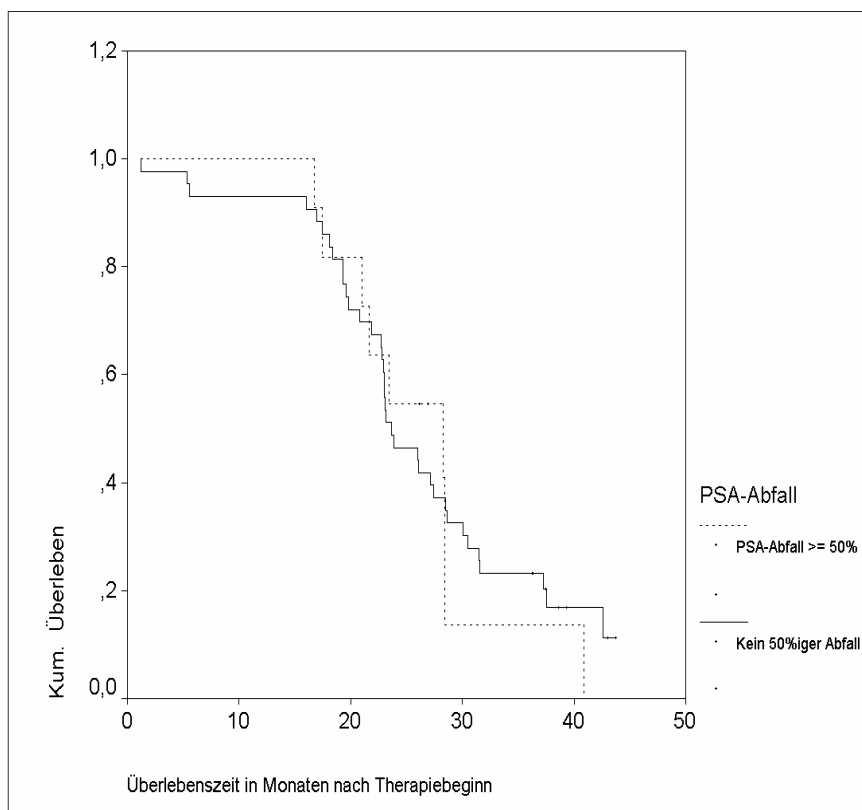


Abb. 4.4: Vergleich der Überlebenszeiten von PSA-Respondern und Nicht-Respondern

Auch eine Korrelation zwischen mindestens 50%-igem PSA-Abfall und einer verlängerten Zeit bis zur Tumorprogression konnte in unserer Arbeit nicht gezeigt werden. In Tabelle 4.9 wird dargestellt, dass sich der geschätzte Mittelwert der Zeit bis zur Tumorprogression bei PSA-Respondern und Nicht-Respondern mit 15 und 14 Monaten nicht signifikant unterscheidet. Abbildung 4.5 zeigt von beiden Patientengruppen den Verlauf der Zeit bis zur Tumorprogression (TTP).

PSA-Abfall um mindestens 50% zum Anfangswert	Gesamtanzahl	Beob. Fälle (Patienten verstorben)	% zensiert (Todeszeitpunkt unbekannt, aus anderen Gründen verstorben)	Geschätzter Mittelwert der Zeit bis zur Tumorprogression in Monaten
„Ja“	12	10	16,7%	15,0
„Nein“	35	32	8,6%	14,0

Tab. 4.9: Korrelation zwischen PSA-Abfall und TTP
p-Wert des Log-Rank-Tests: **0,804 (nicht signifikant)**

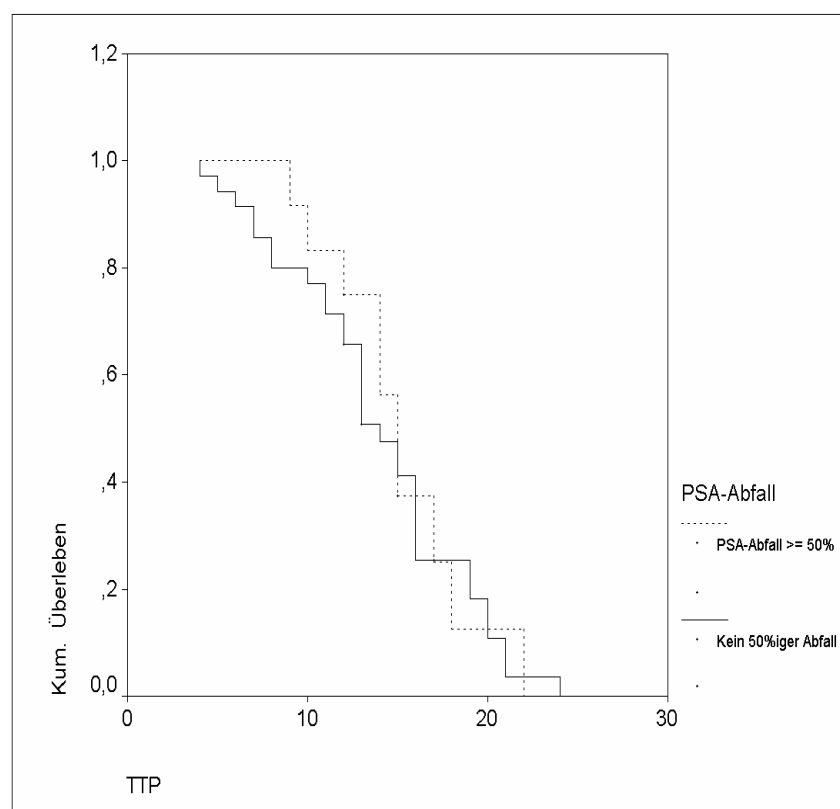


Abb. 4.5: Vergleich der TTP von PSA-Respondern und Nicht-Respondern

4.5 AP-Verlauf

Die AP-Mittelwerte nahmen im Therapieverlauf ab. Der Tiefstwert wurde im 5. Therapiezyklus mit 123,44 U/l erreicht. Zum 6. Zyklus ist wieder ein Anstieg zu verzeichnen, allerdings auf Werte unterhalb der Baseline (s.Tab.4.10). Der AP-Verlauf ist in Abbildung 4.6 dargestellt.

Tabelle 4.11 zeigt einen Vergleich der AP-Werte im ersten und dritten Zyklus, dabei stiegen bei 11 Patienten (28,2%) die Werte im Vergleich zum Vorwert an und bei 28 Patienten (71,8%) fielen sie ab.

In Tabelle 4.12, in welcher die AP-Werte von erstem und sechsten Zyklus miteinander verglichen werden, stiegen die Werte bei 12 Studienteilnehmern (44,4%) an und fielen bei 15 (55,6%) ab.

Zyklus	MW	Std.abw.	Median	95% KI	[Min,Max]	N
1	229,36	307,89	112,00	(144,49 ; 314,22)	[46 ; 1437]	53
2	173,00	266,63	105,50	(87,73 ; 258,27)	[56 ; 1688]	40
3	138,11	104,35	101,00	(106,76 ; 169,46)	[49 ; 544]	45
4	145,36	126,38	103,00	(105,97 ; 184,74)	[51 ; 637]	42
5	123,44	75,09	97,50	(97,24 ; 149,64)	[16 ; 363]	34
6	160,77	180,62	102,00	(94,52 ; 227,03)	[62 ; 924]	31

Tab. 4.10: AP-Verlauf vom 1. bis zum 6. Zyklus

Vergleich erster und dritter Zyklus:

Wert gefallen	28 Fälle	71,8%
Wert gestiegen	11 Fälle	28,2%

Tab. 4.11: AP-Vergleich erster und dritter Zyklus

p-Wert des zweiseitigen Binomial-Tests auf gleiche Verteilungen (50/50): **p=0,009** (keine Gleichverteilung)

Vergleich erster und sechster Zyklus:

Wert gefallen	15 Fälle	55,6%
Wert gestiegen	12 Fälle	44,4%

Tab. 4.12: AP-Vergleich erster und sechster Zyklus

p-Wert des zweiseitigen Binomial-Tests auf gleiche Verteilungen (50/50): **p=0,701** (Gleichverteilung muss angenommen werden)

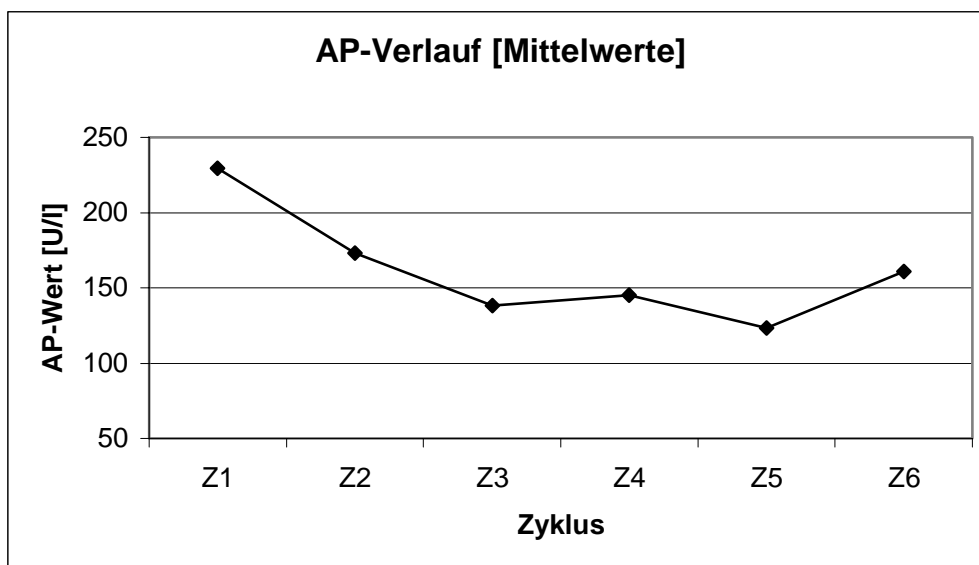


Abb. 4.6: AP-Verlauf vom 1. bis zum 6. Zyklus

4.6 Spearmanscher Rangkorrelationskoeffizient „Initial AP/PSA“ zu „Lebenszeitverlängerung/TTP“

Ob ein Zusammenhang zwischen initialem AP- bzw. PSA-Wert und der Lebenszeitverlängerung bzw. Zeit bis zur Tumorprogression (TTP) besteht, wurde mit Hilfe des Spearmanschen Rangkorrelationskoeffizienten berechnet. Es wurde eine tendenziell negative Korrelationen - je höher die Laborwerte, desto niedriger die Lebenszeit bzw. TTP -, beobachtet. Eine statistisch negative Korrelation besteht zwischen initialem PSA-Wert und der Zeit bis zur Tumorprogression.

Korrelation	R	N	p-Wert
Initiales PSA zu Lebenszeitverlängerung	-0,074	60	0,572
Initiales AP zu Lebenszeitverlängerung	-0,255	46	0,088
Initiales PSA zu TTP	-0,321	52	0,020
Initiales AP zu TTP	-0,235	41	0,140

Tab. 4.13: Spearmanscher Rangkorrelationskoeffizient „Initial AP/PSA“ zu „Lebenszeitverlängerung/TTP“

* p-Wert des Testes auf R = 0 (kein Zusammenhang)

4.7 HB-Verlauf

Die Hämoglobin-Mittelwerte fielen im Therapieverlauf stetig von 12,2 g/dl bis auf 10,9 g/dl im 6. Zyklus ab (s.Tab. 4.14). Der Hb-Verlauf ist in Abbildung 4.7 dargestellt.

Tabelle 4.15 zeigt einen Vergleich der Hämoglobinwerte im ersten und dritten Zyklus, dabei stiegen bei 19 Patienten (36,5%) die Werte im Vergleich zum Vorwert an und bei 33 Patienten (63,5%) fielen sie ab.

In Tabelle 4.16, in welcher die Hämoglobinwerte vom ersten und sechsten Zyklus miteinander verglichen werden, stiegen die Werte bei 5 Studienteilnehmern (12,5%) an und fielen bei 35 (87,5%) ab.

Zyklus	MW	Std.abw.	Median	95% KI	[Min,Max]	N
1	12,2	1,8	12,6	(11,7 ; 12,6)	[5,8 ; 15,6]	59
2	12,0	1,5	12,0	(11,6 ; 12,4)	[8,4 ; 16,5]	55
3	11,6	1,5	11,6	(11,2 ; 12,1)	[8,0 ; 16,0]	55
4	11,4	2,6	11,4	(10,9 ; 11,8)	[7,9 ; 15,4]	54
5	11,4	2,3	11,3	(11,0 ; 11,8)	[8,1 ; 14,4]	49
6	10,9	1,9	11,3	(10,3 ; 11,4)	[3,9 ; 14,0]	43

Tab. 4.14: HB-Verlauf vom 1. bis 6. Zyklus

Vergleich erster und dritter Zyklus:

Wert gefallen	33 Fälle	63,5%
Wert gestiegen	19 Fälle	36,5%

Tab. 4.15: Vergleich der HB-Werte im ersten und dritten Zyklus

p-Wert des zweiseitigen Binomial-Tests auf gleiche Verteilungen (50/50): $p=0,070$ (Gleichverteilung muss angenommen werden)

Vergleich erster und sechster Zyklus:

Wert gefallen	35 Fälle	87,5%
Wert gestiegen	5 Fälle	12,5%

Tab. 4.16: Vergleich der HB-Werte im ersten und sechsten Zyklus

p-Wert des zweiseitigen Binomial-Tests auf gleiche Verteilungen (50/50): $p<0,0005$ (keine Gleichverteilung)

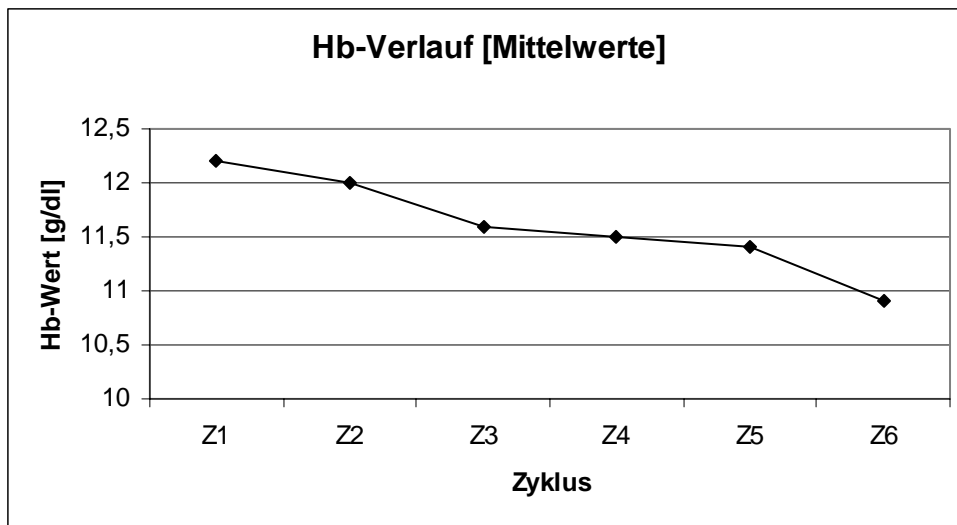


Abb. 4.7: Hb-Verlauf vom 1. bis zum 6. Zyklus

Von insgesamt 59 Patienten ergaben die Auswertungen der Hämoglobinwerte im ersten Zyklus bei 53 Patienten einen geringen CTC-Schweregrad von 1 und bei 5 Patienten einen CTC-Grad von 2. Schweregrad 4 erreichte ein Patient. Im zweiten Zyklus zeigten von insgesamt 55 Patienten 52 eine Grad 1 Toxizität und 3 Patienten eine Grad 2 Toxizität. Im dritten Therapiezyklus hatten von 55 auswertbaren Studienteilnehmern 48 eine CTC-Grad 1 Toxizität, 6 eine Grad 2 und einer eine Grad 3 Toxizität. Im vierten Studienzyklus zeigte sich bei 40 von 54 Patienten eine Grad 1, bei 13 eine Grad 2 und bei einem eine Grad 3 Toxizität. 39 von insgesamt 49 Studienteilnehmern erreichten im fünften Zyklus einen CTC-Schweregrad von 1 und 10 Studienteilnehmer einen von 2. Im sechsten Therapiezyklus hatten 30 von 43 Patienten eine CTC-Grad 1 Toxizität, 12 eine Grad 2 und ein Patient eine Grad 4 Toxizität. Insgesamt betrachtet ergaben sich bei 44 Patienten im Studienverlauf ein CTC-Grad 1 Toxizität, bei 17 Patienten eine Grad 2, bei einem eine Grad 3 und bei 2 Patienten eine Grad 4 Toxizität.

Zyklus	CTC-Grad			
	1	2	3	4
1	53	5	0	1
2	52	3	0	0
3	48	6	1	0
4	40	13	1	0
5	39	10	0	0
6	30	12	0	1
Maximum	44	17	1	2

Tab. 4.17: CTC-Gradeinteilung Hb-Werte

4.7.1 Korrelation zwischen initialem Hb-Wert und Überlebenszeit:

Insgesamt 31 Patienten hatten vor Therapiebeginn einen Hb-Wert von über 12 g/dl. Der geschätzte Mittelwert ihrer Überlebenszeit beträgt 24,1 Monate gegenüber 26,8 Monate bei den 25 Studienteilnehmern mit einem initialem Hb-Wert von unter 12 g/dl. Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Ausgangs-Hb-Wert und Überlebenszeit konnte in der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen werden.

Initialer Hb-Wert ≥ 12	Gesamt- anzahl	Beob. Fälle (Patienten verstorben)	% zensiert (Todeszeitpunkt unbekannt, aus anderen Gründen verstorben)	Geschätzter Mittelwert der Überlebenszeit in Monaten
„Ja“	31	29	6,5%	24,1
„Nein“	25	20	20,0%	26,8

Tab. 4.18: Korrelation zwischen initialem Hb-Wert und Überlebenszeit
p-Wert des Log-Rank-Tests: **0,468 (nicht signifikant)**

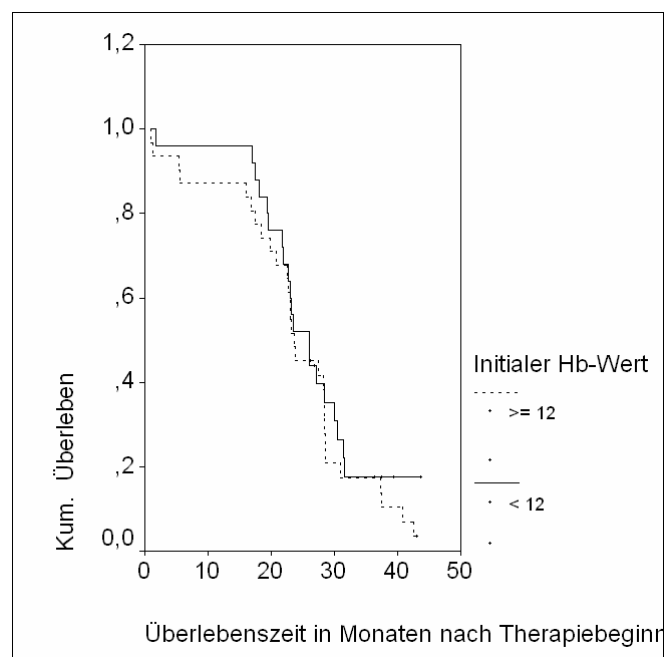


Abb. 4.8: Korrelation zwischen initialem Hb-Wert und Überlebenszeit

4.7.2 Korrelation zwischen initialem Hb-Wert und der TTP

Insgesamt 29 Patienten hatten vor Therapiebeginn einen Hb-Wert von über 12 g/dl. Der geschätzte Mittelwert ihrer Zeit bis zur Tumorprogression beträgt 14 Monate gegenüber 15 Monaten bei den 22 Studienteilnehmern mit einem initialem Hb-Wert von unter 12 g/dl. Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Ausgangs-Hb-Wert und TTP konnte in der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen werden.

Initialer Hb-Wert ≥ 12	Gesamt- anzahl	Beob. Fälle (Patienten verstorben)	% zensiert (Todeszeitpunkt unbekannt, aus anderen Gründen verstorben)	Geschätzter Mittelwert der TTP in Monaten
„Ja“	29	27	6,9%	14,0
„Nein“	22	19	3,6%	15,0

Tab. 4.19: Korrelation zwischen initialem Hb-Wert und der TTP
p-Wert des Log-Rank-Tests: **0,406 (nicht signifikant)**

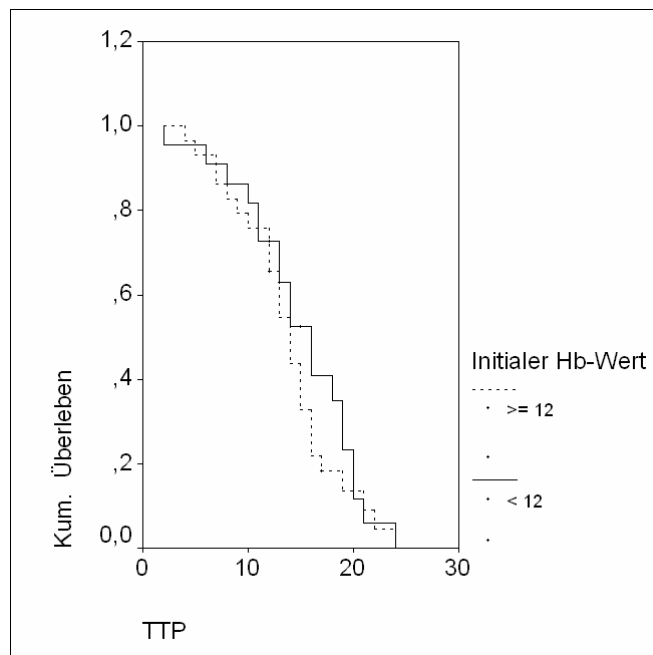


Abb. 4.9: Korrelation zwischen initialem Hb-Wert und TTP

4.8 Leukozyten-Verlauf

Die Mittelwerte der Leukozyten veränderten sich im Therapieverlauf kaum. Sie schwankten in den einzelnen Zyklen zwischen 7,8 und 8,9 x 10⁹ /l (s.Tab. 4.20).

Tabelle 4.21 zeigt einen Vergleich der Leukozytenwerte im ersten und dritten Zyklus, dabei stiegen bei 29 Patienten (54%) die Leukozyten zum Vorwert an und bei 25 Patienten (46%) fielen sie ab.

In Tabelle 4.22, in welcher die Leukozytenwerte von erstem und sechsten Zyklus miteinander verglichen werden, stiegen die Werte bei 18 Patienten (45%) an und fielen bei 22 Patienten (55%) ab.

Zyklus	MW	Std.abw.	Median	95% KI	[Min,Max]	N
1	8,7	5,9	6,9	(7,2 ; 10,2)	[1,1 ; 38,0]	60
2	8,8	5,5	7,6	(7,3 ; 10,3)	[1,5 ; 22,4]	55
3	8,9	4,7	8,3	(7,6 ; 10,2)	[1,6 ; 21,6]	56
4	8,6	4,3	7,4	(7,4 ; 9,8)	[1,2 ; 17,6]	54
5	7,8	4,1	6,5	(6,6 ; 9,0)	[1,7 ; 24,8]	48
6	8,3	5,2	7,8	(6,7 ; 9,9)	[1,4 ; 30,7]	43

Tab. 4.20: Leukozyten-Verlauf vom 1. bis 6. Zyklus

Vergleich erster und dritter Zyklus:

Wert gefallen	25 Fälle	46,0%
Wert gestiegen	29 Fälle	54,0%

Tab. 4.21: Vergleich der Leukozyten-Werte im ersten und dritten Zyklus

p-Wert des zweiseitigen Binomial-Tests auf gleiche Verteilungen (50/50): **p=0,683** (Gleichverteilung muss angenommen werden)

Vergleich erster und sechster Zyklus:

Wert gefallen	22 Fälle	55,0%
Wert gestiegen	18 Fälle	45,0%

Tab. 4.22: Vergleich der Leukozyten-Werte im ersten und sechsten Zyklus

p-Wert des zweiseitigen Binomial-Tests auf gleiche Verteilungen (50/50): **p=0,636** (Gleichverteilung muss angenommen werden)

Von insgesamt 60 Patienten ergaben die Auswertungen der Leukozytenwerte im ersten Zyklus bei 57 Patienten einen geringen CTC-Schweregrad von 1 und bei 3 Patienten einen CTC-Grad von 3. Im zweiten Zyklus zeigten von insgesamt 55 Patienten 48 eine Grad 1 Toxizität, 3 Patienten eine Grad 2 und 4 Patienten eine Grad 3 Toxizität. Im dritten Therapiezyklus hatten von 56 Studienteilnehmern, 52 eine CTC-Grad 1 Toxizität, 3 eine Grad 2 und einer eine Grad 3 Toxizität. Im vierten Studienzyklus zeigte sich bei 50 von 54 Patienten eine Grad 1 Toxizität, bei einem eine Grad 2 und bei 3 eine Grad 3 Toxizität. 45 von noch insgesamt 48 Studienteilnehmer erreichten im fünften Zyklus einen CTC-Schweregrad von 1, 2 Studienteilnehmer einen von 2 und einer einen von 3. Im sechsten Therapiezyklus hatten 41 von 43 Patienten eine CTC-Grad 1 Toxizität und 2 Patienten eine Grad 3 Toxizität.

Insgesamt betrachtet ergaben sich bei 55 Patienten im Studienverlauf ein CTC-Grad 1 Toxizität, bei 3 Patienten eine Grad 2 und bei 6 Patienten eine Grad 3 Toxizität. Die schwerste Toxizitätsausprägung Grad 4 wurde im gesamten Therapieverlauf nicht erreicht.

	CTC-Grad			
Zyklus	1	2	3	4
1	57	0	3	0
2	48	3	4	0
3	52	3	1	0
4	50	1	3	0
5	45	2	1	0
6	41	0	2	0
Maximum	55	3	6	0

Tab. 4.23: CTC-Gradeinteilung Leukozyten

4.9 Neutrophilen-Verlauf

Die Mittelwerte der Neutrophilen schwankten im Therapieverlauf zwischen 43,88 und 72,61 x 10⁹ /l in den einzelnen Zyklen (s.Tab.4.24).

Tabelle 4.25 zeigt einen Vergleich der Neutrophilenwerte im ersten und dritten Zyklus, dabei stiegen bei 25 Patienten (60%) die Neutrophilen zum Vorwert an und bei 10 Patienten (40%) fielen sie ab. In der statistischen Auswertung waren diese Unterschiede allerdings nicht signifikant.

In Tabelle 4.26, in welcher die Neutrophilenwerte von erstem und sechsten Zyklus miteinander verglichen werden, stiegen die Werte bei 11 Patienten (68,7%) an und fielen bei 5 Patienten (31,3%) ab.

Zyklus	MW	Std.abw.	Median	95% KI	[Min,Max]	N
1	43,88	36,58	56,0	(30,69 ; 57,07)	[0,4 ; 91,0]	32
2	72,61	143,68	56,7	(16,90 ; 128,32)	[0,8 ; 780,0]	28
3	52,72	37,29	73,5	(39,28 ; 66,17)	[2,0 ; 93,0]	32
4	45,50	37,99	51,5	(31,05 ; 59,95)	[1,46 ; 92,0]	29
5	46,76	36,90	54,0	(31,53 ; 61,99)	[0,6 ; 92,0]	25
6	50,34	36,44	68,1	(34,95 ; 65,72)	[1,0 ; 91,0]	24

Tab. 4.24: Neutrophilen-Verlauf vom 1. bis 6. Zyklus

Vergleich erster und dritter Zyklus:

Wert gefallen	10 Fälle	40,0%
Wert nicht gefallen	25 Fälle	60,0%

Tab. 4.25: Vergleich der Neutrophilen-Werte im ersten und dritten Zyklus

p-Wert des zweiseitigen Binomial-Tests auf gleiche Verteilungen (50/50): **p=0,424** (Gleichverteilung muss angenommen werden)

Vergleich erster und sechster Zyklus:

Wert gefallen	5 Fälle	31,3%
Wert nicht gefallen	11 Fälle	68,7%

Tab. 4.26: Vergleich der Neutrophilen-Werte im ersten und sechsten Zyklus

p-Wert des zweiseitigen Binomial-Tests auf gleiche Verteilungen (50/50): **p=0,210** (Gleichverteilung muss angenommen werden)

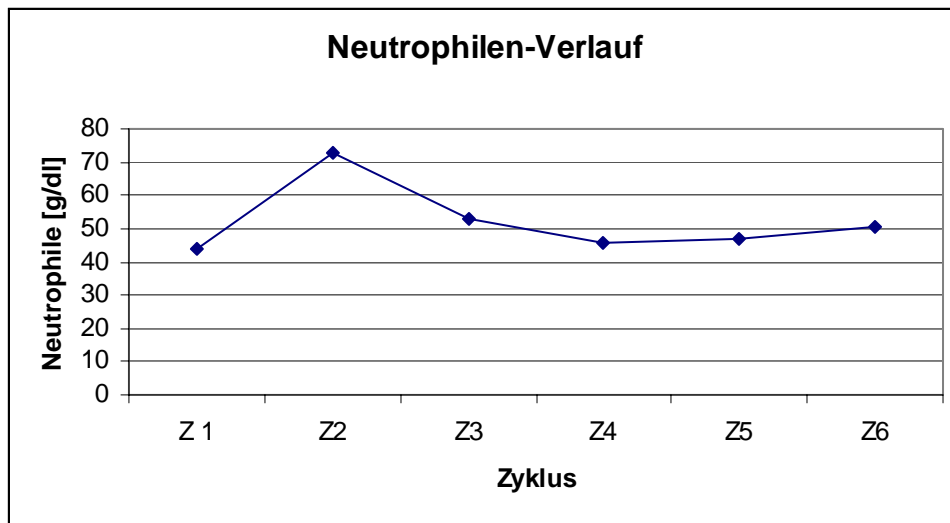


Abb. 4.10: Neutrophilen-Verlauf vom 1. bis zum 6. Zyklus

Von insgesamt 32 auswertbaren Patienten erreichten 31 im ersten Zyklus einen geringen CTC-Schweregrad von 1 und ein Patient einen CTC-Grad von 4. Im zweiten Zyklus zeigten von insgesamt 28 Patienten 26 eine Grad 1 Toxizität, einer eine Grad 2 und ein weiterer eine Grad 3 Toxizität. Im dritten Therapiezyklus hatten alle 32 Studienteilnehmern eine CTC-Grad 1 Toxizität. Im vierten Studienzyklus zeigte sich bei 28 von 29 Patienten eine Grad 1 Toxizität und bei einem eine Grad 2 Toxizität. 24 von insgesamt 25 Studienteilnehmern erreichten im fünften Zyklus einen CTC-Schweregrad von 1 und ein Studienteilnehmer einen von 3. Im sechsten Therapiezyklus hatten 23 von 24 Patienten eine CTC-Grad 1 Toxizität und einer eine Grad 3 Toxizität.

Insgesamt betrachtet ergaben sich bei 41 Patienten im Studienverlauf eine CTC-Grad 1 Toxizität und bei jeweils einem Patienten eine Grad 2,3 und 4 Toxizität.

Zyklus	CTC-Grad			
	1	2	3	4
1	31	0	0	1
2	26	1	1	0
3	32	0	0	0
4	28	1	0	0
5	24	0	1	0
6	23	0	1	0
Maximum	41	1	1	1

Tab. 4.27: CTC-Gradeinteilung Neutrophile

4.10 Thrombozyten-Verlauf

Die Mittelwerte der Thrombozyten schwankten im Therapieverlauf zwischen 265,6 und 313,0 x 10⁹ /l in den einzelnen Zyklen.(s.Tab.4.28)

Tabelle 4.29 zeigt einen Vergleich der Thrombozytenwerte im ersten und dritten Zyklus, dabei stiegen bei 35 Patienten (66%) die Thrombozyten zum Vorwert an und bei 18 Patienten (34%) fielen sie ab.

In Tabelle 4.30, in welcher die Thrombozytenwerte von erstem und sechsten Zyklus miteinander verglichen werden, stiegen die Werte bei 29 Patienten (72,5%) an und fielen bei 11 Patienten (27,5%) ab. Die Toxizitätseinteilung nach den CTC-Kriterien ergab keine Werte in den Graden 2,3 und 4.

Zyklus	MW	Std.abw.	Median	95% KI	[Min,Max]	N
1	265,6	93,5	254,5	(241,4 ; 289,7)	[116 ; 562]	60
2	309,2	114,6	297,0	(273,9 ; 344,5)	[121 ; 658]	54
3	305,0	101,7	288,0	(277,5 ; 332,5)	[132 ; 558]	55
4	306,8	127,4	267,0	(271,3 ; 342,2)	[79 ; 658]	52
5	313,0	111,2	301,0	(281,1 ; 344,9)	[117 ; 758]	49
6	309,2	114,6	297,0	(273,9 ; 344,5)	[121 ; 658]	43

Tab. 4.28: Thrombozyten-Verlauf vom 1. bis 6. Zyklus

Vergleich erster und dritter Zyklus:

Wert gefallen	18 Fälle	34,0%
Wert gestiegen	35 Fälle	66,0%

Tab. 4.29: Vergleich der Thrombozyten-Werte im ersten und dritten Zyklus

p-Wert des zweiseitigen Binomial-Tests auf gleiche Verteilungen (50/50): **p=0,027** (keine Gleichverteilung)

Vergleich erster und sechster Zyklus:

Wert gefallen	11 Fälle	27,5%
Wert gestiegen	29 Fälle	72,5%

Tab. 4.30: Vergleich der Thrombozyten-Werte im ersten und sechsten Zyklus

p-Wert des zweiseitigen Binomial-Tests auf gleiche Verteilungen (50/50): **p=0,006** (keine Gleichverteilung)

4.11 GPT-Verlauf

Die Mittelwerte der Glutamatpyrovattransaminasen (GPT) schwankten im Therapieverlauf zwischen 10,2 U/l und 14,6 U/l in den einzelnen Zyklen (s.Tab.4.31). Der GPT-Verlauf ist in Abbildung 4.11 dargestellt.

Tabelle 4.32 zeigt einen Vergleich der GPT-Werte im ersten und dritten Zyklus, dabei stiegen bei 15 Patienten (37,5%) die GPT-Werte zum Vorwert an und bei 25 Patienten (62,5%) fielen sie ab.

In Tabelle 4.33, in welcher die GPT-Werte von erstem und sechsten Zyklus miteinander verglichen werden, stiegen die Werte bei 11 Patienten (30,6%) an und fielen bei 25 Patienten (69,4%) ab.

Zyklus	MW	Std.abw.	Median	95% KI	[Min,Max]	N
1	14,6	14,9	11	(10,6 ; 18,6)	[2 ; 99]	56
2	11,8	14,3	9	(7,6 ; 15,9)	[1 ; 102]	48
3	11,7	13,2	9	(7,7 ; 15,6)	[1 ; 90]	45
4	10,2	7,5	8	(8,0 ; 12,4)	[1 ; 36]	48
5	10,9	7,6	9	(8,6 ; 13,2)	[2 ; 41]	45
6	10,3	8,7	9	(7,6 ; 13,1)	[1 ; 52]	41

Tab. 4.31: GPT-Verlauf vom 1. bis 6. Zyklus

Vergleich erster und dritter Zyklus:

Wert gefallen	25 Fälle	62,5%
Wert gestiegen	15 Fälle	37,5%

Tab. 4.32: Vergleich der GPT-Werte im ersten und dritten Zyklus

p-Wert des zweiseitigen Binomial-Tests auf gleiche Verteilungen (50/50): **p=0,154** (Gleichverteilung muss angenommen werden)

Vergleich erster und sechster Zyklus:

Wert gefallen	25 Fälle	69,4%
Wert gestiegen	11 Fälle	30,6%

Tab. 4.33: Vergleich der GPT-Werte im ersten und sechsten Zyklus

p-Wert des zweiseitigen Binomial-Tests auf gleiche Verteilungen (50/50): **p=0,029** (keine Gleichverteilung)

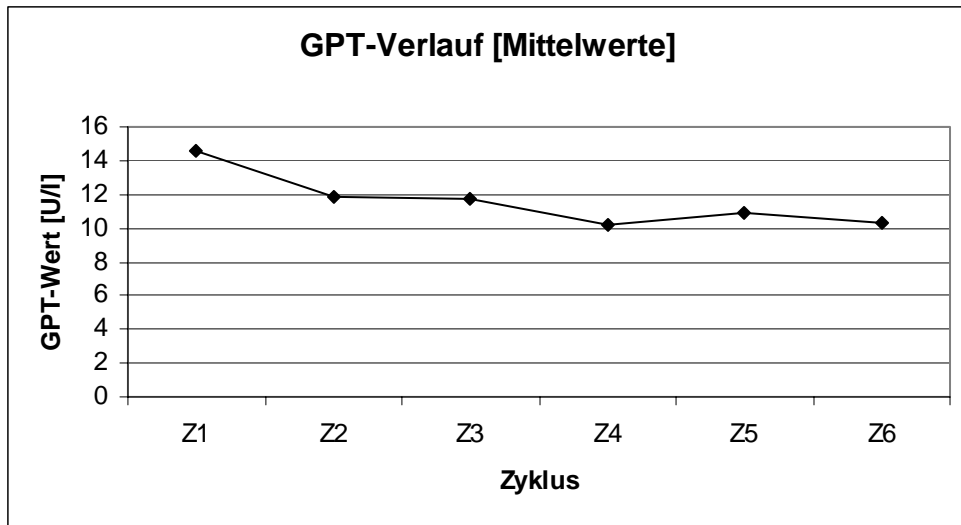


Abb. 4.11: GPT-Verlauf vom 1. bis zum 6. Zyklus

4.12 GOT-Verlauf

Die Mittelwerte der Glutamatoxalacetattransaminasen (GOT) schwankten im Therapieverlauf zwischen 11,8 U/l und 15,1 U/l in den einzelnen Zyklen (s.Tab.4.34). Der GOT-Verlauf ist in Abbildung 4.12 dargestellt.

Tabelle 4.35 zeigt einen Vergleich der GOT-Werte im ersten und dritten Zyklus, dabei stiegen bei 19 Patienten (47,5%) die GOT-Werte zum Vorwert an und bei 21 Patienten (52,5%) fielen sie ab.

In Tabelle 4.36, in welcher die GOT-Werte vom ersten und sechsten Zyklus miteinander verglichen werden, stiegen die Werte bei 15 Patienten (44,1%) an und fielen bei 19 Patienten (55,9%) ab.

Zyklus	MW	Std.abw.	Median	95%-KI	[Min, Max]	N
1	15,1	14,3	11	(11,2 ; 18,9)	[3 ; 81]	56
2	11,8	8,9	8	(9,2 ; 14,5)	[3 ; 45]	47
3	12,2	11,9	9	(8,6 ; 15,8)	[3 ; 77]	45
4	12,3	9,4	9	(9,6 ; 15,1)	[3 ; 49]	48
5	13,8	10,6	8	(10,7 ; 17,0)	[5 ; 51]	46
6	15,0	16,8	9	(9,6 ; 20,4)	[3 ; 86]	39

Tab. 4.34: GOT-Verlauf vom 1. bis 6. Zyklus

Vergleich erster und dritter Zyklus:

Wert gefallen	21 Fälle	52,5%
Wert gestiegen	19 Fälle	47,5%

Tab. 4.35: Vergleich der GOT-Werte im ersten und dritten Zyklus

p-Wert des zweiseitigen Binomial-Tests auf gleiche Verteilungen (50/50): **p=0,875** (Gleichverteilung muss angenommen werden)

Vergleich erster und sechster Zyklus:

Wert gefallen	19 Fälle	55,9%
Wert gestiegen	15 Fälle	44,1%

Tab. 4.36: Vergleich der GOT-Werte im ersten und sechsten Zyklus

p-Wert des zweiseitigen Binomial-Tests auf gleiche Verteilungen (50/50): **p=0,608** (Gleichverteilung muss angenommen werden)

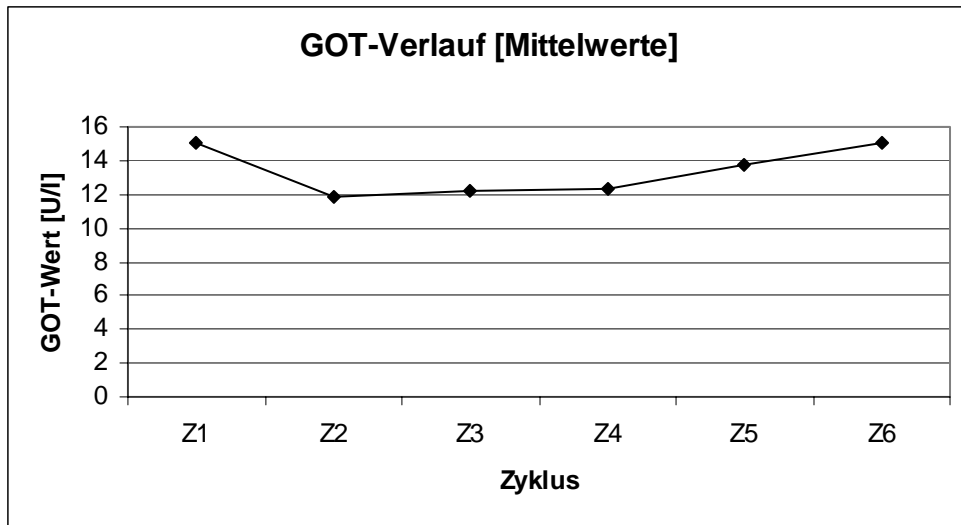


Abb. 4.12: GOT-Verlauf vom 1. bis zum 6. Zyklus

4.13 LDH-Verlauf

Die Mittelwerte der Lactatdehydrogenasen (LDH) schwankten im Therapieverlauf zwischen 209,16 U/l und 343,34 U/l in den einzelnen Zyklen (s.Tab.4.37).

Tabelle 4.38 zeigt einen Vergleich der LDH-Werte im ersten und dritten Zyklus, dabei stiegen bei 22 Patienten (81,5%) die LDH-Werte zum Vorwert an und bei 5 Patienten (18,5%) fielen sie ab.

In Tabelle 4.39, in welcher die LDH-Werte von erstem und sechsten Zyklus miteinander verglichen werden, stiegen die Werte bei 16 Patienten (84,2%) an und fielen bei 3 Patienten (15,8%) ab.

Zyklus	MW	Std.abw.	Median	95%-KI	[Min, Max]	N
1	247,75	296,39	182,0	(157,64 ; 337,87)	[15 ; 1849]	44
2	226,00	114,69	196,0	(185,33 ; 266,67)	[130 ; 795]	33
3	209,16	52,63	191,5	(190,18 ; 228,13)	[140 ; 347]	32
4	216,22	50,96	205,5	(197,85 ; 234,59)	[124 ; 318]	32
5	343,34	628,78	211,5	(99,52 ; 587,15)	[2,4 ; 3470]	28
6	244,00	157,86	210,0	(174,01 ; 313,99)	[140 ; 911]	22

Tab. 4.37: LDH-Verlauf vom 1. bis 6. Zyklus

Vergleich erster und dritter Zyklus:

Wert gefallen	5 Fälle	18,5%
Wert nicht gefallen	22 Fälle	81,5%

Tab. 4.38: Vergleich der LDH-Werte im ersten und dritten Zyklus

p-Wert des zweiseitigen Binomial-Tests auf gleiche Verteilungen (50/50): **p=0,002** (keine Gleichverteilung)

Vergleich erster und sechster Zyklus:

Wert gefallen	3 Fälle	15,8%
Wert nicht gefallen	16 Fälle	84,2%

Tab. 4.39: Vergleich der LDH-Werte im ersten und sechsten Zyklus

p-Wert des zweiseitigen Binomial-Tests auf gleiche Verteilungen (50/50): **p=0,004** (keine Gleichverteilung)

4.14 Prognosefaktoren

Bei einer univariaten Analyse mit der Cox-Regression, bei der die metrischen Parameter wie Alter, initialer Karnovsky-Index, LDH-Wert, Hb-Wert, PSA-Wert und AP-Wert in die Analyse eingingen, wurden bezüglich der Überlebenszeit und der TTP folgende, in Tabelle 4.40 und 4.41 dargestellten Ergebnisse beobachtet:

4.14.1 Prognosefaktoren in Bezug auf die Überlebenszeit

Parameter	Ereignis	zensiert	p-Wert	Koeffizient	„e hoch“ Koeffizient
Alter	47	9	0,888	-0,003	0,997
Initialer Karnovsky-Index	39	0	0,462	-0,007	0,993
Initialer LDH-Wert	39	3	0,311	-0,001	0,999
Initialer Hb-Wert	49	7	0,064	0,132	1,141
Initialer PSA-Wert	51	9	0,863	<0,0005	1,000
Initialer AP-Wert	45	5	0,548	<0,0005	1,000

Tab. 4.40: Prognosefaktoren in Bezug auf die Überlebenszeit

Bezüglich der Überlebenszeit wurden keine signifikanten Ergebnisse beobachtet.

4.14.2 Prognosefaktoren in Bezug auf die TTP

Parameter	Ereignis	zensiert	p-Wert	Koeffizient	„e hoch“ Koeffizient
Alter	43	5	0,618	0,013	1,013
Initialer Karnovsky-Index	38	0	0,699	-0,003	0,997
Initialer LDH-Wert	36	2	0,818	<0,0005	1,000
Initialer Hb-Wert	46	5	0,359	0,092	1,097
Initialer PSA-Wert	48	5	0,895	<0,0005	0,999
Initialer AP-Wert	42	3	0,006	0,002	1,002

Tab. 4.41: Prognosefaktoren in Bezug auf die TTP

Bezüglich der TTP wurden signifikante Ergebnisse beim Parameter „AP“ beobachtet.

Wahrscheinlichkeitstheoretisch bedeutet dieses Ergebnis, dass sich die Hazardrate - unmittelbares Risiko des Versterbens -, mit jeder Steigerung des AP-Wertes um den Faktor 1,002 vergrößert.

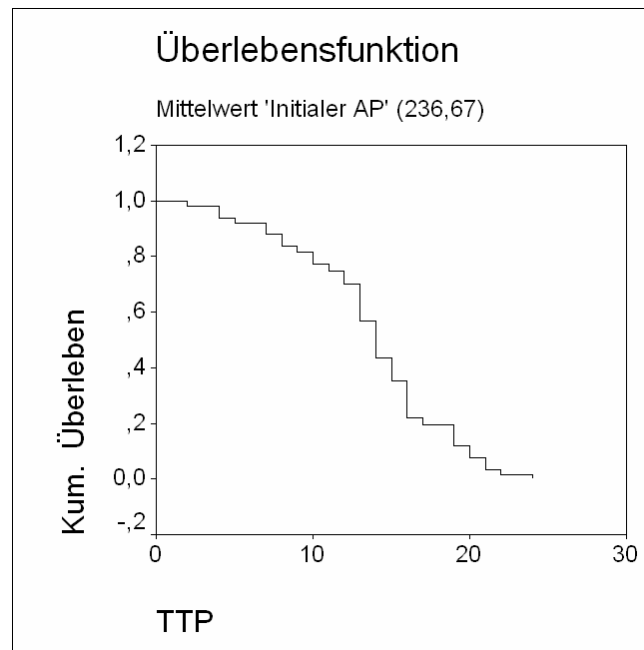


Abb. 4.13: Prognosefaktor „AP“ in Bezug auf die TTP

4.15 Unerwünschte Ereignisse

Im Therapieverlauf traten verschiedene unerwünschte Ereignisse auf, welche in folgender Tabelle, unabhängig von ihrem Toxizitätsgrad dargestellt werden. Beispielhaft wurden die Zyklen 1,3 und 6 ausgewählt. In den ersten beiden Spalten wird jeweils die Anzahl der betroffenen Patienten angegeben, dahinter die jeweiligen Prozentzahlen.

Ereignis	Zyklus 1				Zyklus 3				Zyklus 6			
	Ja	Nein	J%	N%	Ja	Nein	J%	N%	Ja	Nein	J%	N%
Übelkeit/Erbrechen	6	41	12,8	87,2	7	34	17,1	82,9	8	28	22,2	77,8
Pulmonale NW	2	44	4,3	95,7	0	40	-	100,0	2	34	5,6	94,4
Infektion	4	41	8,9	91,1	1	39	2,5	97,5	1	35	2,8	97,2
Diarrhoe	3	43	6,5	93,5	2	38	5,0	95,0	2	34	5,6	94,4
Obstipation	3	43	6,5	93,5	3	37	7,5	92,5	2	34	5,6	94,4
Schmerzen	6	40	13,0	87,0	8	32	20,0	80,0	6	30	16,7	83,3
Mundschleimhaut	4	41	8,9	91,1	4	36	10,0	90,0	7	29	19,4	80,6
Periph. Neurotoxizität	2	43	4,4	95,6	4	36	10,0	90,0	9	27	25,0	75,0
Hämaturie	0	45	-	100,0	0	40	-	100,0	0	36	-	100,0
Fieber	4	41	8,9	91,1	3	37	7,5	92,5	2	34	5,6	94,4
Haut	3	41	6,8	93,2	3	37	7,5	92,5	3	33	8,3	91,7

Tab. 4.42: Unerwünschte Ereignisse im Therapieverlauf

4.15.1 Weitere Nebenwirkungen und Konsequenzen

Als weitere therapieassoziierte Nebenwirkungen ist das **neutropenische Fieber** zu nennen, welches bei 4 Patienten im Studienverlauf auftrat. Insgesamt 9 Patienten klagten während der Therapie über **Geschmacksstörungen**, was einen Randaspekt der peripheren Neurotoxizität darstellt. **Starke Nagelveränderungen**, wie z.B. schnelles Nagelabbrechen, Nagelablösung bzw. mykoseähnliche Veränderungen oder gar fehlendes Nagelwachstum, traten bei 3 Patienten auf. Von **Haut- und Schleimhautveränderungen** im Sinne von trockener Haut, insbesondere trockener Mundschleimhaut, Rhagaden und Nasenschleimhautentzündungen wurde bei 12 Patienten berichtet. Ein Patient litt während der Therapie an stark ausgeprägten **Unterschenkelödemen**, bei einem anderen entwickelte sich nach der 5. Chemotherapieapplikation ein ausgeprägtes **Lymphödem** an beiden Beinen sowie im Genitalbereich. 2 Patienten erhielten aufgrund einer Anämie im Studienverlauf **Erythropoetin**.

Eine **Reduktion** um ein Dosislevel wurde aufgrund verschiedener unerwünschter Ereignisse im Therapieverlauf bei 12 Patienten vorgenommen.

Insgesamt 5 Patienten mussten aufgrund zu vieler therapieassoziierter Nebenwirkungen, deutlicher AZ-Verschlechterung, Zunahme von Knochenmetastasen oder allgemein rascher Krankheitsprogredienz die **Studientherapie vorzeitig beenden**.

Ein Patient erlitt 6 Tage nach Applikation des ersten Zyklus der Kombinationschemotherapie einen **Herzinfarkt** und wurde von der weiteren Studienteilnahme ausgeschlossen. Bei zwei weiteren Patienten wurde im Therapieverlauf ein Anstieg der Enzyme CK und CKMB beobachtet, klinische und EKG-typische Zeichen für ein frisches ischämisches Ereignis zeigten sich in beiden Fällen nicht. Ein weiterer Patient klagte nach der 5. Chemotherapieapplikation über Rhythmusstörungen, gleichwohl konnten in EKG-Kontrollen keine entsprechenden Veränderungen nachgewiesen werden.

In Bezug auf die Überlebenszeit waren 62 Patienten auswertbar, davon **verstarben im Studienverlauf und Nachsorgezeitraum** bis Mai 2006 insgesamt 53 Patienten.

4.16 Lebensqualität

4.16.1 Mittelwerte und Standardabweichungen der Scores in den Zyklen 1, 3 und 6

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Auswertung des EORTC QLQ-C30 Fragebogens zur allgemeinen Lebensqualität. Im Teilaspekt „Funktioneller Status“ ergab sich zwischen dem 3. und 6. Zyklus eine signifikante Verschlechterung. Ansonsten waren die Veränderungen im Beobachtungszeitraum nicht signifikant.

Skala	1. Zyklus	N	3. Zyklus	N	6. Zyklus	N	p-Wert
Funktionsskalen							
Globale Lebensqualität	46,92 ± 18,54	46	57,93 ± 18,44	41	53,13 ± 19,02	32	0,079
Funktioneller Status	68,70 ± 22,35	46	74,31 ± 20,58	41	65,52 ± 24,14	32	0,008*
Arbeitsfähigkeit	58,33 ± 30,78	46	62,20 ± 27,39	41	54,69 ± 28,47	32	0,073
Emotionaler Status	65,52 ± 21,08	46	73,37 ± 20,43	41	66,93 ± 23,33	32	0,163
Kognitiver Status	81,52 ± 19,00	46	82,11 ± 18,78	41	80,21 ± 18,18	32	0,551
Soziale Interaktion	68,12 ± 25,54	46	76,42 ± 19,71	41	69,27 ± 23,99	32	0,241
Symptomskalen							
Müdigkeit	60,39 ± 22,43	46	60,16 ± 24,59	41	59,20 ± 20,14	32	0,895
Übelkeit/Erbrechen	93,12 ± 15,55	46	91,06 ± 15,85	41	85,94 ± 23,61	32	0,465
Schmerzen	73,19 ± 27,99	46	78,86 ± 23,87	41	73,44 ± 31,07	32	0,205
Kurzatmigkeit	80,30 ± 23,09	44	75,61 ± 27,91	41	70,83 ± 30,23	32	0,171
Schlafstörung	73,91 ± 28,03	46	69,92 ± 28,68	41	70,83 ± 29,02	32	0,856
Appetitmangel	76,81 ± 31,32	46	79,67 ± 31,52	41	81,25 ± 28,00	32	0,934
Verstopfung	86,96 ± 25,80	46	83,74 ± 29,93	41	80,21 ± 30,36	32	0,710
Durchfall	90,37 ± 19,62	45	95,12 ± 11,93	41	89,58 ± 19,74	32	0,368
Finanzielle Belastung	83,33 ± 23,04	46	94,31 ± 14,72	41	85,42 ± 22,30	32	0,228

Tab. 4.43: Mittelwerte und Standardabweichungen der Scores in den Zyklen 1, 3 und 6

* Signifikante Unterschiede zwischen Zyklus 3 und 6

4.16.2 Auswertung der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30

Zur Berechnung der Funktionsskalen wurden die Skalen von 1 bis 4, bzw. von 1 bis 7, für die subjektive Selbsteinschätzung der Lebensqualität linear transformiert, sodass jeweils zwischen 0 und 100 Punkte erreicht werden konnten und somit eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse möglich war.

Niedrigere Werte in den Funktionsskalen sind als stärkere Einschränkung der Lebensqualität zu deuten.

Die „Gesamt-Lebensqualität“ der behandelten Patienten verbesserte sich zunächst im Verlauf der Therapie bis zum 3. Zyklus um 11 Punkte. Nach dem 6. Chemotherapiezyklus war ein Rückgang des Punktescores zu verzeichnen, allerdings auf Werte oberhalb des Ausgangsniveaus.

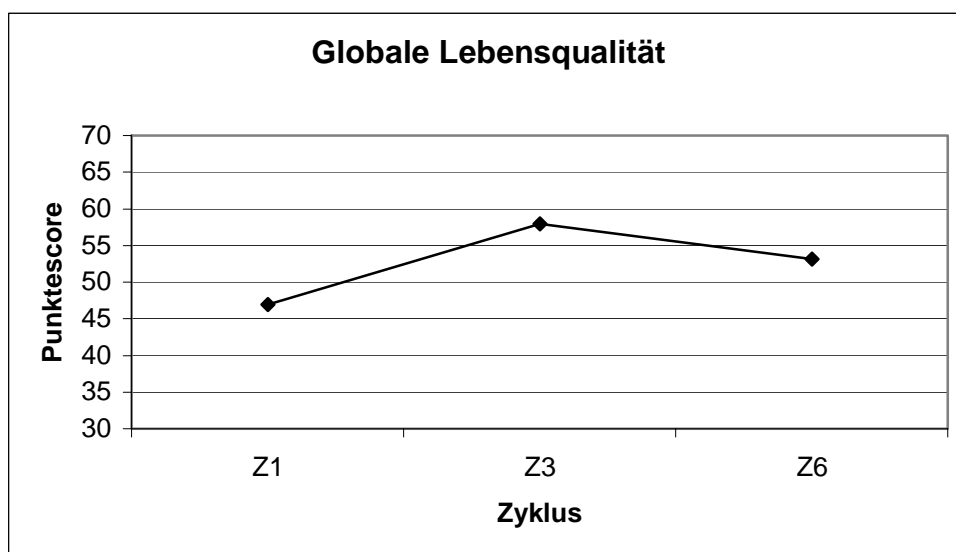


Abb. 4.14: „Globale Lebensqualität“
(Score von 0 bis 100, höhere Werte entsprechen einer besseren Lebensqualität)

Der „funktionelle Status“ verbessert sich vorübergehend unter der Chemotherapie und ist nach dem 6. Zyklus ca. 3 Punktescores unterhalb der Baseline zu finden. Vom 3. zum 6. Zyklus ist ein statistisch signifikanter Abfall zu verzeichnen ($p=0,008$).

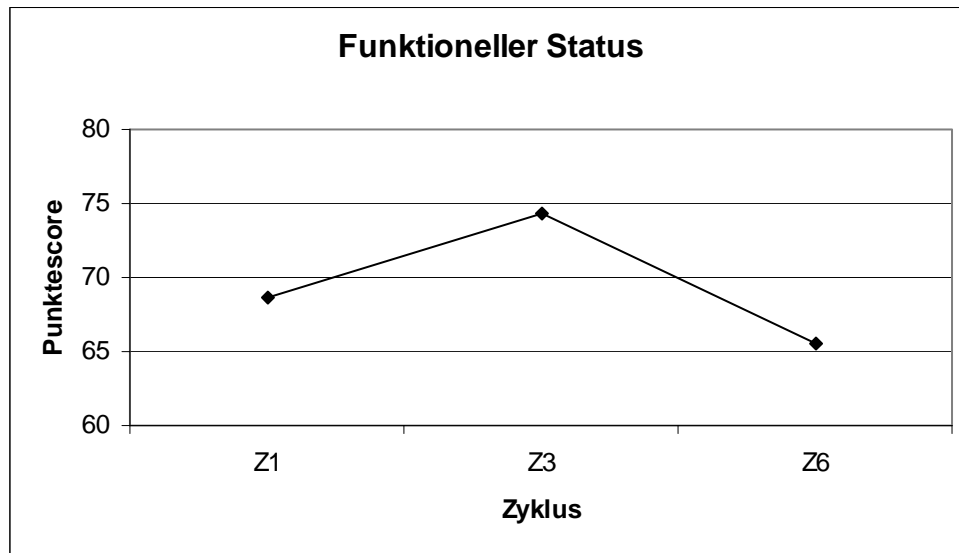


Abb. 4.15: „Funktioneller Status“
(Score von 0 bis 100, höhere Werte entsprechen einem besseren funktionellem Status)

„Berufliche“ wie „alltägliche Arbeitsfähigkeit“ verbesserten sich vorübergehend. Gegen Ende der Therapie zeigt sich ein Abfall des Punktescores auf Werte unterhalb des Ausgangsniveaus.

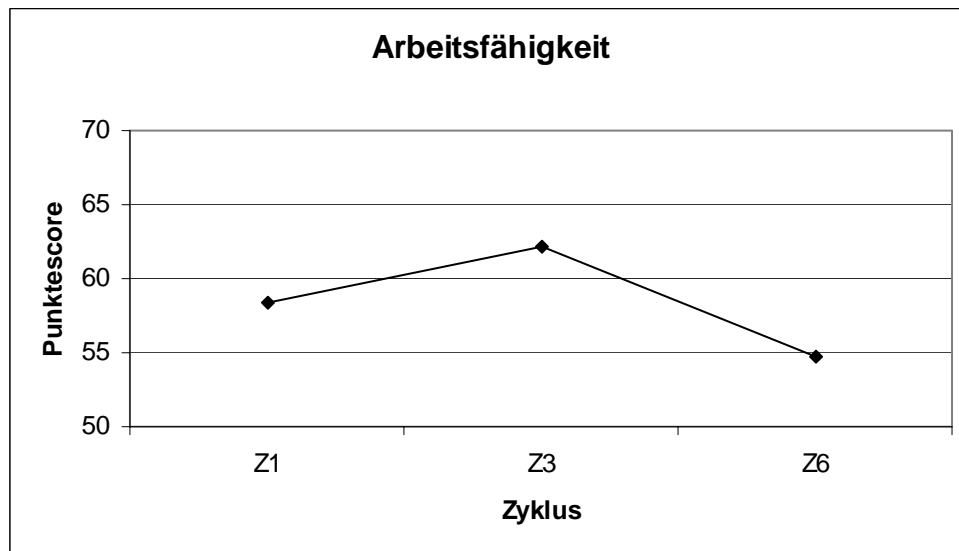


Abb. 4.16: „Arbeitsfähigkeit“
(Score von 0 bis 100, höhere Werte entsprechen einer besseren Arbeitsfähigkeit.)

Das „emotionale Befinden“ besserte sich zunächst im Verlauf der Therapie und zeigte nach dem 6. Chemotherapiezyklus wieder schlechtere Werte nur knapp oberhalb des Ausgangsniveaus.

Ähnlich verhalten sich die Punktescores im Teilbereich „soziale Interaktion“.

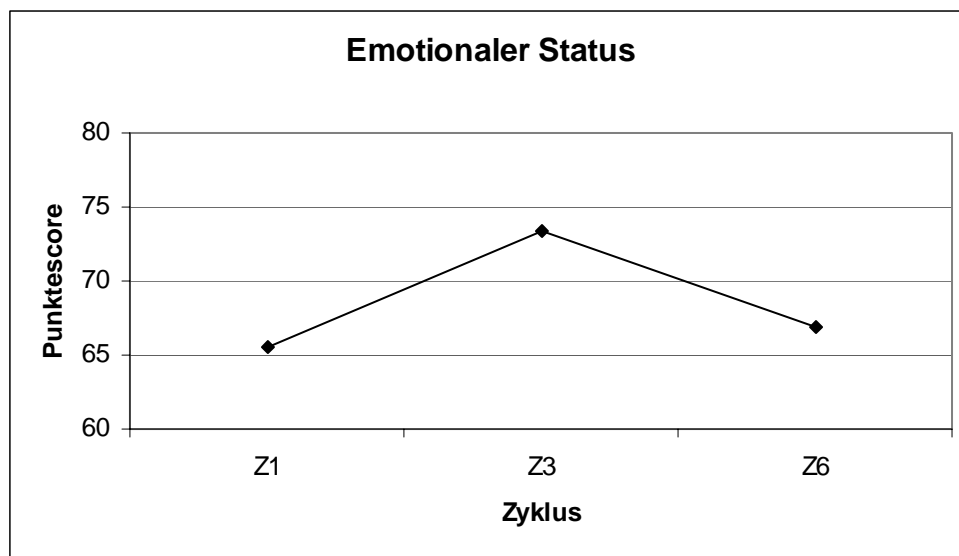


Abb. 4.17: „Emotionaler Status“
(Score von 0 bis 100, höhere Werte entsprechen einem besseren emotionalen Status)

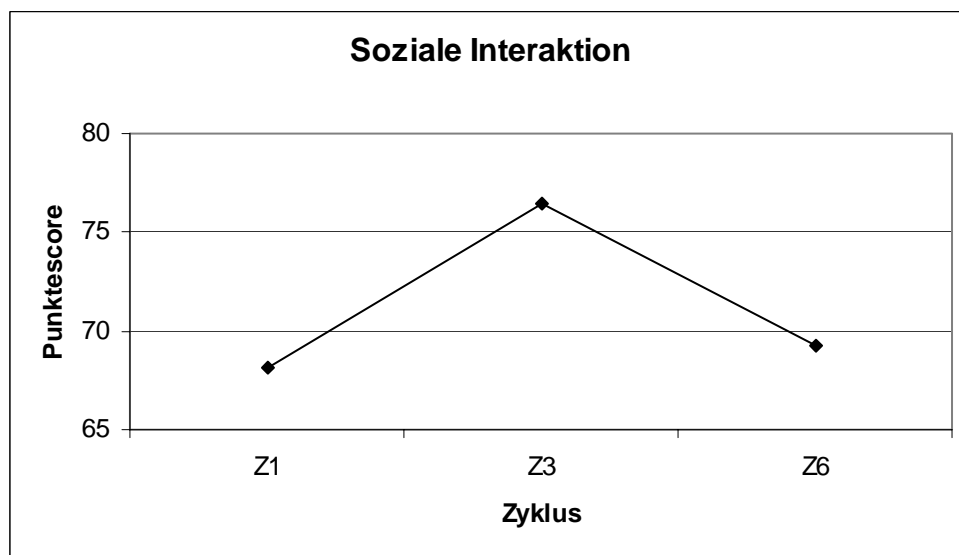


Abb. 4.18: „Soziale Interaktion“
(Score von 0 bis 100, höhere Werte entsprechen einer besseren sozialen Interaktion)

Die „kognitive Dimension“, d.h. die Fähigkeit Dinge wahrzunehmen, wie z.B. beim Zeitung lesen oder Fernsehen oder sich an Dinge bzw. Ereignisse zu erinnern, änderte sich kaum während der Therapie. Nach dem 6. Zyklus zeigte sich ein Rückgang um einen Punktescore unterhalb der Baseline.

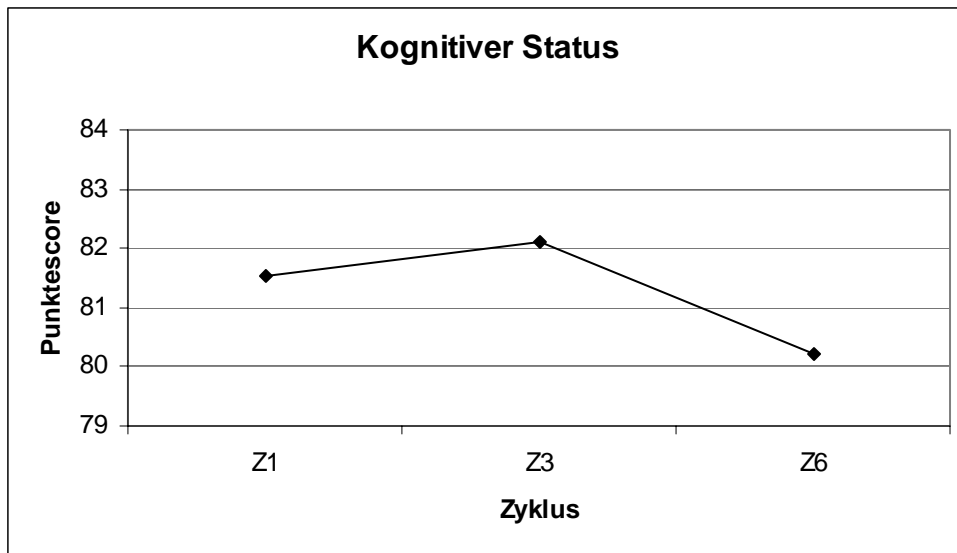


Abb. 4.19: „Kognitiver Status“
(Score von 0 bis 100, höhere Werte entsprechen einem besseren kognitivem Status)

4.16.3 Auswertung der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30

Bei den verschiedenen Dimensionen der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 bedeuten hohe Werte eine starke Symptomausprägung.

Hinsichtlich der Symptomausprägung „Müdigkeit“ zeigten sich im Therapieverlauf keine wesentlichen Veränderungen. Sie blieb mit Werten um 60 Punkte nahezu konstant.

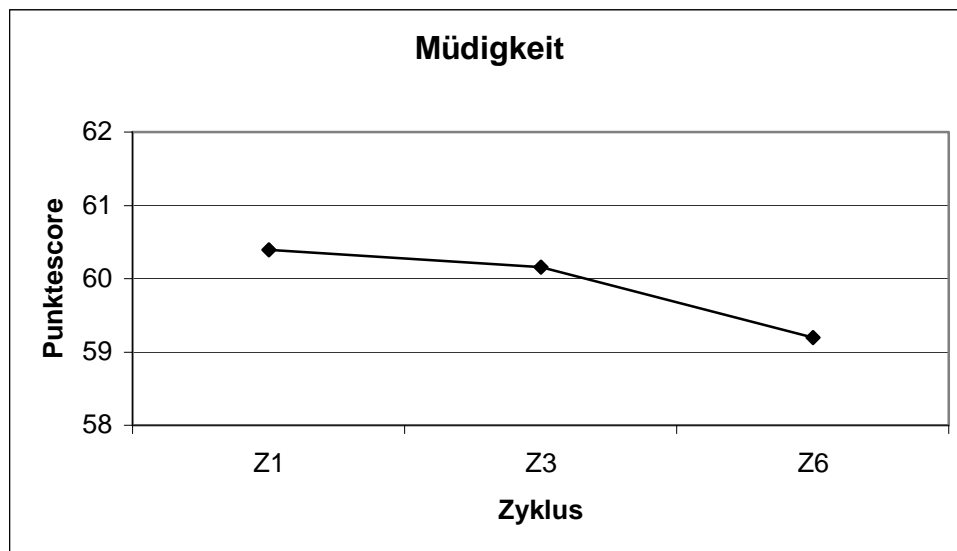


Abb. 4.20: „Müdigkeit“
(Score von 0 bis 100, höhere Werte entsprechen einer stärkeren Müdigkeit).

Die Dimensionen „Übelkeit und Erbrechen“ sowie „Kurzatmigkeit“ nahmen im Verlauf der Therapie zwar nicht signifikant, aber dennoch konstant ab.

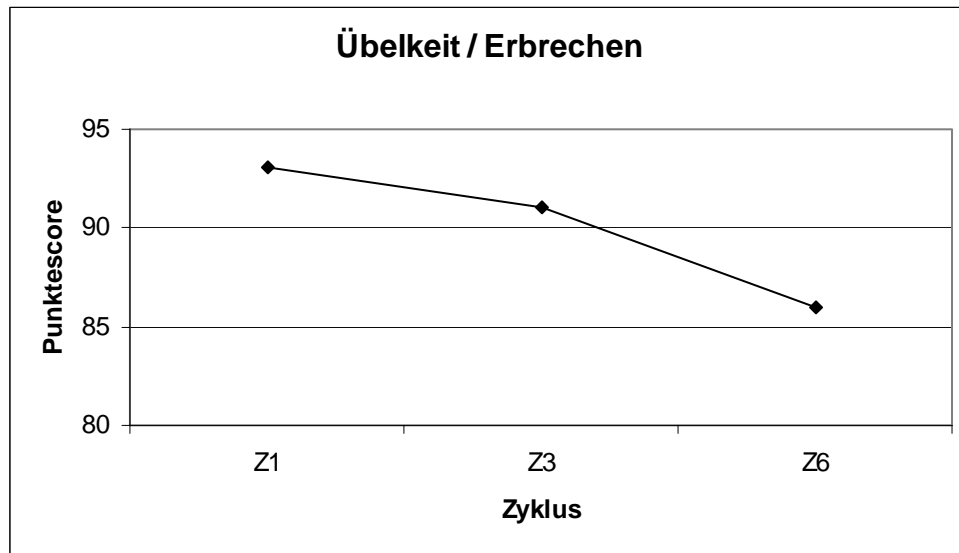


Abb. 4.21: „Übelkeit/Erbrechen“
(Score von 0 bis 100, höhere Werte entsprechen einer stärkeren Übelkeit und mehr Erbrechen)

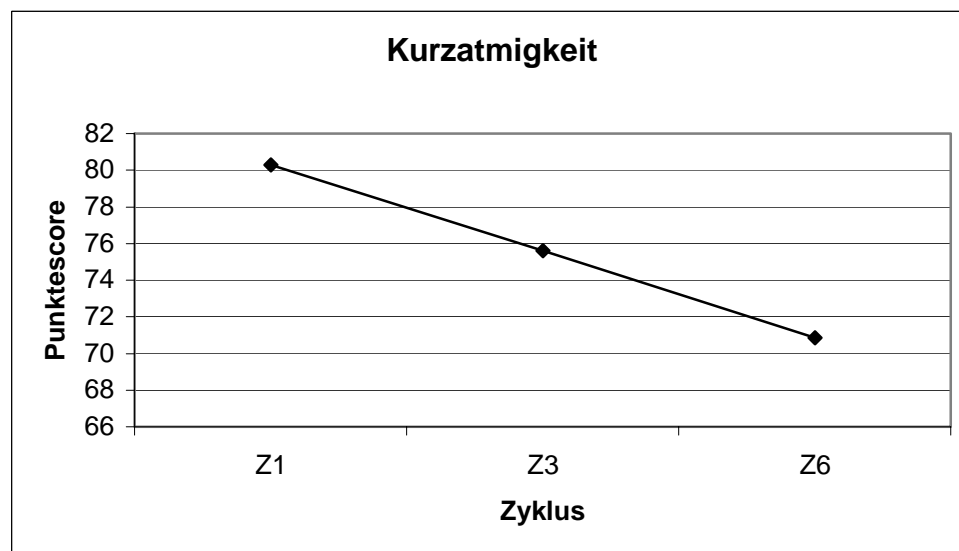


Abb. 4.22: „Kurzatmigkeit“
(Score von 0 bis 100, höhere Werte entsprechen einer stärker ausgeprägten Kurzatmigkeit)

„Schlafstörungen“ nahmen zunächst ab, um dann wieder minimal anzusteigen. Der Punktescore bleibt allerdings unter dem Ausgangswert.

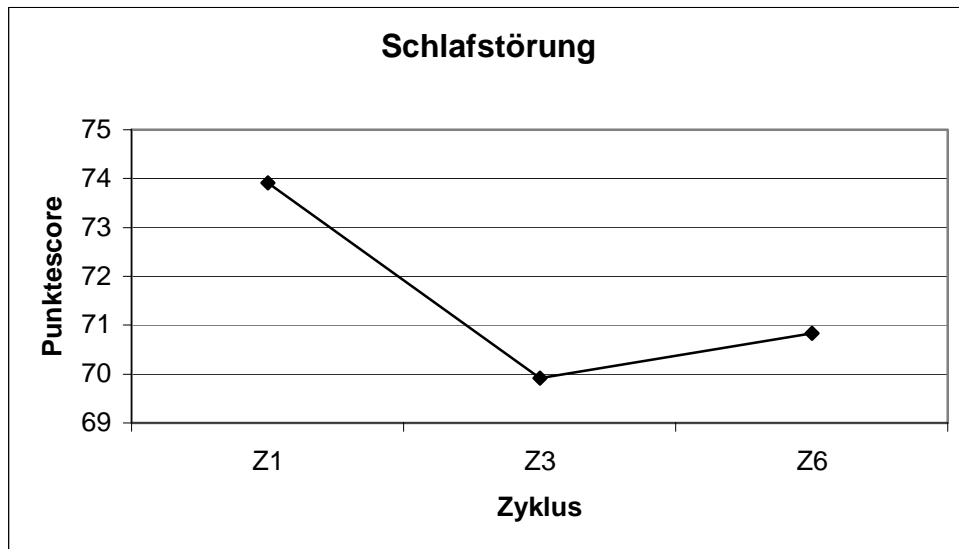


Abb. 4.23: „Schlafstörung“
(Score von 0 bis 100, höhere Werte entsprechen einer stärker ausgeprägten Schlafstörung)

Die Symptomausprägung „Appetitmangel“ nimmt kontinuierlich im Therapieverlauf zu.

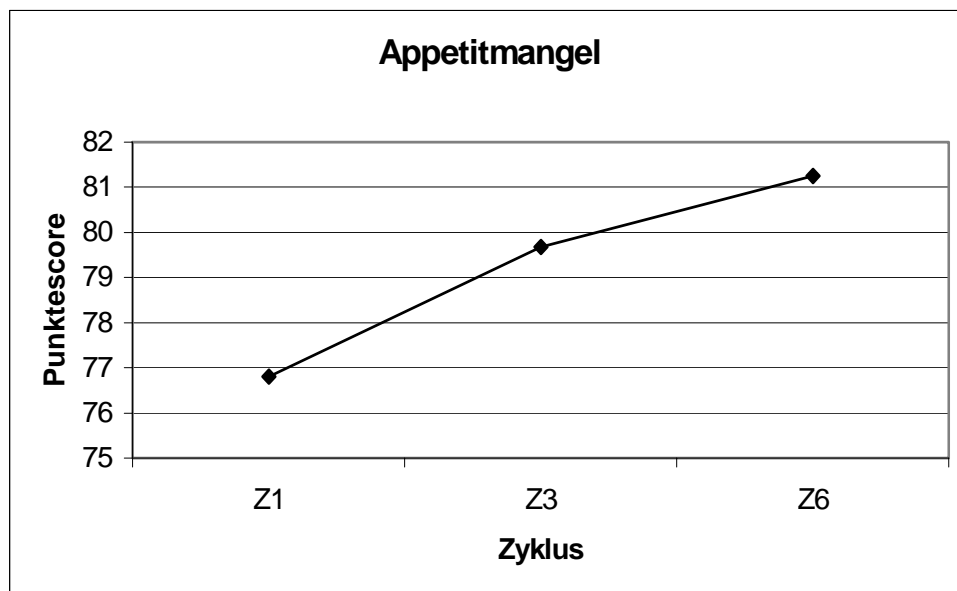


Abb. 4.24: „Appetitmangel“
(Score von 0 bis 100, höhere Werte entsprechen einem stärker ausgeprägten Appetitmangel)

Während das Symptom „Durchfall“ im 3. Zyklus zunächst eine stärkere Ausprägung zeigte, um dann im Verlauf der Therapie auf Werte unterhalb der Baseline abzusinken, nahm die „Verstopfung“ stetig ab.

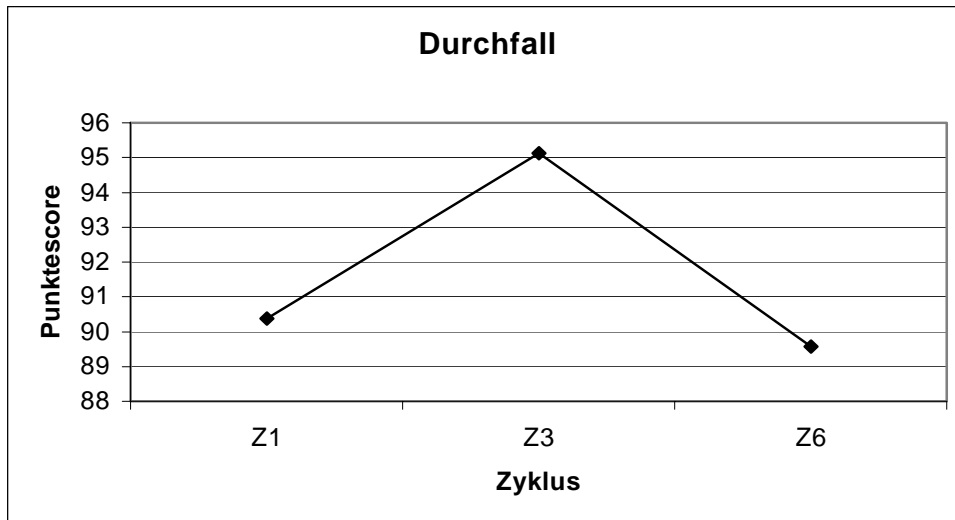


Abb. 4.25: „Durchfall“
(Score von 0 bis 100, höhere Werte entsprechen einem stärker ausgeprägten Durchfall)

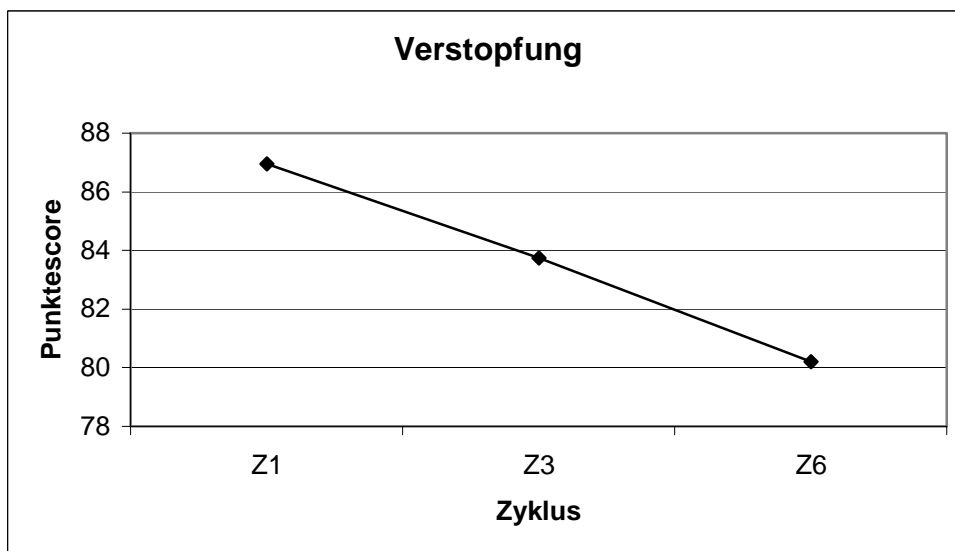


Abb. 4.26: „Verstopfung“
(Score von 0 bis 100, höhere Werte entsprechen einer stärker ausgeprägten Verstopfung)

Die „Schmerzausprägung“ nahm unter Therapie zunächst zu, zum 6. Zyklus wurden wieder Ausgangswerte erreicht.

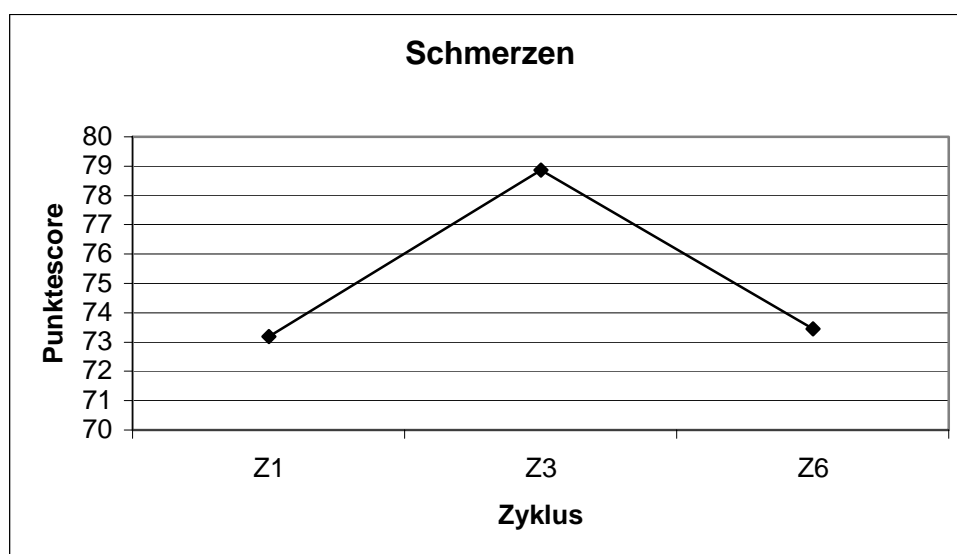


Abb. 4.27: „Schmerzen“
(Score von 0 bis 100, höhere Werte entsprechen stärkeren Schmerzen)

Die „finanzielle Belastung“ spielt insbesondere zu Therapiebeginn eine Rolle, zum 6.Zyklus wurden annähernd wieder Ausgangswerte erreicht.

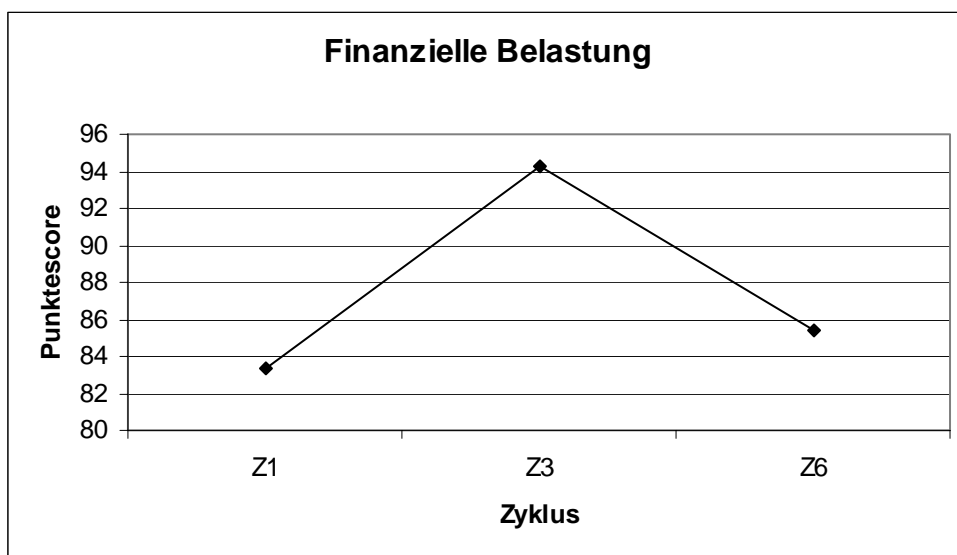


Abb. 4.28: „Finanzielle Belastung“
(Score von 0 bis 100, höhere Werte entsprechen stärkerer Belastung)

5 Diskussion

5.1 Überlebenszeitverlängerung und Zeit bis zur Tumorprogression beim HRPcCa

In der vorliegenden randomisierten Phase-II-Studie konnten wir zeigen, dass mit der Chemotherapiekombination von Mitoxantron und Docetaxel bei der Behandlung des hormonrefraktären metastasierten PCa eine mittlere Überlebenszeit von 25,7 Monaten erreicht wird. Mit diesem Ergebnis haben wir unser primäres Therapieziel deutlich übertroffen. Ausgehend von einem mittlerem Überleben in diesem Erkrankungsstadium von 12 Monaten wollten wir mit unserer Studie die mittlere Überlebenszeit um mindestens 3 Monate auf 15 Monate verlängern.

Verglichen mit den Ergebnissen aus zwei aktuellen Phase-III-Studien, in denen ebenfalls Docetaxel beim hormonrefraktären metastasierten PCa appliziert wurde, konnte eine deutlich verlängerte mittlere Überlebenszeit erzielt werden:

In der SWOG 9916 Studie, in der die Docetaxel-Estramustin Kombinationstherapie der Mitoxantron-Prednison Therapie gegenübergestellt wurde, zeigten Petrylak und Mitarbeiter im Docetaxel-Estramustinbehandlungsarm eine mittlere Überlebenszeit von 17,5 Monaten versus 15,6 Monaten im Kontrollarm mit Mitoxantron und Prednison ⁽⁶³⁾. Mögliche Gründe für die deutlich höhere mittlere Überlebenszeit von 25,7 Monaten durch die Kombination von Docetaxel und Mitoxantron in unserer Studie und damit ein um 8,2 Monate verlängertes Gesamtüberleben gegenüber der Docetaxel-Estramustinbehandlung könnten darin liegen, dass unterschiedliche Einschlusskriterien verwendet wurden. In unsere Studie wurden ausschließlich Patienten rekrutiert, welche bezüglich der Tumorprogression asymptomatisch waren. Bei dieser Patientencharakteristik muss nach Heidenreich et. al. von vorn herein von einer längeren mittleren Überlebenszeit ausgegangen werden als bei Patienten mit symptomatischem Tumorprogress ⁽³¹⁾. In die SWOG 9916 Studie wurden sowohl asymptomatische als auch symptomatische Patienten aufgenommen, unter ihnen allerdings nur 20% mit symptomatischen Metastasen. Weiterhin scheint die Wirkung des Estramustins nicht von klinischer Relevanz zu sein. Darüber hinaus muss bedacht

werden, dass in dieser Phase-III-Studie mit 770 Patienten eine viel größere Studienpopulation bestand. Bei entsprechend höheren Fallzahlen sind mehr signifikante Ergebnisse und somit eine größere Aussagegenauigkeit zu erwarten.

In der TAX 327 Studie zeigten Tannock und Mitarbeiter bei der dreiwöchentlichen Applikation von Docetaxel eine mittlere Überlebenszeit von 18,9 Monaten und bei der wöchentlichen Applikation eine mittlere Überlebenszeit von 17,4 Monaten. Diese Ergebnisse verglichen sie mit der Mitoxantrongruppe, in der eine mittlere Überlebenszeit von 16,5 Monaten erreicht wurde⁽⁸⁹⁾.

Auch hier zeigt sich im Vergleich, dass die mittlere Überlebenszeit von 25,7 Monaten in unserer Studie die dreiwöchentliche Docetaxel-Applikation um 6,8 Monate und die wöchentliche Gabe um 8,3 Monate übertrifft.

Gründe für diese Differenz könnten darin liegen, dass in der Studie von Tannock et. al. auch Patienten in schlechterem Allgemeinzustand, nämlich schon mit einem Karnofsky-Index von 60 Prozent aufgenommen wurden. Dieser Index korreliert als wichtiger Prognostikator mit der Überlebenszeit. Weiterhin wurden in diese Studie hauptsächlich symptomatische Patienten mit tumorassoziierten Schmerzen aufgenommen.

In zwei weiteren bekannten Studien zum HRPcA wurde die Chemotherapie mit Mitoxantron plus Prednison oder Prednison allein durchgeführt.

Tannock und Mitarbeiter untersuchten 161 Patienten mit HRPcA und tumorassoziierten Schmerzen. Primärer Endpunkt der Studie waren palliative Ziele. Ein Überlebensvorteil zeigte die Chemotherapiebehandlung mit 10,8 gegenüber 11,3 Monaten nicht⁽⁹⁰⁾.

Auch in der Studie von Kanthoff und Mitarbeitern konnte mit der Kombinationstherapie kein verlängertes Überleben erzielt werden (12,3 Monate versus 12,6 Monaten)⁽⁴¹⁾.

Gegenüber der alleinigen Mitoxantrongabe in den oben aufgeführten Studien zeigt unsere Kombinationschemotherapie eine nahezu doppelt so lange mittlere Überlebenszeit, was sowohl an der Wirkung von Docetaxel als auch am asymptomatischen Patientengut liegen könnte.

Weiterhin konnten wir in unserer Arbeit ebenso wie Kanthoff et al.⁽⁴¹⁾ zeigen, dass die Art der Vorbehandlung - Prostatektomie, Strahlentherapie oder beides -, keinen Einfluss

auf die Überlebenszeitverlängerung sowie die Zeit bis zur Tumorprogression hat. In der Kaplan-Meier-Analyse konnte kein signifikanter Gruppenunterschied gemacht werden. Somit kann man die Behandlung mit Docetaxel, unabhängig vom vorherigen Therapieregime, empfehlen.

Die mittlere Zeit bis zur Tumorprogression (TTP), definiert als die Zeitspanne zwischen Therapiebeginn und Fortschreiten der Tumorerkrankung, gemessen am PSA-Wiederaufstieg, beträgt bei Kombination von Docetaxel und Mitoxantron in der vorliegenden Arbeit 14 Monate.

Berry und Mitarbeiter erreichten in ihrer Arbeit zum asymptomatischen HRPCa eine ähnlich hohe mittlere TTP mit 13,5 Monaten im Chemotherapiearm, allerdings erst nachdem sie die Unterteilung in PSA-Responder und Nicht-Responder vorgenommen hatten. Bei den Patienten ohne PSA-Ansprechen konnte nur eine mittlere TTP von 6,9 Monaten nachgewiesen werden⁽⁸⁾. Ein entsprechend signifikanter Unterschied zwischen Respondern und Nicht-Respondern zeigte sich mit 15 versus 14 Monaten in der vorliegenden Arbeit nicht, was an der vergleichsweise sehr niedrigen PSA-Ansprechrates liegen dürfte.

Verglichen mit der SWOG 9916 sowie der TAX 327 Studie erreichten wir eine deutlich verlängerte progressionsfreie Überlebenszeit:

In der SWOG 9916 Studie zeigten Petrylak et al. eine mittlere Zeit bis zur Tumorprogression von 6,3 Monaten im Docetaxel-Estramustinbehandlungsarm. Ein ähnliches Ergebnis wurde in der TAX 327 Studie mit 7,7 Monaten bei der dreiwöchentlichen Docetaxelgabe erreicht. Die Differenzen zu unserer Studie (7,7 Monate und 6,3 Monate) liegen vorrangig, ebenso wie die längere mittlere Überlebenszeit, in den unterschiedlichen Einschlusskriterien begründet.

Der relativ geringe Überlebensvorteil sowie die kurzen progressionsfreien Intervalle in beiden aktuellen Phase-III-Studien stellen einen Nachteil des Docetaxelregimes dar. Zudem muss das Rezidivmuster nach Docetaxel-basierter Chemotherapie bedacht werden. Eine entsprechend hohe und rezidivfreie Ansprechrates kann zwar an Weichteilmetastasen erreicht werden, an Knochenmetastasen führen die Taxane allerdings nur zu vorübergehenden Remissionen, so dass eine Kombination mit knochenaktiven Substanzen (Antrazykline, Radionuklide) empfehlenswert ist. Diese

Tatsache verdeutlicht die unterschiedliche Biologie von Knochen- und Weichteilmetastasen, die in Therapieansätzen berücksichtigt werden sollte.

Auf Grundlage der erfreulichen Daten in unserer Studie zur mittleren Überlebenszeit sowie der Zeit bis zur Tumorprogression sollte weiterhin diskutiert werden, ob die Docetaxel-basierte Therapie bereits frühzeitig, also noch im asymptomatischen Stadium beim HRPcCa eingesetzt werden soll.

In diesem Zusammenhang sind die Studien von Smith et al. und Berry et al. von Bedeutung.

Smith analysierte in seiner Studie den natürlichen Krankheitsverlauf von 201 Patienten mit asymptomatischen und metastasenfreien PSA-Progress beim HRPcCa. Nach einem Beobachtungszeitraum von 2 Jahren konnte bei lediglich 33% der Patienten Knochenmetastasen nachgewiesen werden. Das mittlere Knochenmetastasen-freie Intervall betrug 30 Monate⁽⁸⁶⁾.

Berry und Mitarbeiter zeigten in einer weiteren prospektiv randomisierten klinischen Phase-III-Studie die therapeutische Effektivität von Mitoxantron und Prednison gegenüber der alleinigen Prednisongabe bei 120 Patienten mit asymptomatischen, aber progredienten HRPcCa. Es konnte zwar ein signifikanter Vorteil der Chemotherapie bezüglich der PSA-Ansprechrates (48% versus 27%) sowie der mittleren Ansprechdauer (8,1 Monate versus 4,1 Monate) gezeigt werden, ein signifikanter Überlebensvorteil (23 Monate versus 19 Monate) durch den frühen Einsatz der Chemotherapie zeigte sich allerdings nicht⁽⁸⁾.

Diese beiden Studien demonstrieren bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten in diesem frühen Erkrankungsstadium einen indolenten Krankheitsverlauf, der keiner übereilten Therapieentscheidung bedarf.

Unsere Studie hingegen verleitet aufgrund der positiven Ergebnisse zur Überlebenszeitverlängerung und TTP eher dazu, voreilig zu systemischen Therapieoptionen beim asymptomatischen Tumorprogress zu raten. Hiermit sollte man allerdings zurückhaltend sein, da in der vorliegenden Studie keine ebenfalls asymptomatische Vergleichsgruppe, wie z.B. bei Berry et al., existiert. Vergleicht man unsere Lebenszeitverlängerung mit der unter Mitoxantron-Prednisontherapie bei

Patienten mit ebenfalls asymptomatischen Progress (25,7 Monate gegenüber 23 Monate), so fällt die Differenz deutlich geringer aus.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass auf Grundlage der aktuellen Studienergebnisse die Indikation zur systemischen Therapie eher zurückhaltend gestellt und eine Entscheidung von individuellen Faktoren und entsprechenden Selektionskriterien abhängig gemacht werden sollte. Voraussetzung für die weitere Verbesserung des Überlebens ist die Entwicklung effektiver Kombinationstherapien. Zur Untermauerung unserer Ergebnisse sollte eine Phase-III-Studie, in welcher die Kombination der beiden Chemotherapeutika Docetaxel und Mitoxantron in gleicher Dosierung ebenfalls an asymptomatischen Patienten verabreicht wird, mit einer Vergleichsgruppe durchgeführt werden.

5.2 PSA-Verlauf unter systemischer Therapie

Verschiedene Untersuchungsergebnisse zeigen, dass der Höhe des PSA-Serumspiegels zu Therapiebeginn keine prognostische Bedeutung zukommt, dass allerdings ein PSA-Abfall von über 50% nach Einleitung einer Chemotherapie mit einem signifikanten Überlebensvorteil einhergehen soll.

Wir haben in unserer Arbeit ebenso gezeigt, dass zwischen initialem PSA-Wert und Verlängerung der mittleren Überlebenszeit kein statistischer Zusammenhang besteht. Eine tendenziell negative Korrelation - je höher der initiale PSA-Wert, desto geringer die Lebenszeitverlängerung – konnte allerdings beobachtet werden.

Auch Smaletz und Mitarbeiter haben bei der Erstellung eines Nomogramms bezüglich der Überlebenszeitvorhersage bei HRPCa-Patienten festgestellt, dass der prätherapeutische PSA-Wert nicht signifikant mit der Überlebenszeit korreliert und somit nur eingeschränkt als Prognostikator verwendet werden sollte⁽⁸²⁾. Als mögliche Ursache hierfür weisen sie auf einen Artikel von Fortier und Mitarbeitern hin, in welchem die protektive Wirkung des prostataspezifischen Antigens mit der Proteaseaktivität und dem damit verbundenen antiangiogenen Effekt erklärt wird⁽²²⁾.

Andererseits muss bedacht werden, dass sich PSA-Anstiege nicht unabhängig ereignen. So ist z.B. eine höhere Metastasenlast mit einem höheren PSA-Wert assoziiert, was in den meisten Fällen mit einem Abfall des Karnovsky Performance Status und des

Hämoglobinwertes sowie mit einem Anstieg des LDH-Wertes einhergeht. Diese Veränderungen wirken sich in aller Regel nachteilig auf Überleben und Tumorprogress aus^(6,90).

In unserer Studie konnte allerdings ein Zusammenhang zwischen prätherapeutischem PSA-Wert und der Zeit bis zur Tumorprogression aufgezeigt werden. Hier konnten wir eine statistisch signifikante negative Korrelation nachweisen: Je höher der initiale PSA-Wert war, desto schneller kam es zum Fortschreiten der Erkrankung. Geht man also davon aus, dass ein hoher PSA-Wert mit einer entsprechend größeren Tumorlast assoziiert ist, lässt sich dieses Ergebnis einfach nachvollziehen.

Smith und Mitarbeiter haben in ihrer Arbeit eindrucksvoll demonstriert, dass ein über 8 Wochen anhaltender über 50%iger PSA-Abfall das mittlere Überleben gegenüber Nicht-Respondern um 53 Wochen verlängert (91 Wochen versus 38 Wochen)⁽⁸⁵⁾.

Demgegenüber zeigen in vitro Untersuchungen der Arbeitsgruppe von Small et al., dass ein PSA-Abfall nicht zwingend mit einer Tumorregression einhergehen muss.⁽⁸³⁾ Auch klinische Studien bestätigen dieses Ergebnis. So wiesen Roessner⁽⁶⁹⁾ und Mitarbeiter nach Analyse der TAX 327 Studie darauf hin, dass durch die wöchentliche Docetaxelapplikation zwar die höchste PSA-Ansprechrage erreicht wurde, gegenüber der 3-wöchentlichen Gabe jedoch ein geringeres mittleres Überleben erzielt wird.

Der vorteilhafte Therapieeffekt bezüglich des Gesamtüberlebens lässt sich in der TAX 327 Studie somit nur in Teilen durch den > 50%igen PSA-Abfall erklären. Aus diesem Grund sollte die PSA-Ansprechrage den harten Parameter „Überleben“ als primären Endpunkt in Studien zum HRPc nicht ersetzen. Neben einem tatsächlichen Therapieerfolg könnte der PSA-Abfall auch eine günstigere Tumorbiologie widerspiegeln.

Nach weiterer Subgruppenanalyse der TAX 327 Studie zeigten Armstrong und Mitarbeiter auf, dass ein über 30-prozentiger PSA-Wert Abfall, innerhalb eines Zeitraumes von drei Monaten nach Therapiebeginn, unabhängig vom Therapiearm der beste Parameter als Vorhersagewert für das Gesamtüberleben ist. Allerdings trifft dies nur für zwei Drittel der Patienten zu, weswegen ein zu frühes Einstellen der Chemotherapie bei PSA-Nonrespondern einer großen Anzahl von Patienten das Erreichen eines Überlebensvorteils verbaut. So warnen Armstrong und Mitarbeiter vor

einer voreiligen Therapiemodifikation bei einer beliebig angenommenen PSA-Wert Schwelle. Diese Schwelle kann man derzeit jedoch nicht identifizieren ⁽³⁾.

Aufgrund der aktuellen Datenlage sollte man den PSA-Wert Abfall also nicht als Kriterium nehmen, um eine Therapie mit Docetaxel abubrechen. Die Ergebnisse zum 30-prozentigen PSA-Abfall stellen retrospektive Auswertungen dar, die erst noch prospektiv validiert werden müssen, bevor dieser Schwellenwert überhaupt benutzt werden kann. Falls sich in einer prospektiven Studie der Zusammenhang zwischen PSA-Abfall und Überleben zeigen würde, könnte in zukünftigen Studien der PSA-Abfall das Gesamtüberleben als Endpunkt ersetzen. Bis dahin bleibt das Gesamtüberleben der einzig wahre Endpunkt für Studien zum HRPCa.

In anderen klinischen Phase-II-Studien, in welchen eine Docetaxelmonotherapie appliziert wurde, variierten die PSA-Ansprechraten zwischen 38% und 46% ^(5,7,23,64), eine sogar bis zu 80-prozentige PSA-Ansprechrade wurde in Protokollen mit der Chemotherapiekombination von Docetaxel und Estramustin oder Calcitriol erreicht ⁽⁷¹⁾.

Der PSA-Wert ist in unserer Studie um 11,3 % zwischen 1. und 3. Zyklus sowie um 25,6 % zwischen 1. und 6. Zyklus gefallen. Die PSA-Ansprechrade, definiert als mindestens 50-prozentiger PSA-Abfall im Therapieverlauf, beträgt in unserer Arbeit nur 21%.

Vergleicht man unsere PSA-Ansprechrade mit der von 45% in der TAX 327 Studie (Patientengruppe, in welcher Docetaxel 3 wöchentlich verabreicht wurde) sowie mit der Ansprechrade von 50% in der SWOG 9916 Studie (Patientengruppe, welche Docetaxel und Estramustin dreiwöchentlich verabreicht bekamen), so haben wir hier einen deutlich geringeren PSA-Abfall im Therapieverlauf erzielt.

Wir konnten demnach ebensowenig wie Small und Roessner den Zusammenhang zwischen PSA-Wertabfall im Therapieverlauf und einem verlängerten mittleren Überleben bestätigen ⁽⁸³⁾.

Verglichen mit oben aufgeführten Studienergebnissen haben wir in unserer Arbeit gezeigt, dass eine geringere PSA-Ansprechrade dennoch mit einer deutlich verlängerten Überlebenszeit einhergeht. Ein über 50%iger PSA-Abfall korreliert also nicht zwingend mit einem Überlebensvorteil. Er stellt zwar weiterhin einen Surrogatparameter dar,

sollte den Parameter „Überleben“ allerdings nicht ersetzen. Es scheinen demnach weitere Prognosefaktoren für das therapeutische Ansprechen auf Docetaxel ursächlich zu sein. Diese gilt es zu identifizieren, um zwischen Patientengruppen zu differenzieren, die aufgrund ihrer individuellen Tumorbilogie von verschiedenen Therapieansätzen profitieren könnten.

Studie	Überleben	TTP	PSA≤50%	Schmerz ↓
TAX 327				
Mitoxantron	16,5 Monate	7,8 Monate	32%	22%
Docetaxel, 1w	17,4 Monate	8,2 Monate	48%	35%
Docetaxel, 3w	18,9 Monate	7,7 Monate	45%	31%
SWOG 99-16				
Mitoxantron	15,6 Monate	3,2 Monate	27%	-
Docetaxel/EMP	17,5 Monate	6,3 Monate	50%	-
CALGB 9182				
Hydrocortison	12,6 Monate	2,3 Monate	22%	-
Mitoxantron/HC	12,3 Monate	3,7 Monate	38%	-
Tannock et al.				
Prednison	11,3 Monate	18 Wochen	22%	12%
Mitoxantron/Pred.	10,8 Monate	43 Wochen	33%	29%
Vorliegende Stu.				
Docetaxel/Mitox.	25,7 Monate	14 Monate	21,1%	-

Tab. 5.1: Vergleich aktueller Studienergebnisse

5.3 Prognosefaktoren des HRPCa

Heute und auch in Zukunft wird sich die Therapieentscheidung beim fortgeschrittenen PCa mehr und mehr nach dem individuellen Progressionsrisiko des Patienten richten. Um das individuelle Tumorfortschreiten vorhersagen zu können, wurden in den letzten Jahren verschiedene Studien durchgeführt.

So konnten Kanthoff und Mitarbeiter in ihrer Studie demonstrieren, dass unterschiedliche Laborwerte vor Therapiebeginn die mittlere Überlebenszeit vorhersagen können. Als signifikante Prognosefaktoren stellten sie folgende heraus: initialer LDH-, Hb-, AP- und PSA-Wert. Auch Performance Status und Gewichtsverlust stellen signifikante Prognostikatoren in der univariaten, allerdings nicht in der multivariaten Analyse dar.

Alter, ethnische Zugehörigkeit, Behandlungsarm, messbare Krankheitserscheinungen, vorherige Operationen, vorherige Radiotherapie, vorherige Orchiectomie sowie eine Vielzahl vorangegangener Hormonbehandlungen stellen in ihrer Arbeit allesamt keine signifikanten Prognosefaktoren dar ⁽⁴¹⁾.

Nach Subgruppenanalyse der TAX 327 Studie haben Armstrong und Mitarbeiter gezeigt, dass sowohl der PSA-Abfall als auch das Schmerzansprechen in gewissem Maß die Kriterien eines Surrogatmarkers erfüllen, d.h. dass ein Überlebensvorteil für diejenigen Patienten resultiert, die entweder mit dem PSA-Wert abfallen oder eine Schmerzlinderung erfahren. Allerdings gibt es auch Patienten, etwa ein Drittel, die keinen PSA-Abfall von 30% aufweisen, aber dennoch länger überleben. Somit müssen noch andere Faktoren das Überleben beeinflussen. Zusammenfassend sollte also in klinischen Studien zum HRPCa weiterhin das Gesamt-Überleben als primärer Endpunkt bestehen bleiben. ⁽³⁾.

Um die Therapieplanung so individuell wie möglich zu gestalten haben sich mehrere Arbeitsgruppen mit der Entwicklung sogenannter Nomogramme befasst ^(29,82). Unter Berücksichtigung einer Vielzahl von Einzelvariablen, welche routinemäßig am Anfang und im Verlauf von klinischen Interventionen beim HRPCa bestimmt werden, versuchen sie die Wahrscheinlichkeit der tumorspezifischen 1-2 Jahresüberlebensrate vorherzusagen. Die Informationen, welche aus den Nomogrammen abgeleitet werden können, dienen nicht nur zur Prognoseabschätzung, sondern helfen dem behandelnden

Arzt auch bei der Auswahl der geeigneten Therapieoption sowie bei der Planung klinischer Studien.

Smaletz und Mitarbeiter demonstrieren in ihrer Arbeit, dass prätherapeutischer Karnovsky Performance Status, Hämoglobinwert, Alkalische Phosphatase, Albuminwert und LDH-Wert statistisch signifikant mit dem Parameter Überleben korrelieren. Diesen Zusammenhang konnten sie für Faktoren, wie Lebensalter und PSA-Wert, nicht aufzeigen ⁽⁸²⁾.

Marker, welche die Metastasenlast widerspiegeln, wie hohe **AP- und LDH-Werte**, werden in verschiedenen Studien als Prognosefaktoren beschrieben ^(41,65,85).

Eine entsprechend negative Korrelation zwischen prätherapeutischem **AP-Wert** und Überlebenszeit konnten wir in der vorliegenden Arbeit nicht aufzeigen. Allerdings konnte bezüglich der Zeit bis zur Tumorprogression eine signifikante negative Korrelation beim Parameter **AP** beobachtet werden. Wahrscheinlichkeitstheoretisch bedeutet dieses Ergebnis, dass sich die Hazardrate - unmittelbares Risiko des Versterbens -, mit jeder Steigerung des AP-Wertes um den Faktor 1,002 vergrößert.

Einen insgesamt nur sehr moderaten Zusammenhang zwischen prätherapeutischem **AP-Wert** und Überleben beschreiben Smaletz und Mitarbeiter bei der Erstellung ihres Nomogramms. Sie erklären ihr Ergebnis damit, dass hohe **AP-Werte** nicht nur ein Zeichen für voranschreitendes Metastasenwachstum im Knochen sind, sondern auch als Resultat von heilenden Prozessen im Knochen gewertet werden können ⁽⁸²⁾.

Auch der initiale **LDH-Wert** korreliert in unserer Arbeit nicht mit dem Faktor Überleben. Dieser Laborwert ist allgemein bei malignen Erkrankungen erhöht und zeigt die Metastasenlast an. Er eignet sich aufgrund fehlender Organspezifität allerdings nicht als Tumormarker.

Die **Anämie** bei HRPcCa-Patienten vor Beginn der Chemotherapie bedeutet in der Regel ein weiteres Voranschreiten der Tumorerkrankung, insbesondere die Zunahme der Metastasenlast am Skelettsystem. Sie kann aber auch die Auswirkungen vorangegangener Interventionen, wie Hormonbehandlung, Chemo- oder Strahlentherapie sowie den Ernährungsstatus des Patienten, widerspiegeln.

Ein niedriger Ausgangshämoglobinwert wurde z.B. in der Studie von Kanthoff et al. als negativer Prognostikator identifiziert. Es scheint somit, dass Patienten mit eingeschränkter Knochenmarksreserve (Hb<12mg/dl) weniger von einem chemotherapeutischen Behandlungsregime profitieren als Patienten mit **Hb**-Werten im Normbereich. Dies sollte bei der Auswahl des geeigneten Therapieregimes unbedingt mitbedacht werden. Ein entsprechender Zusammenhang konnte in der vorliegenden Arbeit nicht nachgewiesen werden.

In verschiedenen Studien wurde der initiale **Karnovsky**-Index als ein Prognostikator mit besonders großem Einfluss auf den Parameter „Überleben“ identifiziert.

Dies wird auch bei Betrachtung des Nomogramms deutlich, wo eine Verbesserung des **Karnovsky**-Index um 30%, von 60% (symptomatisch) auf 90% (asymptomatisch), 45 Prognosepunkte ausmacht. Demgegenüber resultiert beispielsweise aus dem Altersunterschied zwischen einem 40-jährigem und einem 85-jährigem Patienten nur eine 20 Punkte Differenz im Nomogramm ⁽⁸²⁾.

Bei der Prognoseeinschätzung zum HRPCa gilt allgemein, dass ein höheres **Lebensalter** zu Therapiebeginn in der Regel mit einem längerem Überleben einhergeht. Allerdings ist der Vorhersagewert hier geringer einzustufen als bei Parametern, wie etwa Karnovsky Performance Status, Hämoglobin-Wert und LDH-Wert ⁽⁸²⁾.

Im Hinblick auf die Überlebenszeitverlängerung wurden in der vorliegenden Arbeit auch bei den Parametern Karnovsky-Index und Lebensalter keine signifikanten Ergebnisse beobachtet, was hauptsächlich auf die vergleichsweise geringe Studienpopulation zurückzuführen ist. Insbesondere in Bezug auf den Karnovsky-Index könnte es aber auch am sehr homogenen Patientengut in weitgehend gutem Allgemeinzustand liegen.

5.4 Unerwünschte Ereignisse im Therapieverlauf

Begleiterscheinungen unter Docetaxel-Mitoxantron Therapie sind unabhängig von ihrem Toxizitätsgrad in folgender Tabelle beispielhaft für die Therapiezyklen 1,3 und 6 im Vergleich zu denen in der TAX 327- Studie in Prozentzahlen aufgeführt.

Zusammenfassend lässt sich nach Vergleich der Zahlen in Tabelle 5.2 festhalten, dass bei ähnlichem Nebenwirkungsprofil, ausgenommen der deutlich größeren Anzahl von Nagelveränderungen in unserer Arbeit, eine längere mittlere Überlebenszeit und Zeit bis zur Tumorprogression unter Therapie mit Mitoxantron und Docetaxel erreicht werden konnte. Die Kombination der beiden Chemotherapeutika in üblicher Dosierung scheint also ähnlich gut vertragen zu werden wie die Docetaxel- bzw. Mitoxantron-Monotherapie.

Studie	TAX 327-Studie			Docetaxel (3w) und Mitoxantron		
	D3w	D1w	Mit.	Z 1	Z 3	Z 6
Übelkeit/Erbrechen	42	41	38	12,8	17,1	22,2
Pulmonale NW	15	14	9	4,3	-	5,6
Infektion				8,9	2,5	2,8
Diarrhoe	32	34	10	6,5	5,0	5,6
Mundschleimhaut	20	17	8	8,9	10,0	19,4
Periph. Neutrotoxizität	30	24	7	4,4	10,0	25,0
Hämaturie				-	-	-
Fieber	3	0	2	8,9	7,5	5,6
Haut				6,8	7,5	8,3
Ototoxizität				31,1	52,5	44,4
Rhythmusstörungen				-	-	-
Flüssigkeitsretention	19	12	1	-	-	2,7
Nagelveränderungen	30	37	7	93,8	75,0	81,0
therapiebedingter Tod	0,3	0,3	1	0	0	0

Tab. 5.2: Unerwünschte Ereignisse unabhängig von ihrem Toxizitätsgrad im Therapieverlauf

5.5 Toxizitäten im Therapieverlauf

Da Docetaxel vornehmlich hepatisch eliminiert wird, wurden die alkalische Phosphatase, die Transaminasen, die LDH und - wegen der möglichen Hämatoxizität auch die Parameter des Blutbildes -, regelmäßig im Therapieverlauf kontrolliert.

In folgender Tabelle sind verschiedene Toxizitätsparameter (Grad I-IV) unserer Studie im Vergleich zur TAX 327 Studie dargestellt.

Das neutropenische Fieber tritt unter Kombinationstherapie mit Docetaxel und Mitoxantron mit 6,3% signifikant häufiger auf als in den verschiedenen Behandlungsarmen der TAX 327 Studie. Anämie, Neutropenie und letale Sepsis treten ähnlich häufig, zum Teil sogar deutlich seltener auf.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass bezüglich der Toxizität die Kombination der beiden Chemotherapeutika keinen wesentlichen Nachteil gegenüber der Monotherapie erbringt, erfreulicherweise sogar ähnlich gut vertragen wird.

	Docetax./Mitox	TAX 327 D3w	TAX 327 D1w	TAX 327 Mitox
Anämie	2,5%	5%	5%	2%
Neutropenie	3,14%	32%	1,5%	22%
Neutropenisches Fieber	6,3%	2,7%	0%	1,8%
Letale Sepsis	0%	0%	0,3%	0,3%

Tab. 5.3: Toxizitäten im Vergleich

Eine entsprechende Dosisanpassung musste aufgrund verschiedener unerwünschter Ereignisse und Toxizitäten im Therapieverlauf nur bei 12 Patienten vorgenommen werden. Die Dosisanpassung erfolgte im Durchschnitt nach drei Therapiezyklen um ein Dosislevel.

5.6 Lebensqualität bei PCa-Patienten mit palliativem Therapieansatz

Lebensqualität stellt neben der Betrachtung von Remissions- und Rezidivraten ein wesentliches Ergebniskriterium medizinischer Intervention dar.

Die heutige Krankheitsstruktur ist dadurch gekennzeichnet, dass ca. 80% der Krankheiten chronische Krankheiten sind ⁽⁷⁷⁾. In dem Wissen, diese Art von Krankheiten nicht vollständig heilen zu können, richtet sich die Medizin immer mehr auf palliative Therapieansätze aus. Es ist durchaus denkbar, dass „Fortschritte der Medizin aus dem Blickwinkel des Patienten nicht als Bewahrung von lebenswertem Leben, sondern als die Verlängerung von Leid begriffen werden“ ⁽⁶⁰⁾.

Besondere Bedeutung erhält diese Problematik in medizinischen Bereichen, wie etwa der Organtransplantation und der Onkologie, wo in den letzten Jahren große Entwicklungsfortschritte in Diagnostik und Therapie gemacht wurden ⁽¹¹⁾. Auch im Hinblick auf eine immer älter werdende Gesamtbevölkerung und einem damit verbundenem stetig wachsenden Anteil von chronischen Erkrankungen, erhält die Dimension Lebensqualität einen weiterhin zunehmenden Stellenwert ⁽⁷²⁾.

Während in den vergangenen Jahren das Hauptziel der Behandlung urologischer Karzinome die Lebenszeitverlängerung war, so treten in den letzten Jahren subjektive patientenbezogene Aspekte, wie z.B. die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL), in den Vordergrund. Es wird auch in Zukunft unverzichtbar sein, Daten zur Lebensqualität bei neuen Therapieformen von uro-onkologischen Erkrankungen aufzunehmen. Valide Daten können dann auch als Entscheidungshilfe für bestimmte Therapieformen dienen. Weiterhin sind valide Ergebnisse zur Lebensqualität notwendig, um Vergleiche und Metaanalysen anstellen zu können.

Die Lebensqualität, ein multidimensionales Konstrukt, lässt sich nicht direkt erfassen. Man kann es aber in seinen Teilbereichen abbilden und auf einfache und relativ methodensichere Weise durch Selbstauskunft mit Hilfe von Fragebögen verfolgen⁽¹²⁾.

5.6.1 EORTC-QLQ-C30 (Version 3.0)

Um eine medizinische Intervention und deren vorübergehenden oder längerfristigen Einschränkungen der Lebensqualität aus Sicht des betroffenen Patienten beurteilen zu können, fand in dieser prospektiven Studie das anerkannte deutschsprachige Grundmodul QLQ-C30 (Version 3.0) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Anwendung. Dies ist gleichzeitig der am häufigsten in der Uro-Onkologie verwendete Fragebogen zur Erfassung der allgemeinen Lebensqualität. Dieser Kernfragebogen ist multidimensional und schließt physische, emotionale, soziale Funktionen sowie Aspekte der Behandlung, finanzielle Aspekte und Symptome ein. Weiterhin enthält er zwei globale Funktionen und kann durch diagnose- und behandlungsspezifische Module ergänzt werden. So beinhaltet das Prostatakarzinommodul QLQ-PR25 25 Items, zu welchen Nebenwirkungen der operativen Therapie, Radiotherapie und Hormontherapie zählen. Diese werden im Kontext mit Problemen der Miktionsfunktion, Erektion und Darmfunktion behandelt. Das tumorspezifische Modul wurde in unserer Studie nicht verwendet, da alle Patienten eine komplette Hormontherapie im Vorfeld erhalten hatten. Weiterhin hatten alle Patienten eine lokale Primärtherapie erhalten, so dass zu Beginn der Chemotherapie ein homogenes Patientenkollektiv vorlag.

Die bei Prostatakarzinompatienten geprüften Lebensqualitätsmessinstrumente sind mannigfaltig und machen einen direkten Vergleich der vorliegenden Daten mit anderen Studienergebnissen kaum möglich.

Zwei ähnliche, prospektiv durchgeführte Studien, in welchen Mitoxantron plus Prednison gegenüber der alleinigen Prednisontherapie bezüglich der Lebensqualität beim HRPCa verglichen wurden, zeigen beide die Tendenz auf, dass die Chemotherapie Vorteile gegenüber der alleinigen Prednisongabe bei verschiedenen Aspekten der LQ erbringt ^(41,90).

Auch in der TAX 327-Studie von Tannock et al., in welcher Docetaxel/Prednison (3w. und 1w.) der Mitoxantron/Prednisonbehandlung beim HRPCa gegenübergestellt wurde, zeigte sich ein signifikanter Vorteil des Docetaxelregimes (3w.) gegenüber der

bisherigen Standardtherapie bezüglich Schmerzreduktion (35% versus 22%) und allgemeiner Lebensqualität (22% versus 13%)⁽⁸⁹⁾.

In unserer Studie war diese Tendenz so nicht zu erwarten, da es sich zu Studienbeginn um ausschließlich asymptomatische Patienten mit einem allgemein hohen Maß an Lebensqualität handelt.

Zusammenfassend zeigen die vorliegenden Ergebnisse unserer Arbeit auf, dass sich die verschiedenen Aspekte der Lebensqualität im Therapieverlauf nicht wesentlich verändert haben und die rekrutierten Patienten bezüglich dieses Studienendpunktes keinen Vorteil, aber auch keinen Nachteil unter der Kombinationschemotherapie erfahren haben.

Da in den aufgeführten Studien unterschiedliche Fragebögen zur Messung der LQ verwendet wurden, ist ein direkter Vergleich unserer LQ-Ergebnisse mit denen aus oben aufgeführten Arbeiten nicht möglich.

Betrachtet man den Aspekt der globalen Lebensqualität, so konnten wir eine deutliche Verbesserung zwischen Ausgangswert (1.Zyklus) und 3.Zyklus erkennen, zum 6.Zyklus wurde sie wieder schlechter, erreichte aber immer noch mit gut 6 Punktescores einen besseren Wert als zu Therapiebeginn. Statistisch signifikant ist diese Differenz allerdings nicht.

In der Arbeit von Tannock et al. wurden die jeweils mittleren und besten LQ-Werte, welche im Therapieverlauf in den beiden Behandlungsarmen (Mitoxantron-Prednison versus Prednison) erreicht wurden, miteinander sowie mit den jeweiligen Ausgangswerten vor Therapiebeginn in den LASA-Scalen und den EORTC-Domänen verglichen. Alle vier Abbildungen zeigen eine mehr oder weniger deutlich ausgeprägte Verbesserung des allgemeinen Wohlbefindens/ der globalen Lebensqualität. Verglichen mit den Baseline-Werten zeigen sich unter Therapie in beiden Behandlungsgruppen bessere Werte bezüglich der globalen LQ, ähnlich wie in unserer Arbeit. Stellt man einen Vergleich zwischen den beiden Therapieregimen an, so ist der Chemotherapiearm (Mitoxantron-Prednison) zu favorisieren⁽⁹⁰⁾.

In der CALG-B Studie von Kanthoff und Mitarbeitern wird ebenso das Chemotherapie regime Mitoxantron-Prednison bezüglich der globalen Lebensqualität favorisiert. Ein Vergleich zwischen globalen LQ-Werten im Therapieverlauf und

Ausgangswerten wird nicht gemacht. Als Messinstrument dient hier der multidimensionale, nichtkrebsspezifische FLIC (Functional Living Index)-Fragebogen (41).

In der TAX 327 Studie wurde ein Therapieansprechen bezüglich der LQ als ein 16-Punkte-Vorteil gegenüber den Ausgangswerten im FACT-P Fragebogen definiert. Diese Differenz von 16 Punkten musste bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen innerhalb der vergangenen drei Wochen nachzuweisen sein. Ein diesbezügliches Ansprechen zeigten hier 22% der Patienten, die dreiwöchentlich und 23%, die wöchentlich Docetaxel appliziert bekamen. Dies sind signifikant mehr als in der Vergleichsgruppe, wo nur 13% ein Therapieansprechen unter Mitoxantron erreichten ⁽⁸⁹⁾. Der hier verwendete FACT-P Fragebogen ist ein allgemeiner, 34 Items umfassender Fragebogen, der durch eine prostataspezifische Subskala ergänzt wurde.

Ein Grund, warum wir in der vorliegenden Arbeit mit der Kombination von Docetaxel und Mitoxantron keinen größeren Vorteil bezüglich der globalen LQ erreicht haben, könnte sein, dass in unsere Studie nur asymptomatische Patienten mit einer von vorn herein wahrscheinlich weniger eingeschränkten allgemeinen LQ eingeschlossen wurden. Somit sind weniger große Unterschiede zwischen LQ-Werten zu Therapiebeginn und Therapieende zu erwarten als in einer Studie (siehe oben) mit überwiegend symptomatischen Patienten.

Weitere Erklärungen könnten sein, dass unsere Fallzahlen deutlich geringer als in obigen Studien waren und somit das Ergebnis weniger aussagekräftig ist. Desweiteren haben wir nur einen allgemeinen Fragebogen zur Messung der LQ angewandt, während in den beschriebenen Arbeiten unterschiedliche Messinstrumente zur Anwendung kamen. Hätten wir in unserer Studie noch einen prostatakrebspezifischen Fragebogen sowie eine spezielle Schmerzskala verwendet, so hätte man wahrscheinlich auch den Aspekt der globalen Lebensqualität differenzierter darstellen können.

Auch die unterschiedliche Gewichtung der Studienendpunkte in den verschiedenen Arbeiten muss bei der Ergebnisinterpretation bedacht werden.

Auch hinsichtlich der Symptomausprägung „Schmerz“ erbrachte die Kombinationstherapie mit Docetaxel und Mitoxantron keinen weiteren nennenswerten Vorteil gegenüber den bisherigen Monochemotherapieregimen, was bei ausschließlich

asymptomatischen Patientengut auch nicht anders zu erwarten war. Allerdings zeigte sich der Schmerz-Score nach einem vorübergehenden geringen Anstieg zum 6. Zyklus wieder auf Baseline-Niveau. Die Schmerzen wurden also unter 18-wöchiger Therapie nicht stärker, was an sich betrachtet -bei fortgeschrittener Tumorerkrankung- schon als Therapieerfolg gewertet werden kann. Ein spezieller Schmerz-Fragebogen kam in unserer Studie nicht zur Anwendung.

Die Ergebnisse der beiden Studien von Tannock und Kanthoff untermauern die Anwendung des palliativen Behandlungsregimes bei HRPCa-Patienten mit Mitoxantron und Prednison insbesondere auch in Bezug auf die Symptomatik „Schmerz“^(41,90).

Tannock und Mitarbeiter zeigen im Mitoxantronbehandlungsarm in allen vier Abbildungen der LASA-Scalen und EORTC-Domänen eine deutlich ausgeprägte Verbesserung der Schmerzsymptomatik. Unterschiede zwischen diesem und dem Prednison-Behandlungsregime wurden mit dem Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet. Ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zeigte sich zugunsten der Chemotherapiegruppe. Aber auch im Vergleich zu den Ausgangswerten zeigte sich unter Therapie in der Mitoxantronbehandlungsgruppe eine deutliche Abnahme der Schmerzsymptomatik⁽⁹⁰⁾.

Kanthoff et al. kamen zu einem ähnlichen Ergebnis. In ihrer Arbeit wurde auf die Schmerzsymptomatik mit fünf unterschiedlichen Fragestellungen eingegangen. Zwei unterschiedliche FLIC Items fragen nach krebsspezifischem sowie andersartigem Schmerz, zwei Symptom distress Items hinterfragen, wie oft und wie stark die Schmerzen auftreten und die Impact of Pain Scala stellt mit sieben Items die Auswirkungen der Schmerzen auf tägliche Aktivitäten dar und fasst diese in einem Gesamtwert zusammen. Zusammenfassend demonstrieren die Ergebnisse ebenfalls einen größeren Vorteil bezüglich der Schmerzkontrolle in der Mitoxantron-Prednison Gruppe. Statistisch signifikant sind die Differenzen zwischen den beiden Behandlungsarmen hier allerdings nicht⁽⁴¹⁾.

In der TAX 327 Studie wurde das Therapieansprechen bezüglich der Schmerzsymptomatik mit der Present Pain Intensity (PPI) Scala erfasst. Bei 35% der Patienten, die dreiwöchentlich Docetaxel appliziert bekamen und bei 31%, die es wöchentlich appliziert bekamen, zeigte sich ein entsprechender Therapieerfolg. Dies

sind in der erstbeschriebenen Gruppe statistisch signifikant mehr als in der Vergleichsgruppe, wo nur 22% ein Therapieansprechen unter Mitoxantron erreichten ⁽⁸⁹⁾. Die Ursache für das fehlende Schmerzansprechen in unserer Arbeit liegt in den unterschiedlichen Einschlusskriterien, insbesondere im asymptomatischen Patientengut begründet.

Bezüglich der anderen LQ-Parameter zeigt ein Vergleich zwischen unseren Mittelwerten zu Therapiebeginn und 6.Zyklus, dass die Patienten neben dem Parameter der globalen LQ auch in Bezug auf die Symptome Übelkeit und Erbrechen, Kurzatmigkeit, Schlafstörung sowie Verstopfung eine Verbesserung der Lebensqualität im Therapieverlauf erreicht haben. Statistisch signifikant waren die Unterschiede hier allerdings nicht. Eine minimale Verbesserung war auch bei den Aspekten „Müdigkeit“, „Durchfall“, „Emotionaler Status“ und „Soziale Interaktion“ zu erkennen.

In der Arbeit von Tannock und Mitarbeitern hingegen profitieren die Patienten nahezu in jedem Aspekt der LQ in den LASA-Skalen sowie bei den EORTC-Domänen, verglichen mit den jeweiligen Baselinewerten von dem Chemotherapieregime. Vergleicht man die beiden Behandlungsgruppen untereinander, so ist die Mitoxantrontherapie neben dem Parameter „Schmerz“ insbesondere für die Domänen wie körperliche Fitness, Verstopfung und Stimmung/emotionaler Status zu favorisieren. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsregimen wurden mit dem Wilcoxon-Rangsummen-Test für die Dimensionen Schmerz, Verstopfung und Stimmung berechnet.

Aufgrund einer fehlenden Vergleichsgruppe in unserer Studie können wir eine solche Prüfung zwischen Therapienovum und Standard nicht anstellen. Wir können allerdings die verschiedenen Parameter der Lebensqualität im Therapieverlauf darstellen und somit mögliche Verbesserungen der Lebensqualität im Vergleich zu den Ausgangswerten aufzeigen.

In der TAX 327 Studie werden mit Hilfe von zwei Abbildungen die jeweils mittleren und besten Therapieverläufe der drei Behandlungsgruppen gegenüber den Ausgangswerten bezüglich der individuellen Domänen (körperliches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlergehen, funktioneller Status, prostataspezifischer Anteil) des FACT-P Fragebogens dargestellt. Hier zeigt sich für die Docetaxelgruppen der größte

Vorteil im Prostata-spezifischen Fragenanteil, welcher Aspekte wie Gewichtsverlust, Appetit, Schmerz, körperliche Befindlichkeit, Stuhlgang und genitourinale Funktion behandelt.

Ein Hauptgrund, warum wir in der vorliegenden Arbeit mit der Kombination von Docetaxel und Mitoxantron keinen größeren LQ-Vorteil erreicht haben, könnte sein, dass in unsere Studie nur asymptomatische Patienten mit einer von vorn herein weniger eingeschränkten allgemeinen LQ eingeschlossen wurden. Somit waren weniger große LQ-Unterschiede zwischen Therapiebeginn und Therapieende zu erwarten als in einer Studie (siehe oben) mit überwiegend symptomatischen Patientengut.

Weiterhin muss bedacht werden, dass aufgrund der geringeren Fallzahlen unser Ergebnis weniger aussagekräftig ist.

Desweiteren haben wir nur einen allgemeinen Fragebogen zur Messung der LQ angewandt, während in den beschriebenen Arbeiten unterschiedliche Messinstrumente zur Anwendung kamen. Hätten wir in unserer Studie noch einen prostatakrebspezifischen Fragebogen verwendet, so wären die verschiedenen Aspekte der Lebensqualität sehr wahrscheinlich differenzierter zur Darstellung gekommen.

Auch die unterschiedliche Gewichtung der Studienendpunkte in den beschriebenen Arbeiten müssen bei der Ergebnisinterpretation berücksichtigt werden. So lag unser primäres Studienziel in der Verlängerung des Gesamtüberlebens, während z.B. in der Arbeit von Tannock und Mitarbeitern primär palliative Kriterien, wie die Verbesserung der LQ und Schmerzsymptomatik bei gleichzeitiger Verminderung des Schmerzmittelkonsums, im Vordergrund standen.

6 Zusammenfassung und Ausblick

Die Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms hat sich in den letzten 10 bis 15 Jahren gewandelt. Es wurde nahezu das gesamte Spektrum der zur Verfügung stehenden Chemotherapeutika als Monosubstanzen oder in Kombination bei Patienten mit HRPCa geprüft. Die objektiven Ansprechraten ließen sich z.B. mit neueren Substanzgruppen, wie den Taxanen verbessern. Auch palliative Effekte, wie z.B. eine Minderung der Schmerzsymptomatik konnten unter Chemotherapieregimen gehäuft beobachtet werden. Demgegenüber konnte im Hinblick auf eine Überlebenszeitverlängerung lange Zeit kein Vorteil durch die Anwendung von Chemotherapeutika erzielt werden. Erst vor kurzem wurde durch zwei groß angelegte Phase-III-Studien mit auf Docetaxel basierenden Chemotherapieregimen ein Überlebensvorteil beim HRPCa nachgewiesen.

In der Uro-Onkologie ist man seit längerer Zeit damit befasst, nicht nur Beurteilungskriterien wie Überlebenszeit, Remissions- und Rezidivraten als Daten zu erfassen, sondern darüber hinaus auch die Aspekte der Lebensqualität zu berücksichtigen. Gerade bei hauptsächlich palliativen Therapieregimen, wie z.B. beim fortgeschrittenen PCa, kann die Lebensqualität zum wichtigsten Therapieziel überhaupt werden.

In der vorliegenden prospektiven, einarmigen Phase-II-Studie erreichten wir mit der Chemotherapiekombination von Docetaxel und Mitoxantron einen deutlichen Überlebensvorteil. Wir konnten das mittlere Überleben von im Mittel 19 Monaten, wie es in diesem Erkrankungsstadium in der TAX 327 Studie erreicht wurde, auf 25,7 Monate verlängern. Auch die toxizitätsbedingten Nebenwirkungen waren tolerabel. In Bezug auf palliative Effekte, wie Verbesserung der Lebensqualität bei möglichst langanhaltender tumorassoziierter Schmerzfreiheit, konnten zwar keine signifikanten Vorteile unter der Kombinationsbehandlung erreicht werden, allerdings zeigten sich auch keine relevanten Nachteile.

Das insgesamt deutlich verlängerte Gesamtüberleben als ein Ergebnis in unserer Arbeit könnte gegenüber Ergebnissen in ähnlichen Chemotherapiestudien zum HRPCa darin begründet liegen, dass unterschiedliche Einschlusskriterien vorlagen. So wurden in unsere Studie ausschließlich Patienten rekrutiert, welche bezüglich der

Tumorprogression asymptomatisch waren und einen Karnovsky Index von mindestens 70% hatten. In anderen Studien zum HRPcCa wurden häufig auch symptomatische Patienten in schlechterem Allgemeinzustand und somit in fortgeschrittenerem Krankheitsstadium rekrutiert.

Darüber hinaus haben wir im Gegensatz zu vielen anderen Studien zum HRPcCa in unserer Arbeit gezeigt, dass eine geringere PSA-Ansprechrage dennoch mit einer deutlich verlängerten Überlebenszeit einhergehen kann. Ein über 50-prozentiger PSA-Abfall korreliert also nicht zwingend mit einem Überlebensvorteil. Er stellt zwar weiterhin einen Surrogatparameter dar, sollte den Parameter „Überleben“ allerdings nicht ersetzen. Es scheinen demnach weitere Prognosefaktoren für das therapeutische Ansprechen auf Docetaxel ursächlich zu sein. Diese gilt es, in nachfolgenden Studien zu identifizieren, um zwischen Patientengruppen zu differenzieren, die aufgrund ihrer individuellen Tumorbiologie von verschiedenen Therapieansätzen profitieren könnten.

Bei der Planung von zukünftigen Studien zum HRPcCa sollte neben der Entwicklung krankheitsspezifischer Fragebögen ein Schwerpunkt auf der standardisierten Erfassung des Parameters Lebensqualität liegen, damit Studienergebnisse besser miteinander verglichen und Metaanalysen durchgeführt werden können. Valide Daten zur Lebensqualität können dann auch besser als Entscheidungshilfe für bestimmte Therapieformen herangezogen werden. Die Durchführung von entsprechenden Langzeitstudien mit größeren Patientenkollektiven erscheint notwendig.

7 Literaturverzeichnis

1. Aaronson,N.K., Ahmedzai,S., Bergman,B., Bullinger,M., Cull,A., Duez,N.J., Filiberti,A., Flechtner,H., Fleishman,S.B., de Haes,J.C., :
The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology.
J. Natl. Cancer Inst. **85** (5), 365-376 (1993).
2. Adlakha,H., Bostwick,D.G.:
Paneth cell-like change in prostatic adenocarcinoma represents neuroendocrine differentiation: report of 30 cases.
Hum. Pathol. **25** (2), 135-139 (1994).
3. Armstrong,A.J., Garrett-Mayer,E., Ou Yang,Y.C., Carducci,M.A., Tannock,I., de,W.R., Eisenberger,M.:
Prostate-specific antigen and pain surrogacy analysis in metastatic hormone-refractory prostate cancer.
J Clin Oncol **25** (25), 3965-3970 (2007).
4. AWMF. Leitlinien zur Diagnostik des Prostatakarzinoms. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. www.awmf-online.de.
5. Beer,T.M., Pierce,W.C., Lowe,B.A., Henner,W.D.:
Phase II study of weekly docetaxel in symptomatic androgen-independent prostate cancer.
Ann. Oncol. **12** (9), 1273-1279 (2001).
6. Beer,T.M., Tangen,C.M., Bland,L.B., Thompson,I.M., Crawford,E.D.:
Prognostic value of anemia in newly diagnosed metastatic prostate cancer: a multivariate analysis of southwest oncology group study 8894.
J. Urol. **172** (6 Pt 1), 2213-2217 (2004).
7. Berry,W., Dakhil,S., Gregurich,M.A., Asmar,L.:
Phase II trial of single-agent weekly docetaxel in hormone-refractory, symptomatic, metastatic carcinoma of the prostate.
Semin. Oncol. **28** (4 Suppl 15), 8-15 (2001).
8. Berry,W., Dakhil,S., Modiano,M., Gregurich,M., Asmar,L.:
Phase III study of mitoxantrone plus low dose prednisone versus low dose prednisone alone in patients with asymptomatic hormone refractory prostate cancer.
J. Urol. **168** (6), 2439-2443 (2002).
9. Bibawi,S., Chasseserau,L., Wood,M.:
A phase I study of docetaxel and mitoxantrone combination chemotherapy in patients with advanced solid tumors.
Proc. ASCO **35** 783 (1999).

10. Bubley,G.J., Carducci,M., Dahut,W., Dawson,N., Daliani,D., Eisenberger,M., Figg,W.D., Freidlin,B., Halabi,S., Hudes,G., Hussain,M., Kaplan,R., Myers,C., Oh,W., Petrylak,D.P., Reed,E., Roth,B., Sartor,O., Scher,H., Simons,J., Sinibaldi,V., Small,E.J., Smith,M.R., Trump,D.L., Wilding,G., :
Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group.
J. Clin Oncol **17** (11), 3461-3467 (1999).

11. Bullinger M.:
Lebensqualität.:
Medizinische Psychologie und Soziologie
Pöppel E., Bullinger M., Härtel. U, London u.a., 369 ff.- (1994).

12. Bullinger,M., Alonso,J., Apolone,G., Lepage,A., Sullivan,M., Wood-Dauphinee,S., Gandek,B., Wagner,A., Aaronson,N., Bech,P., Fukuhara,S., Kaasa,S., Ware,J.E., Jr.:
Translating health status questionnaires and evaluating their quality: the IQOLA Project approach. International Quality of Life Assessment.
J. Clin Epidemiol. **51** (11), 913-923 (1998).

13. Casciano R, Petrylak D, Amaya K:
Systematic review of chemotherapy efficacy from controlled clinical trials in hormon-refractory prostate cancer patients.
Proc Am Soc Clin Oncol **20** (2001).

14. Catalona,W.J., Richie,J.P., deKernion,J.B., Ahmann,F.R., Ratliff,T.L., Dalkin,B.L., Kavoussi,L.R., MacFarlane,M.T., Southwick,P.C.:
Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves.
J. Urol. **152** (6 Pt 1), 2031-2036 (1994).

15. Collette,L., van,A.G., Bottomley,A., Oosterhof,G.O., Albrecht,W., de Reijke,T.M., Fossa,S.D.:
Is baseline quality of life useful for predicting survival with hormone-refractory prostate cancer? A pooled analysis of three studies of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group.
J. Clin. Oncol. **22** (19), 3877-3885 (2004).

16. Dawson,N.A.:
Apples and oranges: building a consensus for standardized eligibility criteria and end points in prostate cancer clinical trials.
J. Clin. Oncol. **16** (10), 3398-3405 (1998).

17. Doehn,C., Jocham,D.:
Quality of life in urologic oncology: new aspects.
Onkologie. **26 Suppl 4** 30-34 (2003).

18. Dowling,A.J., Tannock,I.F.:
Systemic treatment for prostate cancer.
Cancer Treat. Rev. **24** (4), 283-301 (1998).

19. Eisenberger,M.A.:
Chemotherapy for prostate carcinoma.
NCI. Monogr(7), 151-163 (1988).

20. Eisenberger,M.A., Crawford,E.D., Wolf,M., Blumenstein,B., McLeod,D.G., Benson,R., Dorr,F.A., Benson,M., Spaulding,J.T.:
Prognostic factors in stage D2 prostate cancer; important implications for future trials: results of a cooperative intergroup study (INT.0036). The National Cancer Institute Intergroup Study #0036.
Semin. Oncol. **21** (5), 613-619 (1994).

21. Ellerhorst,J.A., Tu,S.M., Amato,R.J., Finn,L., Millikan,R.E., Pagliaro,L.C., Jackson,A., Logothetis,C.J.:
Phase II trial of alternating weekly chemohormonal therapy for patients with androgen-independent prostate cancer.
Clin. Cancer Res. **3** (12 Pt 1), 2371-2376 (1997).

22. Fortier,A.H., Nelson,B.J., Grella,D.K., Holaday,J.W.:
Antiangiogenic activity of prostate-specific antigen.
J. Natl. Cancer Inst. **91** (19), 1635-1640 (1999).

23. Friedland,D., Cohen,J., Miller,R., Jr., Voloshin,M., Gluckman,R., Lembersky,B., Zidar,B., Keating,M., Reilly,N., Dimitt,B.:
A phase II trial of docetaxel (Taxotere) in hormone-refractory prostate cancer: correlation of antitumor effect to phosphorylation of Bcl-2.
Semin. Oncol. **26** (5 Suppl 17), 19-23 (1999).

24. GEKID. Krebs in Deutschland -Häufigkeiten und Trends-. 5. Auflage. 2006. GEKID (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland).

25. George,D.J., Kantoff,P.W.:
Prognostic indicators in hormone refractory prostate cancer.
Urol. Clin North Am **26** (2), 303-10, viii (1999).

26. Gohagan,J.K., Prorok,P.C., Kramer,B.S., Cornett,J.E.:
Prostate cancer screening in the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial of the National Cancer Institute.
J. Urol. **152** (5 Pt 2), 1905-1909 (1994).

27. Gravis,G., Bladou,F., Salem,N., quart-Moulin,G., Serment,G., Camerlo,J., Genre,D., Bardou,V.J., Maraninchi,D., Viens,P.:
Weekly administration of docetaxel for symptomatic metastatic hormone-refractory prostate carcinoma.
Cancer **98** (8), 1627-1634 (2003).

28. Haas,N., Roth,B., Garay,C., Yeslow,G., Entmacher,M., Weinstein,A., Rogatko,A., Babb,J., Minnitti,C., Flinker,D., Gillon,T., Hudes,G.:
Phase I trial of weekly paclitaxel plus oral estramustine phosphate in patients with hormone-refractory prostate cancer.
Urology **58** (1), 59-64 (2001).

29. Halabi,S., Small,E.J., Kantoff,P.W., Kattan,M.W., Kaplan,E.B., Dawson,N.A., Levine,E.G., Blumenstein,B.A., Vogelzang,N.J.:
Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer.
J. Clin Oncol **21** (7), 1232-1237 (2003).

30. Haldar,S., Basu,A., Croce,C.M.:
Bcl2 is the guardian of microtubule integrity.
Cancer Res. **57** (2), 229-233 (1997).

31. Heidenreich A., Adamietz I.A., Behe M.P.:
Therapie des hormonrefraktären Prostatakarzinom.:
Palliative Therapiestrategien beim Prostatakarzinom
UNI-MED Verlag AG, Bremen u.a., S.32- (2006).

32. Heidenreich A., Schrader AJ:
The treatment of hormone refractory prostate cancer.:
EAU Update series, - (2003).

33. Heidenreich,A., Ohlmann,C.H.:
Treatment options for hormone-refractory prostate cancer.
Urologe A **44** (11), 1303-1314 (2005).

34. Helpap B, Rübben H:
Prostatakarzinom: Pathologie, Praxis und Klinik
Springer Verlag, Berlin / Heidelberg, - (1998).

35. Hohenfellner R, Zingg EJ:
Urologie in Klinik und Praxis, Band I.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart / New York, - (1982).

36. Holzel,D., Altwein,J.E.:
Tumors of the urogenital tract: clinico-epidemiologic facts.
Urologe A **30** (2), 134-138 (1991).

37. Hudes,G.R., Greenberg,R., Krigel,R.L., Fox,S., Scher,R., Litwin,S., Watts,P., Speicher,L., Tew,K.,
Comis,R.:
Phase II study of estramustine and vinblastine, two microtubule inhibitors, in hormone-refractory prostate
cancer.
J. Clin. Oncol. **10** (11), 1754-1761 (1992).

38. Hudes,G.R., Nathan,F.E., Khater,C., Greenberg,R., Gomella,L., Stern,C., McAleer,C.:
Paclitaxel plus estramustine in metastatic hormone-refractory prostate cancer.
Semin. Oncol. **22** (5 Suppl 12), 41-45 (1995).

39. Huggins,C., Hodges,C.V.:
Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum
phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941.
J. Urol. **168** (1), 9-12 (2002).

40. Johannsen,M., Wilke,K., Schnorr,D., Loening,S.A.:
Taxanes in the chemotherapy of hormone-refractory prostate carcinoma.
Urologe A **43** (2), 160-167 (2004).

41. Kantoff,P.W., Halabi,S., Conaway,M., Picus,J., Kirshner,J., Hars,V., Trump,D., Winer,E.P., Vogelzang,N.J.:
Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study.
J. Clin. Oncol. **17** (8), 2506-2513 (1999).

42. Kelly,W.K., Scher,H.I., Mazumdar,M., Vlamis,V., Schwartz,M., Fossa,S.D.:
Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer.
J. Clin. Oncol. **11** (4), 607-615 (1993).

43. Kim,I.Y., Ahn,H.J., Zelner,D.J., Shaw,J.W., Lang,S., Kato,M., Oefelein,M.G., Miyazono,K., Nemeth,J.A., Kozlowski,J.M., Lee,C.:
Loss of expression of transforming growth factor beta type I and type II receptors correlates with tumor grade in human prostate cancer tissues.
Clin. Cancer Res. **2** (8), 1255-1261 (1996).

44. Knox,J.J., Moore,M.J.:
Treatment of hormone refractory prostate cancer.
Semin. Urol. Oncol. **19** (3), 202-211 (2001).

45. Kouroussis,C., Agelaki,S., Mavroudis,D., Kakolyris,S., Androulakis,N., Kalbakis,K., Souglakos,J., Mallas,K., Bozionelou,V., Pallis,A., Adamtziki,H., Georgoulas,V.:
A dose escalation study of docetaxel and oxaliplatin combination in patients with metastatic breast and non-small cell lung cancer.
Anticancer Res. **23** (1B), 785-791 (2003).

46. krebsinformationsdienst. www.krebsinformation.de. 2005.

47. Kreis,W., Budman,D.:
Daily oral estramustine and intermittent intravenous docetaxel (Taxotere) as chemotherapeutic treatment for metastatic, hormone-refractory prostate cancer.
Semin. Oncol. **26** (5 Suppl 17), 34-38 (1999).

48. Kuber W., Davoudi,M., Kratzig,C.:
Lebensqualität beim urologischen Patienten - Schlagwort oder notwendiger Parameter bei Diagnostik und Therapie?
J Urol Urogynäkol **9** (3), 8-11 (2002).

49. Kuzel,T.M., Kies,M.S., Wu,N., Hsieh,Y.C., Rademaker,A.W.:
Phase I trial of oral estramustine and 3-hr infusional paclitaxel for the treatment of hormone refractory prostate cancer.
Cancer Invest **20** (5-6), 634-643 (2002).

50. Logothetis,C.J., Hoosein,N.M., Hsieh,J.T.:
The clinical and biological study of androgen independent prostate cancer (AI PCa).
Semin. Oncol. **21** (5), 620-629 (1994).

51. Loibl,S., von Minckewitz,G., Souchon,R.e.al.:
Phase I-II study with mitoxantrone/docetaxel (NDOC) and phase III study with mitoxantrone vs NDOC in patients with high risk locally advanced or metastatic breast cancer.
Proc Am Soc Clin Oncol **35** 512 (1999).

52. Luboldt,H.J., Altwein,J.E., Bichler,K.H., Czaja,D., Husing,J., Fornara,P., Jockel,K.H., Lubben,G., Schalkhauser,K., Weissbach,L., Wirth,M., Rubben,H.:
[Early recognition of prostate carcinoma. Initial results of a prospective multicenter study in Germany. Project Group for Early Detection DGU-BDU Laboratory diagnosis Professional Circle].
Urologe A **38** (2), 114-123 (1999).
53. Luboldt,H.J., Husing,J., Altwein,J.E., Bichler,K.H., Czaja,D., Fornara,P., Jockel,K.H., Schalkhauser,K., Weissbach,L., Wirth,M., Rubben,H.:
[Early detection of prostatic carcinoma in urologic practice with digital rectal examination and prostate-specific antigen. Early Detection Project Group].
Urologe A **39** (4), 330-333 (2000).
54. Mc Donnel TJ, Navone NM,T.P.e.a.:
Exprssion of bcl-2 oncoprotein and p 53 protein accumulation in bone marrow metastases of androgen independent prostate cancer.
J Urol **157** 569-574 (1997).
55. Miller K, Steiner U, Machtens S et al:
Combination chemotherapy with weekly docetaxel and intermittent estramustine in patients with hormone refractory prostate cancer (HRPC): A multicenter phase II study.
Proc Am Soc Clin Oncol(22), 1660 (2003).
56. Millikan,R.E.:
Chemotherapy of advanced prostatic carcinoma.
Semin. Oncol. **26** (2), 185-191 (1999).
57. Moore,M.J., Osoba,D., Murphy,K., Tannock,I.F., Armitage,A., Findlay,B., Coppin,C., Neville,A., Venner,P., Wilson,J.:
Use of palliative end points to evaluate the effects of mitoxantrone and low-dose prednisone in patients with hormonally resistant prostate cancer.
J. Clin. Oncol. **12** (4), 689-694 (1994).
58. Newling,D.W., Denis,L., Vermeulen,K.:
Orchiectomy versus goserelin and flutamide in the treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer. Analysis of the criteria of evaluation used in the European Organization for Research and Treatment of Cancer--Genitourinary Group Study 30853.
Cancer **72** (12 Suppl), 3793-3798 (1993).
59. Osoba,D., Tannock,I.F., Ernst,D.S., Neville,A.J.:
Health-related quality of life in men with metastatic prostate cancer treated with prednisone alone or mitoxantrone and prednisone.
J. Clin. Oncol. **17** (6), 1654-1663 (1999).
60. Petermann,F., Bergmann,K.C.:
Lebensqualität und Asthma-eine Einführung.:
Lebensqualität und Asthma
Petermann,F., Bergmann, K.C., München, 9-14 (1994).
61. Petrioli,R., Pozzessere,D., Messinese,S., Sabatino,M., Di,P.T., Marsili,S., Correale,P., Manganelli,A., Salvestrini,F., Francini,G.:
Weekly low-dose docetaxel in advanced hormone-resistant prostate cancer patients previously exposed to

- chemotherapy.
Oncology **64** (4), 300-305 (2003).
62. Petrylak,D.P., Macarthur,R., O'Connor,J., Shelton,G., Weitzman,A., Judge,T., England-Owen,C., Zuech,N., Pfaff,C., Newhouse,J., Bagiella,E., Hetjan,D., Sawczuk,I., Benson,M., Olsson,C.:
Phase I/II studies of docetaxel (Taxotere) combined with estramustine in men with hormone-refractory prostate cancer.
Semin. Oncol. **26** (5 Suppl 17), 28-33 (1999).
 63. Petrylak,D.P., Tangen,C.M., Hussain,M.H., Lara,P.N., Jr., Jones,J.A., Taplin,M.E., Burch,P.A., Berry,D., Moinpour,C., Kohli,M., Benson,M.C., Small,E.J., Raghavan,D., Crawford,E.D.:
Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer.
N. Engl. J. Med. **351** (15), 1513-1520 (2004).
 64. Picus,J., Schultz,M.:
Docetaxel (Taxotere) as monotherapy in the treatment of hormone-refractory prostate cancer: preliminary results.
Semin. Oncol. **26** (5 Suppl 17), 14-18 (1999).
 65. Pienta,K.J., Redman,B.G., Bandekar,R., Strawderman,M., Cease,K., Esper,P.S., Naik,H., Smith,D.C.:
A phase II trial of oral estramustine and oral etoposide in hormone refractory prostate cancer.
Urology **50** (3), 401-406 (1997).
 66. Raffo,A.J., Perlman,H., Chen,M.W., Day,M.L., Streitman,J.S., Buttyan,R.:
Overexpression of bcl-2 protects prostate cancer cells from apoptosis in vitro and confers resistance to androgen depletion in vivo.
Cancer Res. **55** (19), 4438-4445 (1995).
 67. Reese,D.M., Small,E.J.:
Secondary hormonal manipulations in hormone refractory prostate cancer.
Urol. Clin. North Am. **26** (2), 311-21, viii (1999).
 68. Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Krebsregister. 2006. www.rki.de.
 69. Roessner,M., Wit de,R., Tannock,I.F., Yateman,N., Yao,S.-L., Yver,A., Eisenberger,M.A.:
Prostate-specific antigen (PSA) response as a surrogate endpoint for overall survival (OS): Analysis of the TAX 327 Study comparing docetaxel plus prednisone with mitoxantrone plus prednisone in advanced prostate cancer.
J. Clin Oncol **23** (16S), (2005).
 70. Rübber H, Altwein JE:
Therapie des hormonrefraktären metastasierten Prostatakarzinoms.:
Uro-Onkologie
Springer Verlag, Berlin / Heidelberg / New York u.a., 360-388 (1997).
 71. Savarese,D.M., Halabi,S., Hars,V., Akerley,W.L., Taplin,M.E., Godley,P.A., Hussain,A., Small,E.J., Vogelzang,N.J.:
Phase II study of docetaxel, estramustine, and low-dose hydrocortisone in men with hormone-refractory prostate cancer: a final report of CALGB 9780. Cancer and Leukemia Group B.
J. Clin. Oncol. **19** (9), 2509-2516 (2001).

72. Schandry,R., Sporer,H.:
Hypertonie und Lebensqualität. Eine Analyse der Methoden und Ergebnisse.:
Hypertonie und Lebensqualität München, - (1993).
73. Scher,H.I., Fossa,S.:
Prostate cancer in the era of prostate-specific antigen.
Curr. Opin. Oncol. **7** (3), 281-291 (1995).
74. Scher,H.I., Kelly,W.K.:
Flutamide withdrawal syndrome: its impact on clinical trials in hormone-refractory prostate cancer.
J. Clin. Oncol. **11** (8), 1566-1572 (1993).
75. Scher,H.I., Kelly,W.M., Zhang,Z.F., Ouyang,P., Sun,M., Schwartz,M., Ding,C., Wang,W., Horak,I.D.,
Kremer,A.B.:
Post-therapy serum prostate-specific antigen level and survival in patients with androgen-independent
prostate cancer.
J. Natl. Cancer Inst. **91** (3), 244-251 (1999).
76. Scher,H.I., Steineck,G., Kelly,W.K.:
Hormone-refractory (D3) prostate cancer: refining the concept.
Urology **46** (2), 142-148 (1995).
77. Schölmerich,P., Thews,G.:
"Lebensqualität" als Bewertungskriterium in der Medizin.:
"Lebensqualität" als Bewertungskriterium in der Onkologie Stuttgart / New York, 149-164 (1990).
78. Sella,A., Kilbourn,R., Amato,R., Bui,C., Zukiwski,A.A., Ellerhorst,J., Logothetis,C.J.:
Phase II study of ketoconazole combined with weekly doxorubicin in patients with androgen-independent
prostate cancer.
J. Clin. Oncol. **12** (4), 683-688 (1994).
79. Semeniuk,R.C., Venner,P.M., North,S.:
Prostate-specific antigen doubling time is associated with survival in men with hormone-refractory prostate
cancer.
Urology **68** (3), 565-569 (2006).
80. Sinibaldi,V.J., Carducci,M.A., Moore-Cooper,S., Laufer,M., Zahurak,M., Eisenberger,M.A.:
Phase II evaluation of docetaxel plus one-day oral estramustine phosphate in the treatment of patients with
androgen independent prostate carcinoma.
Cancer **94** (5), 1457-1465 (2002).
81. Sitka,C.M., Ledakis,P., Lynch,J., Hauke,R., Tarantolo,S., Bolton,M., Norvell,M., Muhvic,J., Hake,L.,
Wendt,J.:
Weekly docetaxel and estramustine in patients with hormone-refractory prostate cancer.
Semin. Oncol. **28** (4 Suppl 15), 16-21 (2001).
82. Smaletz,O., Scher,H.I., Small,E.J., Verbel,D.A., McMillan,A., Regan,K., Kelly,W.K., Kattan,M.W.:
Nomogram for overall survival of patients with progressive metastatic prostate cancer after castration.
J. Clin Oncol **20** (19), 3972-3982 (2002).

83. Small,E.J., McMillan,A., Meyer,M., Chen,L., Slichenmyer,W.J., Lenehan,P.F., Eisenberger,M.: Serum prostate-specific antigen decline as a marker of clinical outcome in hormone-refractory prostate cancer patients: association with progression-free survival, pain end points, and survival. *J. Clin. Oncol.* **19** (5), 1304-1311 (2001).
84. Small,E.J., Srinivas,S., Egan,B., McMillan,A., Rearden,T.P.: Doxorubicin and dose-escalated cyclophosphamide with granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of hormone-resistant prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* **14** (5), 1617-1625 (1996).
85. Smith,D.C., Dunn,R.L., Strawderman,M.S., Pienta,K.J.: Change in serum prostate-specific antigen as a marker of response to cytotoxic therapy for hormone-refractory prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* **16** (5), 1835-1843 (1998).
86. Smith,M.R., Kabbinavar,F., Saad,F., Hussain,A., Gittelman,M.C., Bilhartz,D.L., Wynne,C., Murray,R., Zinner,N.R., Schulman,C., Linnartz,R., Zheng,M., Goessl,C., Hei,Y.J., Small,E.J., Cook,R., Higano,C.S.: Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J. Clin Oncol* **23** (13), 2918-2925 (2005).
87. Smith,M.R., Kabbinavar,F., Saad,F., Hussain,A., Gittelman,M.C., Bilhartz,D.L., Wynne,C., Murray,R., Zinner,N.R., Schulman,C., Linnartz,R., Zheng,M., Goessl,C., Hei,Y.J., Small,E.J., Cook,R., Higano,C.S.: Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J. Clin Oncol* **23** (13), 2918-2925 (2005).
88. Tannock,I., Gospodarowicz,M., Meakin,W., Panzarella,T., Stewart,L., Rider,W.: Treatment of metastatic prostatic cancer with low-dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. *J. Clin. Oncol.* **7** (5), 590-597 (1989).
89. Tannock,I.F., de,W.R., Berry,W.R., Horti,J., Pluzanska,A., Chi,K.N., Oudard,S., Theodore,C., James,N.D., Turesson,I., Rosenthal,M.A., Eisenberger,M.A.: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* **351** (15), 1502-1512 (2004).
90. Tannock,I.F., Osoba,D., Stockler,M.R., Ernst,D.S., Neville,A.J., Moore,M.J., Armitage,G.R., Wilson,J.J., Venner,P.M., Coppin,C.M., Murphy,K.C.: Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J. Clin. Oncol.* **14** (6), 1756-1764 (1996).
91. Taplin,M.E., Bublej,G.J., Shuster,T.D., Frantz,M.E., Spooner,A.E., Ogata,G.K., Keer,H.N., Balk,S.P.: Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* **332** (21), 1393-1398 (1995).
92. Tumorregister München. www.krebsinfo.de. 2006.
93. Vaishampayan,U., Parchment,R.E., Jasti,B.R., Hussain,M.: Taxanes: an overview of the pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Urology* **54** (6A Suppl), 22-29 (1999).

94. Vaughn,D.J., Brown,A.W., Jr., Harker,W.G., Huh,S., Miller,L., Rinaldi,D., Kabbinavar,F.:
Multicenter Phase II study of estramustine phosphate plus weekly paclitaxel in patients with androgen-independent prostate carcinoma.
Cancer **100** (4), 746-750 (2004).
95. Vogelzang,N.J.:
One hundred thirteen men with hormone-refractory prostate cancer died today.
J. Clin. Oncol. **14** (6), 1753-1755 (1996).
96. Wedding U., Höffken K., Hörtl W.:
Medikamentöse Therapie des hormonsensiblen und homonresistenten Prostatakarzinoms.
Springer-Verlag, 137-143 (2000).
97. WHO:
WHO Handbook for reporting results of cancer treatment. WHO Offset publication., - (1979).
98. Wingo,P.A., Tong,T., Bolden,S.:
Cancer statistics, 1995.
CA Cancer J. Clin. **45** (1), 8-30 (1995).
99. Wirth,M., Altwein,J.E.:
Chemotherapy of prostatic carcinoma.
Urologe A **30** (1), 17-24 (1991).
100. Yagoda,A., Petrylak,D.:
Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer.
Cancer **71** (3 Suppl), 1098-1109 (1993).

8 Anhang

8.1 Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 2.1:	Krebsneuerkrankungen pro Jahr, Quelle: Robert-Koch-Institut, 2006	S.3
Abbildung 2.2:	Prozentualer Anteil ausgewählter Krebserkrankungen in Deutschland Quelle: GEKID in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut, 2006	S.4
Abbildung 2.3:	Prozentualer Anteil an der Zahl der Krebssterbefälle in Deutschland 2002 Quelle: GEKID in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut, 2006	S.4
Abbildung 4.1:	Überlebenszeit in Monaten nach Therapiebeginn	S.51
Abbildung 4.2:	Zeit in Monaten bis zur Tumorprogression	S.52
Abbildung 4.3:	PSA-Verlauf vom 1. bis zum 6. Zyklus	S.55
Abbildung 4.4:	Vergleich der Überlebenszeiten von PSA-Respondern und Nicht-Respondern	S.56
Abbildung 4.5:	Vergleich der TTP von PSA-Respondern und Nicht-Respondern	S.57
Abbildung 4.6:	AP-Verlauf vom 1. bis zum 6. Zyklus	S.59
Abbildung 4.7:	Hb-Verlauf vom 1. bis zum 6. Zyklus	S.61
Abbildung 4.8:	Korrelation zwischen initialem Hb-Wert und Überlebenszeit	S.62
Abbildung 4.9:	Korrelation zwischen initialem Hb-Wert und TTP	S.63
Abbildung 4.10:	Neutrophilen-Verlauf vom 1. bis zum 6. Zyklus	S.67
Abbildung 4.11:	GPT-Verlauf vom 1. bis zum 6. Zyklus	S.70
Abbildung 4.12:	GOT-Verlauf vom 1. bis zum 6. Zyklus	S.72
Abbildung 4.13:	Prognosefaktor „AP“ in bezug auf die TTP	S.75
Abbildung 4.14:	„Globale Lebensqualität“	S.79
Abbildung 4.15:	„Funktioneller Status“	S.80
Abbildung 4.16:	„Arbeitsfähigkeit“	S.80
Abbildung 4.17:	„Emotionaler Status“	S.81
Abbildung 4.18:	„Soziale Interaktion“	S.81
Abbildung 4.19:	„Kognitiver Status“	S.82
Abbildung 4.20:	„Müdigkeit“	S.83
Abbildung 4.21:	„Übelkeit/Erbrechen“	S.84
Abbildung 4.22:	„Kurzatmigkeit“	S.84
Abbildung 4.23:	„Schlafstörung“	S.85
Abbildung 4.24:	„Appetitmangel“	S.85
Abbildung 4.25:	„Durchfall“	S.86
Abbildung 4.26:	„Verstopfung“	S.86
Abbildung 4.27:	„Schmerzen“	S.87
Abbildung 4.28:	„Finanzielle Belastung“	S.87

8.2 Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 2.1:	Überlebenszeiten des HRPCa in Abhängigkeit vom Metastasenstatus und der klinischen Symptomatik	S.8
Tabelle 3.1:	Dosislevel	S.35
Tabelle 3.2:	Hämatologische Toxizität	S.35
Tabelle 3.3:	Nicht-hämatologische Toxizität	S.36
Tabelle 3.4:	Dosismodifikation entsprechend dem CTC-Grad	S.37
Tabelle 3.5:	Funktions- und Symptomskalen	S.45
Tabelle 3.6:	Verwendete Tests und abgeprüfte Hypothesen	S.48
Tabelle 3.7:	Verwendete Tests und abgeprüfte Hypothesen	S.48
Tabelle 4.1:	Lebensalter der Studienteilnehmer	S.50
Tabelle 4.2:	Gruppeneinteilung entsprechend der unterschiedlichen Vorbehandlungen in Bezug auf die Überlebenszeit	S.51
Tabelle 4.3:	Gruppeneinteilung entsprechend der unterschiedlichen Vorbehandlungen in Bezug auf die TTP	S.53
Tabelle 4.4:	PSA-Verlauf vom 1. bis zum 6. Zyklus	S.54
Tabelle 4.5:	PSA-Ansprechrates	S.54
Tabelle 4.6:	PSA-Vergleich erster und dritter Zyklus	S.55
Tabelle 4.7:	PSA-Vergleich erster und sechster Zyklus	S.55
Tabelle 4.8:	Korrelation zwischen PSA-Abfall und Überlebenszeit	S.56
Tabelle 4.9:	Korrelation zwischen PSA-Abfall und TTP	S.57
Tabelle 4.10:	AP-Verlauf vom 1. bis zum 6. Zyklus	S.58
Tabelle 4.11:	AP-Vergleich erster und dritter Zyklus	S.58
Tabelle 4.12:	AP-Vergleich erster und sechster Zyklus	S.58
Tabelle 4.13:	Spearman'scher Rangkorrelationskoeffizient „Initial AP/PSA“ zu „Lebenszeitverlängerung/TTP“	S.59
Tabelle 4.14:	HB-Verlauf vom 1. bis 6. Zyklus	S.60
Tabelle 4.15:	Vergleich der HB-Werte im ersten und dritten Zyklus	S.60
Tabelle 4.16:	Vergleich der HB-Werte im ersten und sechsten Zyklus	S.60
Tabelle 4.17:	CTC-Gradeinteilung Hb-Werte	S.61
Tabelle 4.18:	Korrelation zwischen initialem Hb-Wert und Überlebenszeit	S.62
Tabelle 4.19:	Korrelation zwischen initialem Hb-Wert und der TTP	S.63
Tabelle 4.20:	Leukozyten-Verlauf vom 1. bis 6. Zyklus	S.64
Tabelle 4.21:	Vergleich der Leukozyten-Werte im ersten und dritten Zyklus	S.64
Tabelle 4.22:	Vergleich der Leukozyten-Werte im ersten und sechsten Zyklus	S.64
Tabelle 4.23:	CTC-Gradeinteilung Leukozyten	S.65
Tabelle 4.24:	Neutrophilen-Verlauf vom 1. bis 6. Zyklus	S.66
Tabelle 4.25:	Vergleich der Neutrophilen-Werte im ersten und dritten Zyklus	S.66
Tabelle 4.26:	Vergleich der Neutrophilen-Werte im ersten und sechsten Zyklus	S.66
Tabelle 4.27:	CTC-Gradeinteilung Neutrophile	S.67
Tabelle 4.28:	Thrombozyten-Verlauf vom 1. bis 6. Zyklus	S.68
Tabelle 4.29:	Vergleich der Thrombozyten-Werte im ersten und dritten Zyklus	S.68
Tabelle 4.30:	Vergleich der Thrombozyten-Werte im ersten und sechsten Zyklus	S.68
Tabelle 4.31:	GPT-Verlauf vom 1. bis 6. Zyklus	S.69
Tabelle 4.32:	Vergleich der GPT-Werte im ersten und dritten Zyklus	S.69
Tabelle 4.33:	Vergleich der GPT-Werte im ersten und sechsten Zyklus	S.69
Tabelle 4.34:	GOT-Verlauf vom 1. bis 6. Zyklus	S.71

Tabelle 4.35:	Vergleich der GOT-Werte im ersten und dritten Zyklus	S.71
Tabelle 4.36:	Vergleich der GOT-Werte im ersten und sechsten Zyklus	S.71
Tabelle 4.37:	LDH-Verlauf vom 1. bis 6. Zyklus	S.73
Tabelle 4.38:	Vergleich der LDH-Werte im ersten und dritten Zyklus	S.73
Tabelle 4.39:	Vergleich der LDH-Werte im ersten und sechsten Zyklus	S.73
Tabelle 4.40:	Prognosefaktoren in bezug auf die Überlebenszeit	S.74
Tabelle 4.41:	Prognosefaktoren in bezug auf die TTP	S.74
Tabelle 4.42:	Unerwünschte Ereignisse im Therapieverlauf	S.76
Tabelle 4.43:	Mittelwerte und Standardabweichungen der Scores in den Zyklen 1, 3 und 6	S.78
Tabelle 5.1:	Vergleich aktueller Studienergebnisse	S.95
Tabelle 5.2:	Unerwünschte Ereignisse unabhängig von ihrem Toxizitätsgrad im Therapieverlauf	S.99
Tabelle 5.3:	Toxizitäten im Vergleich	S.100

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität waren folgende Damen / Herren:

In Marburg

Arnold, Aumüller, Bach, Basler, Baum, Barth, Becker, Bertalanffy, Christ, Christiansen, Czubayko, Daut, Eilers, Engenhardt-Cabillic, Feuser, Fuchs, Folz, Geus, Görg, Gotzen, Grzeschik, Grimm, Griss, Gudermann, Hasilik, Happle, Heidenreich, Hellinger, Hertl, Hesse, Hinrichs, Hofmann, Hoyer, Jungelas, Kann, Kern, Klaus, Klenk, Klose, Koolman, Köhler, Kretschmer, Krieg, Kroll, Kuhlmann, Lang, Lammel, Lill, Löffler, Lorenz, Maier, Maisch, Moll, Moosdorf, Müller, Mutters, Neubauer, Oertel, Remschmidt, Renz, Röhm, Rothmund, Schäfer, Schmidt, Schnabel, Schneider, Seitz, Seyberth, Suske, Vogelmeier, Wagner, Weihe, Werner, Westermann, Wilke, Wulf, Zielke

In Kassel

Braun, Fauth, Hesterberg, Löser

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. A. Heidenreich für die Überlassung des Themas der Dissertation sowie seine freundschaftliche und kritische Unterstützung und Beratung während der Durchführung und Auswertung der vorliegenden Arbeit.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei den an der Studie beteiligten urologischen Zentren sowie den niedergelassenen Urologen für die Rekrutierung von über einem Drittel der Probanden.

Bedanken möchte ich mich weiterhin bei zwei guten Freunden, Egbert Dubielzig und Markus Müller, die mich computertechnisch unterstützt haben.

Meiner Familie möchte ich für die stets aufmunternde Begleitung vor, während und nach der Zeit meines Medizinstudiums danken. Ein herzlicher Dank gilt meiner Mutter Karin, die mich immer wieder motiviert hat sowie meinem Vater Udo für die kritische Durchsicht der Arbeit und die orthographische Korrektur.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Mann Jens, und meinen kleinen Sohn Janne, ohne deren Verständnis und Unterstützung die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

