

**Aus der Klinik für Urologie in Zusammenarbeit mit der uro-onkologischen
Gemeinschaftspraxis ATURO –
Partnerpraxis der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin**

DISSERTATION

**Verläufe ambulanter Docetaxel-*Firstline*-Chemotherapien bei Patienten
mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom**

**zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)**

**vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin**

von

Patrick Hofmann

aus Ilmenau

Datum der Promotion: 05.12.2014

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis

1.	Abstrakt.....	1
2.	Einleitung	4
2.1	Epidemiologie und Ätiologie des Prostatakarzinoms.....	4
2.2	Histologie und <i>grading</i> des Prostatakarzinoms.....	5
2.3	<i>Screening</i> und Diagnostik des Prostatakarzinoms.....	7
2.4	PSA.....	8
2.5	Klinisches <i>staging</i> des Prostatakarzinoms.....	10
2.6	Therapie des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms	13
2.7	Therapie des metastasierten, kastrationssensitiven Prostatakarzinoms.....	15
2.8	Therapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms.....	18
2.9	Zytotoxische Chemotherapie mit Taxanen.....	21
2.10	Neue Therapien bei kastrationsresistentem Prostatakarzinom	24
3.	Ziele der Arbeit und Fragestellungen.....	26
4.	Methoden.....	27
4.1	Einschluss- und Ausschlusskriterien	27
4.2	Docetaxel-Therapieschema	28
4.3	Datenerfassung und -auswertung	28
4.4	Messung des Therapieerfolges mittels PSA-Ansprechen.....	30
4.5	Überleben	31
4.6	Erfassung von Nebenwirkungen und Krankheitssymptomen	31
4.7	Kategorisierung der hämatologischen Toxizität.....	32
4.8	Messung und Klassifizierung des Allgemeinzustandes	32
5.	Ergebnisse	34
5.1	Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	34
5.2	<i>Baseline</i> -Charakteristika.....	36
5.3	Ansprechen des PSA-Wertes.....	38
5.4	Gesamtüberleben	40

Inhaltsverzeichnis

5.5	Nebenwirkungen und Krankheitssymptome (n=56)	42
5.6	Hämatologische Toxizität.....	43
5.7	Körpergewicht	46
5.8	Gründe für Beendigung der Therapie bzw. Anpassung der Dosierung.....	47
5.9	Allgemeinzustand und allgemeine Leistungsfähigkeit.....	48
6.	Diskussion.....	50
6.1	Biochemisches PSA-Ansprechen durch Docetaxel-Chemotherapie	50
6.2	Gesamtüberleben während und nach Docetaxel-Therapie	52
6.3	Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes durch Nebenwirkungen der Chemotherapie und durch Krankheitssymptome.....	53
6.4	Depression der Hämatopoese durch Docetaxel-Chemotherapie	57
6.5	Aussagefähigkeit und Limitationen der Arbeit	59
7.	Abkürzungsverzeichnis.....	62
8.	Literaturverzeichnis	64
9.	Eidesstattliche Versicherung	78
10.	Lebenslauf	79

1. Abstrakt

Einleitung: Docetaxel ist ein etabliertes Chemotherapeutikum beim kastrationsresistenten Prostatakazinom (CRPCa), da es zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens führt (Tannock IF et al. 2004, Petrylak DP et al. 2004). In der klinischen Praxis liegen jedoch differente Bedingungen im Vergleich zu den Zulassungsstudien TAX 327 und SWOG 99-16 vor.

Ziel: Es sollte analysiert werden, wie das PSA (Prostata-spezifisches Antigen)-Ansprechen und das Gesamtüberleben unter der Docetaxel-Therapie beim betrachteten, regionalen Patientenkollektiv war, welche Nebenwirkungen und Krankheitssymptome es unter Berücksichtigung der hämatologischen Toxizität gab und wie der Allgemeinzustand der Patienten dadurch beeinflusst wurde. Die Ergebnisse sollten im Vergleich mit der TAX 327-Studie diskutiert werden.

Methodik: Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Analyse von Verläufen ambulanter Docetaxel-Firstline-Chemotherapien bei 56 CRPCa-Patienten einer Berliner Urologie-Praxis zwischen dem 26.6.2003 und dem 15.9.2009.

Ergebnisse: Eine PSA-Remission konnte nach 3 bzw. 6 Chemotherapiezyklen bei 44,2 % bzw. 47,6 % der Patienten erreicht werden. Einen ähnlichen Erfolg bezüglich der PSA-Remission zeigte auch die TAX 327-Studie (Tannock IF et al. 2004).

Das nach Kaplan-Meier-Methode geschätzte mediane Gesamtüberleben war mit 30 Monaten mehr als 10 Monate länger als bei der TAX 327-Studie. Das längere Gesamtüberleben war möglicherweise

1. durch eine frühere Indikationsstellung zur Chemotherapie (dadurch statistischer Effekt und besserer Allgemeinzustand der Patienten) und
2. durch eine bessere lokale Tumorkontrolle durch mehr primär radikal prostatektomierte Patienten bedingt.

Während der Chemotherapie wurden viele Nebenwirkungen (z.B. Nausea/Emesis, Ödembildung oder Sensibilitätsstörungen), aber auch Krankheitssymptome (z.B. Knochen-/Rückenschmerzen) dokumentiert. Die Patienten litten mit 73,2 % am häufigsten unter Fatigue, wobei nicht klar ist, welchen Anteil die Docetaxel-Chemotherapie daran hat, da Fatigue an sich ein häufiges Symptom bei Krebspatienten ist (De Waele S et al. 2010). Therapieabbrüche wegen Hospitalisierung, Verschlechterung des Gesundheitszustandes oder Nebenwirkungen gab es insgesamt bei 16 Patienten (30 %). Die hämatologische Toxizität von Docetaxel betraf vor allem

Abstrakt

die Leukozyten. 76,3 % der Patienten zeigten eine Grad 3-/4-Leukozytopenie. Eine meist mild ausgeprägte Anämie war unter der Therapie häufig.

Trotz der häufigen Nebenwirkungen (ähnlich der TAX 327-Studie) war die allgemeine Leistungsfähigkeit bei rund 87 % der Patienten sowohl nach 3 als auch nach 6 Chemotherapiezyklen nur geringfügig oder nicht eingeschränkt. Der Anteil der Patienten mit deutlich eingeschränktem Allgemeinzustand stieg jedoch mit größer werdender Anzahl der Chemotherapiezyklen.

Schlussfolgerung: Die Docetaxel-Chemotherapie bei CRPCa zeigte beim regionalen Patientenkollektiv eine gute Wirksamkeit bezüglich des PSA-Ansprechens. Das mediane Überleben war deutlich länger als bei der Docetaxel-Zulassungsstudie TAX 327. Trotz der zahlreichen dokumentierten Nebenwirkungen war der Allgemeinzustand der Patienten meist nur wenig beeinträchtigt.

Abstract

Introduction: Docetaxel is a well-established chemotherapeutic agent for the treatment of castration-resistant prostate cancer (CRPCa). Large-scale trials TAX 327 and SWOG 99-16 showed a significantly increased overall survival (Tannock IF et al 2004, Petrylak DP et al. 2004). Nevertheless, some aspects in the clinical setting may differ from the large-scale trials. The objective was to analyze PSA response and overall survival in a local patient cohort treated with Docetaxel. Additionally, side effects, symptoms, haematopoietic toxicity and general condition should be recorded. The results should be discussed and compared to the TAX 327-study.

Methods: The study is a retrospective analysis of ambulant docetaxel-firstline-chemotherapies of 56 CRPCa-patients in an urological practice in Berlin between 26 June 2003 and 15 September 2009.

Results: 44.2% (47.6%) of the patients achieved PSA remission after 3 chemotherapy cycles (6 chemotherapy cycles). A similar success according to PSA remission showed the TAX 327-study (Tannock IF et al. 2004).

The overall-survival which was estimated with the Kaplan-Meier- method was more than 10 months longer (median overall survival 30 months) compared to the TAX 327 study. The longer overall-survival may be caused by

Abstrakt

1. an earlier indication for chemotherapy (therefore statistical effect and better patients condition)
2. a better local control of the neoplasm because of more primary radical prostatectomies.

During the chemotherapy several side effects (for example nausea/emesis, oedema or paraesthesia) and symptoms (for example bone/ back pain) were documented. The most common symptom was fatigue (73.2 %). However it is not clear, if fatigue is caused by docetaxel chemotherapy or by the disease itself (DE Waele S et al. 2010). Withdrawal of the therapy due to hospitalization, deterioration of general condition or side effects was observed in 16 patients (30 %).

The haematopoietic toxicity of docetaxel affected mainly leucocytes. 76.3 % of the patients showed a grade 3 or 4 leucocytopenia. Furthermore a mild anaemia frequently appeared during the therapy.

Despite frequent side effects (similar to TAX 327 study) the general condition was not or only slightly influenced in about 87 % of the patients both after 3 and 6 chemotherapy cycles. The proportion of patients with reduced general condition increased with the number of chemotherapy cycles.

Conclusion: The docetaxel chemotherapy showed in the local patient cohort a good effectiveness concerning the PSA-response. The median survival was clearly longer than at the docetaxel registration trial TAX 327. In spite of many documented side effects the general condition was only slightly affected.

2. Einleitung

2.1 Epidemiologie und Ätiologie des Prostatakarzinoms

Laut Robert Koch-Institut werden in Deutschland jährlich rund 58.000 Prostatakarzinome (PCa) neu diagnostiziert. Die Inzidenz beträgt damit circa 140/100.000 Männer pro Jahr. Beim Mann ist die physiologischerweise 20-30 g schwere Prostata mit 25 % die häufigste Lokalisation maligner Neubildungen. Das Prostatakarzinom steht mit 10 % an dritter Stelle bei den zum Tode führenden Krebserkrankungen. Es ist bei einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 69 Jahren eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Lediglich in seltenen Fällen tritt das PCa vor dem 50. Lebensjahr auf. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 87 % (Robert Koch-Institut 2010). Man findet deutliche geographische und ethnische Unterschiede in der Häufigkeit des Prostatakarzinoms. So ist beispielsweise bei schwarzen US-Amerikanern die Inzidenzrate höher als bei weißen US-Amerikanern (Hoffman RM et al. 2001). Im weltweiten Vergleich ist die Inzidenzrate bei Asiaten am niedrigsten (Pu YS et al. 2004).

Die genaue Ätiologie des Prostatakarzinoms ist unbekannt. Jedoch gelten einige Risikofaktoren als belegt. Der wichtigste Risikofaktor ist das Alter (Gemeinsames Krebsregister 2005 und 2006). Es konnte außerdem eine familiäre Häufung des Prostatakarzinoms nachgewiesen werden. Männer, deren Verwandte ersten Grades ein Prostatakarzinom haben, weisen ein mehr als zweifach erhöhtes Erkrankungsrisiko auf (Zeegers MP et al. 2003; Johns LE et al. 2003). Eine Rolle spielen prädisponierende Genpolymorphismen und -mutationen. Seltene hereditäre Formen des Prostatakarzinoms sind bekannt. Hierfür wurden verschiedene Hochrisikogene im Genom wie zum Beispiel das Ribonuclease-L-Gen oder das HPCX-Gen gefunden (Carpten J et al. 2002; Yaspán BL et al. 2008).

Die deutlich differenten Krankheitshäufigkeiten bei verschiedenen ethnischen Gruppen basieren nicht nur auf der unterschiedlichen Genetik, sondern auch auf unterschiedlichen Lebens- und Ernährungsweisen. Trotz des vergleichsweise geringen Erkrankungsrisikos bei Asiaten ist auch bei diesen ein steigender Trend zu erkennen, was möglicherweise mit dem Einzug des westlichen Lebensstils in die asiatischen Länder in Zusammenhang steht (Pu YS et al. 2004). Es gibt Hinweise darauf, dass eine Ernährungsweise, die reich an Energie, Gesamtfett, tierischen Fetten, Milch, Kalzium und rotem Fleisch ist, die Entstehung des Prostatakarzinoms begünstigt (Zhu G et al. 2005). Lycopene aus Tomaten und Phytoöstrogene hingegen können das Erkrankungsrisiko möglicherweise vermindern (Etminan M et al. 2004; Ozasa K et al. 2004).

Körperliche Aktivität scheint das Erkrankungsrisiko für Prostatakrebs nicht zu beeinflussen (Moore SC et al. 2008; Zeegers MP et al. 2005).

Die Karzinogenese des Prostatakarzinoms ist androgenabhängig. 5 α -Reduktasehemmer, wie z.B. Finasterid oder Dutasterid, die die Umwandlung von Testosteron in das biologisch wirksamere Dihydrotestosteron hemmen, haben einen präventiven Effekt, sind aber in Deutschland zur Prävention des Prostatakarzinoms nicht zugelassen (Wilt TJ et al. 2008).

2.2 Histologie und *grading* des Prostatakarzinoms

Die histologische WHO (*World Health Organisation*)-Klassifikation maligner und potentiell maligner Tumoren der Prostata umfasst eine Vielzahl verschiedener Entitäten, wobei ein Großteil dieser malignen Prostataveränderungen sehr selten vorkommt. 95 % der Prostatamalignome sind Adenokarzinome. Diese sind epithelialen Ursprungs, das heißt, sie entstehen aus dem Drüsengewebe der Prostata (Eble JN et al. 2004).

Nach *Mc Neal* wird die Vorsteherdrüse in vier Zonen unterteilt. Für das Prostatakarzinom ist vor allem die periphere Zone von Bedeutung. Sie ist kaudal und peripher gelegen und enthält 70 % des Drüsengewebes. Ein Großteil der Prostatakarzinome entsteht hier (Mc Neal JE 1981).

Das Tumor-*grading* erfolgt nach *Donald F. Gleason*, nach WHO oder nach *Helpap*. Am gebräuchlichsten ist das im Jahre 2005 modifizierte *Gleason-Grading*-System. Diese Einteilung basiert auf histologischen Wachstumsmustern (*pattern*) des Karzinoms. Im Gegensatz zum *grading* nach WHO und *Helpap* finden zytologische Malignitätskriterien beim *Gleason*-System keine Berücksichtigung. Für die Wachstumsmuster werden Punktwerte auf einer Skala von 1 bis 5 vergeben (Epstein JI et al. 2005).

Einleitung

Tabelle 1: modifizierte Gleason-Punktwerte nach Wachstumsmustern des Prostatakarzinoms (Epstein JI et al. 2005)

Punktwert	Drüsenarchitektur/Wachstumsmuster
1	runde bis ovale Einzeldrüsen, mittelgroß, uniform, dicht nebeneinander liegend, gegen die Umgebung scharf abgegrenzt
2	wie <i>Gleason 1</i> , ziemlich umschrieben, jedoch weniger uniforme und lockerer angeordnete Drüsen als bei <i>Gleason 1</i> , am Rand des Tumorknotens ist eine minimale Infiltration in gesundes Prostatagewebe möglich
3	Kleinere Drüsen als bei <i>Gleason 1</i> und 2, unregelmäßige Drüsengröße und Form, reichlich Stromaanteile, umschriebene, cribriforme Strukturen, Infiltration in gesundes Prostatadrüsengewebe
4	schlecht abgrenzbare Drüsen, Verschmelzung von Drüsen zu großen, cribriformen Drüsenmassen, Drüsenverzweigung, irreguläre Drüsengrenzen, schlecht geformte Drüsenlumina, hypernephromatoid
5	solide, undifferenzierte Epithelhaufen oder Einzelzellen, keine glanduläre Differenzierung, Komedokarzinom mit zentraler Nekrose umgeben von papillären, cribriformen oder soliden Zellmassen

Der erste Punktwert wird vergeben für das primär vorherrschende Wachstumsmuster (z.B. 3) und der zweite Punktwert für das zweithäufigste Wachstumsmuster des Karzinoms innerhalb der Biopsie (z.B. 4). Die Addition aus beiden (z.B. $3 + 4 = 7$) ergibt den *Gleason-Score*. Dieser bewegt sich demnach zwischen 2 und 10. Je höher der Punktwert, desto stärker ist die Abweichung des Karzinoms von der ursprünglichen physiologischen Drüsenstruktur und umso größer ist die Entdifferenzierung. Der *Gleason-Score* ist ein aussagekräftiger prognostischer Marker für das Prostatakarzinom (Epstein JI 2010):

Gleason-Score 2 bis 4 = *low-grade* PCa

Gleason-Score 5 bis 7a(=3+4) = *intermediate-grade* PCa

Gleason-Score 7b(=4+3) bis 10 = *high-grade* PCa

Zu den potentiell präkanzerösen Läsionen der Prostata zählen die prostatiche intraepitheliale Neoplasie (PIN) und die atypische mikroglanduläre Proliferation (*atypical small acinar*

proliferation – ASAP). Die stark entdifferenzierte *high-grade* PIN wird im Gegensatz zur *low-grade* PIN als Präkanzerose des Prostatakarzinoms eingeschätzt (Bostwick DG et al. 2004). Auch das Vorliegen einer ASAP ist mit einem hohem Risiko für die spätere Diagnose eines Prostatakarzinoms assoziiert (Schlesinger C et al. 2005).

2.3 Screening und Diagnostik des Prostatakarzinoms

Frühsymptome bei Prostatakrebs sind selten. Mehr als zwei Drittel der neu diagnostizierten PCa-Patienten sind asymptomatisch (Miller DC et al. 2003).

Meist treten Beschwerden erst im fortgeschrittenen Stadium, d.h. wenn die Organkapsel durchbrochen ist, auf. Die Symptome sind zunächst denen bei benigner Prostatahyperplasie ähnlich. Es können Miktionsbeschwerden jeglicher Art, Hämaturie, Inkontinenz sowie Erektions- bzw. Ejakulationsstörungen auftreten. Häufiger äußert sich das PCa jedoch in Rücken- und Knochenschmerzen sowie Lumboischialgien durch Knochenmetastasierung. Pathologische Wirbelkörperfrakturen eventuell mit neurologischen Ausfällen sind möglich. Seltener kann der Patient bei weit fortgeschrittenen Tumoren durch B-Symptomatik wie Gewichtsabnahme, Fieber, Nachtschweiß, Appetitverlust, Leistungsminderung und Blässe auffällig werden.

Neben der klinisch manifesten Form des Prostatakarzinoms gibt es das inzidentelle PCa, welches in einer histologischen Untersuchung nach TURP (transurethraler Resektion der Prostata) bei asymptomatischen Patienten entdeckt wird, das latente PCa, welches autopsisch nach dem Tode entdeckt wird, und das okkulte PCa, bei welchem Metastasen ohne Nachweis des Primärtumors vorliegen. Das durch PSA-*screening* entdeckte PCa macht meist keine Beschwerden.

Aufgrund der Problematik der fehlenden Frühsymptome kommt dem *screening* und der Früherkennung eine besondere Bedeutung zu. Die entscheidende Frage ist, ob ein *screening* eine Reduktion der Mortalität und/oder der tumorbedingten Morbidität nach sich zieht. Dies ist nicht abschließend gesichert. In einer großen, randomisierten, europäischen Studie zeigte sich, dass 1410 Männer *gescreent* werden müssen und 48 Prostatakarzinome behandelt werden müssen um einen Todesfall verglichen mit nicht-*gescreenten* Patienten zu vermeiden. Dies entspricht einer Senkung der Prostatakarzinom-bedingten Mortalität um 20 % durch PSA-*screening* (Schröder FH et al. 2009). Dementgegen zeigte eine große, jedoch umstrittene, Studie aus den USA keine Reduktion der PCa-Mortalität durch *screening* (Andriole GL et al. 2009).

Ab dem 40. Lebensjahr sollte, wenn der Patient es wünscht und eine voraussichtliche Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren besteht, ein *screening* durch eine Bestimmung des prostata-

Einleitung

spezifischen Antigens (PSA) im Blutserum in Kombination mit einer digital-rektalen Untersuchung (DRU) erfolgen (Wirth M et al. 2009).

Bei der DRU kann der dorsale Anteil der Prostata, der an die Rektumampulle angrenzt, von rektal aus mit dem Finger palpiert werden. Sowohl Sensitivität als auch Spezifität und positiv prädiktiver Wert sind bei der DRU deutlich niedriger als bei der PSA-Bestimmung (Mistry K et al. 2003). Bildgebende Verfahren wie der transrektale Ultraschall (TRUS) werden aufgrund zu geringer Sensitivität und Spezifität beim *screening* nicht routinemäßig eingesetzt.

Voraussetzung für die Durchführung eines *screenings* ist die Aufklärung des Patienten über Nutzen und Risiken des *screenings* und über die sich daraus ergebenden Konsequenzen (Wirth M et al. 2009). Ein Nachteil kann eine aus dem *screening*-Ergebnis folgende Übertherapie sein. Dies könnte bedeuten, dass möglicherweise insbesondere ältere Männer therapiert werden, bei denen das PCa ohne Therapie nicht zum Tode geführt und zu Lebzeiten keine Beschwerden gemacht hätte (Bryant RJ et al. 2008; Jeldres C et al. 2008). Dies belegt auch die aus Autopsiestudien bekannte sehr hohe Prävalenzrate des latenten PCa von über 30 % bei Männern ab dem 60. Lebensjahr (Sanchez-Chapado M et al. 2003; Soos G et al. 2005). Erschwert wird die Therapieentscheidung durch das Fehlen verlässlicher Prognoseparameter.

Eine Indikation zur Biopsie besteht bei karzinomverdächtigem DRU-Befund und/oder bei kontrolliertem PSA-Wert ≥ 4 ng/ml bei der erstmaligen Früherkennungskonsultation (unter Verwendung der Hybritech-Kalibrierung) und/oder bei auffälligem PSA-Anstieg (ohne Wechsel des Bestimmungsverfahrens und unter Berücksichtigung der intraindividuellen Variabilität) (Wirth M et al. 2009).

Die Diagnose Prostatakarzinom sollte mittels TRUS-gestützter und unter Antibiotikaschutz stattfindender Biopsieentnahme von 10 bis 12 Stanzzyllindern (aktueller Trend bis zu 18 Stanzzyylinder) und anschließender histologischer und zytologischer Untersuchung gesichert werden (Eichler K et al. 2006, Chen ME et al. 1999).

2.4 PSA

Das prostataspezifische Antigen ist neben anderen Proteasen und Polyaminen im dünnflüssigen, milchigtrüben Prostatasekret enthalten. Es ist eine serinspezifische Protease aus der Gruppe der Kallikreine. Die Hauptfunktion des Prostatasekretes und des Enzyms PSA ist das Verhindern der vorzeitigen Koagulation des Ejakulats in der Urethra des Mannes. Die PSA-Expression ist androgenabhängig und erfolgt fast ausschließlich in den Epithelzellen der Prostata. Erhöhungen

Einleitung

des PSA-Spiegels finden sich nicht nur beim Prostatakarzinom, sondern auch bei benigner Prostatahyperplasie, bei Prostatitis, bei Manipulationen wie Biopsie und Zystoskopie oder auch aus anderen Gründen, so dass das PSA nicht tumorpezifisch ist (Stamey TA et al. 1987, Oesterling JE 1991). Ejakulationen scheinen das Serum-PSA nicht zu erhöhen (Heidenreich A et al. 1997).

PSA wird als Tumormarker für das Prostatakarzinom verwendet. Ein vielfach verwendeter Grenzwert für das Serum-PSA liegt bei 4 ng/ml. Bei höheren Werten sollte eine Prostatabiopsie unter dem Verdacht einer malignen Veränderung erfolgen (Wirth M et al. 2009). Wie oben beschrieben ist die Spezifität des PSA relativ gering. Bei einem positiv prädiktivem Wert von 32 % für den Grenzwert von 4 ng/ml wird folglich bei 68 % der gescreenten Männern eine Biopsie durchgeführt, ohne dass histologisch ein Karzinom vorliegt (Catalona WJ et al. 1994). Ein weiteres Problem liegt darin, dass auch bei niedrigen PSA-Werten von < 4 ng/ml Karzinome vorliegen können, die bei einem Grenzwert von 4 ng/ml übersehen werden (Thompson IM et al. 2004). Daher sollte eine Prostatabiopsie unter dem Verdacht eines PCa auch bei auffälligem PSA-Anstieg von z.B. 0,75 ng/ml/Jahr erfolgen (Wirth M et al. 2009, Carter HB et al. 1992). Es konnte gezeigt werden, dass bei PCa-Patienten die PSA-Verdopplungszeit vor Diagnosestellung kürzer und die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (*PSA-velocity*) vor Diagnosestellung größer ist als bei gesunden Männern. Bisher wurde kein genauer Grenzwert für beide Parameter festgelegt, ab dem eine Prostatabiopsie erfolgen soll; zumal die prädiktive Aussagekraft beider Parameter bezüglich des Ergebnisses der Prostatabiopsie gering ist (Raaijmakers R et al. 2004). Bei sehr niedrigen Grenzwerten des PSA-Anstiegs erfolgen möglicherweise aufgrund der mittleren biologischen Schwankungsbreite des PSA-Wertes von 20 % viele Biopsien, ohne dass ein Prostatakarzinom vorliegt (Söletormos G et al. 2005).

Bei Untersuchungen an großen Patientenkollektiven korreliert die Höhe des PSA-Wertes vor Diagnosestellung mit dem Tumorstadium. Er kann jedoch isoliert nur sehr eingeschränkt als Prädiktor für das Tumorstadium des einzelnen Patienten benutzt werden (Kleer et al. 1993).

Eine wichtige Rolle spielt das PSA in der Tumornachsorge nach Radikaloperation oder Strahlentherapie. Ebenso kommt es als Parameter für das Ansprechen einer antiandrogenen Therapie oder einer Chemotherapie zur Anwendung. Trotz einiger Limitationen konnte gezeigt werden, dass eine deutliche Reduktion des PSA-Wertes unter der Chemotherapie mit einem verbesserten Überleben assoziiert ist (Small EJ et al. 2001, Petrylak DP et al. 2006, North SA et al. 2008, Armstrong AJ et al. 2007, Armstrong AJ et al. 2009).

2.5 Klinisches *staging* des Prostatakarzinoms

Das klinische *staging* dient der Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung, des Lymphknotenstatus und der Erfassung von Knochen- und Fernmetastasen. Um das *staging* risikoadaptiert durchzuführen und die diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen sinnvoll einzusetzen kann eine Abschätzung des Tumorstadiums mittels Normogrammen basierend auf PSA-Wert, *Gleason-Score* und klinischen T-Stadium erfolgen. Die prädiktive Genauigkeit dieser Normogramme bezüglich einer Lymphknotenmetastasierung bzw. bezüglich extrakapsulärem Tumorwachstum beträgt rund 80 % (Briganti A et al. 2006, Steuber T et al. 2006).

Beim T-*staging*, welches der Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung dient, kommen vor allem die digital-rektale Untersuchung, die PSA-Messung, die histologische Beurteilung der Stanzbiopsate und eventuell der TRUS zum Einsatz. Wenn die Kombination dieser Untersuchungen den Verdacht auf ein lokal-fortgeschrittenes Karzinom ergibt, kann eine Magnetresonanztomographie (MRT) der Beckenorgane erfolgen. Der positiv prädiktive Wert für die Detektion von extrakapsulärem Tumorwachstum mittels MRT liegt bei rund 85 % (Heuck A et al. 2003).

Beim N-*staging*, welches der Beurteilung des regionären Lymphknotenbefalls dient, werden die periprostatichen, parailiakalen und präsakralen Lymphknoten beurteilt, da der lymphatische Abfluss und damit auch die lymphogene Metastasierung des Prostatakarzinoms entlang der Beckengefäße zu den iliakalen und sakralen Lymphknoten erfolgt. Zur sicheren Beurteilung des Lymphknotenstatus ist eine Lymphadenektomie erforderlich, da bildgebende Verfahren wie Computertomographie (CT) und konventionelles MRT unter dem Aspekt der Lymphknotenmetastasierung nur eingeschränkt verwendbar sind (Hövels AM et al. 2008). Allerdings kann durch multiparametrische MR-Bildgebung und insbesondere durch die USPIO (*ultrasmall superparamagnetic iron oxide*)-MRT eine hohe Detektionsrate für Lymphknotenmetastasen erreicht werden (Weidner A et al. 2010, Wu L et al. 2010).

Die wichtigste Bedeutung beim M-*staging*, welches der Detektion von Fernmetastasen dient, hat aufgrund der vorwiegend ossären Metastasierung des Prostatakarzinoms die Skelettszintigrafie mittels ^{99m}Tc-markierten Bisphosphonaten. Diese Methode ist für die beim PCa in erster Linie vorkommenden osteolytischen Metastasen sehr sensitiv. Da aber degenerative und entzündliche Veränderungen ebenfalls positive Signale zeigen, ist nachfolgend oft eine radiologische Sicherung suspekter Befunde mittels MRT oder CT erforderlich. Die Skelettszintigrafie sollte bei Vorliegen von Knochenschmerzen, bei lokal-fortgeschrittenem PCa, bei PSA-Werten > 10 ng/ml oder bei *Gleason-Score* ≥ 8 durchgeführt werden, da die

Einleitung

Wahrscheinlichkeit für die Detektion von Knochenmetastasen bei Patienten mit lokal begrenztem PCa nur bei 6,4 %, mit PSA-Werten ≤ 10 ng/ml nur bei 2,3 % und mit Gleason-Score < 8 nur bei 5,6 % liegt (Abuzallouf S et al. 2004, Wirth M et al. 2009).

Die knochenspezifische alkalische Phosphatase (AP) im Serum kann als Marker für das Ausmaß einer Knochenmetastasierung bestimmt werden. Ein auffälliger AP-Wert oder Knochenschmerzen sollten auch eine szintigraphische Untersuchung des Skeletts nach sich ziehen.

Liegt der Verdacht auf Fernmetastasen anderer Lokalisation wie Lunge, Leber, Gehirn oder Haut vor, ist der Einsatz der CT oder MRT für die entsprechenden Regionen sinnvoll. Die PET-CT ist ebenfalls eine geeignete Methode für den Nachweis von Metastasen.

Die Stadien des Prostatakarzinoms werden anhand der TNM-Klassifikation der UICC (*Union Internationale Contre le Cancer*) von 2002 eingeteilt (Wittekind C et al. 2002):

Einleitung

Tabelle 2: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms nach UICC 2002 (Wittekind C et al. 2002)

TNM-Klassifikation	Beschreibung
T – Primärtumor	
TX	Primärtumor nicht bestimmbar
T0	Kein Hinweis auf Primärtumor
T1	Klinisch inapparenter Tumor, nicht palpabel, nicht durch bildgebende Verfahren nachweisbar
T1a	Inzidenteller Tumor: histologisch in 5 % oder weniger des Resektionsgewebes nachweisbar
T1b	Inzidenteller Tumor: histologisch in > 5 % des Resektionsgewebes nachweisbar
T1c	Tumor identifiziert durch Nadelbiopsie, z.B. bei erhöhtem PSA-Wert
T2	Tumor beschränkt auf die Prostata
T2a	Tumor erfasst einen Seitenlappen mit < 50 %
T2b	Tumor erfasst einen Seitenlappen mit > 50 %
T2c	Tumor erfasst beide Seitenlappen
T3	Tumor überschreitet die Prostatakapsel
T3a	Extrakapsulärer Tumor ohne Samenblaseninfiltration
T3b	Tumor infiltriert die Samenblase(n)
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert benachbarte Strukturen
N – regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	Regionärer Lymphknotenbefall
M – Fernmetastasen	
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Kein Anhalt für Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Extraregionärer Lymphknotenbefall
M1b	Knochenmetastasen
M1c	Andere Manifestationen

Als lokal begrenztes Prostatakarzinom werden die Stadien T1 bis 2 N0 M0, als lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom die Stadien T3 bis 4 N0 M0 und als fortgeschrittenes bzw. metastasiertes Prostatakarzinom die Stadien N1 und/oder M1 bezeichnet (Wirth M et al. 2009).

2.6 Therapie des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

Die klinischen Stadien T1 bis 2 N0 M0 sind definitionsgemäß lokal begrenzt und die klinischen Stadien T3 bis 4 N0 M0 lokal fortgeschritten. Das lokale PCa ist potentiell kurativ therapierbar. Die Risikoeinteilung des lokal begrenzten PCa, insbesondere bezüglich eines Rezidivs, erfolgt nach dem PSA-Wert, dem *Gleason-Score* und der klinischen *T-staging*-Kategorie:

- *low-risk* PCa: PSA ≤ 10 ng/ml und *Gleason-Score* ≤ 6 und cT-Kategorie 1c oder 2a.
- *intermediate-risk* PCa: PSA > 10 ng/ml bis ≤ 20 ng/ml oder *Gleason-Score* 7 oder cT-Kategorie 2b.
- *high-risk* PCa: PSA > 20 ng/ml oder *Gleason-Score* ≥ 8 oder cT-Kategorie 2c (Thompson I et al. 2007).

Therapiemöglichkeiten sind radikale Prostatektomie, externe oder interstitielle Strahlentherapiekonzepte mit oder ohne adjuvante antiandrogene Therapie.

Radikale Prostatektomie

Bei der radikalen Prostatektomie wird die gesamte Prostata zusammen mit den Samenblasen, den Ampullen der Ductus deferentes, der Manschette des Blasenhalsses und gegebenenfalls den Lymphknoten in kurativer Absicht chirurgisch entfernt.

Die radikale Prostatektomie ist bei Patienten mit einer Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren und lokal begrenztem PCa die Therapie der Wahl, da ein karzinomspezifischer Überlebensbenefit, ein verringertes Risiko für Metastasen und ein verringertes Risiko für lokalen Tumorprogress gegenüber dem konservativem abwartendem Vorgehen nachgewiesen ist (Heidenreich A et al. 2009; Bill-Axelson A et al. 2005). Die tumorspezifische 10-Jahres-Überlebensrate nach radikaler Prostatektomie liegt bei 86 % (Barry MJ et al. 2001). Die operative Mortalität beträgt weniger als 0,5 % (Catalona WJ et al. 1999).

In direkter Umgebung der Prostata liegen die Nervi splanchnici pelvici. Diese sind parasympatische Fasern aus dem Plexus hypogastricus inferior. Durch die kapselnahe Lage sind

sie bei Operationen des Prostatakarzinoms besonders gefährdet. Daher sind die häufigsten postoperativen Komplikationen bei radikaler Prostatektomie mit 55 % bis 85 % erektile Dysfunktion und mit 6 % bis 10 % hochgradige Harninkontinenz. Dabei gilt, je älter der operierte Patient ist, desto höher ist die postoperative Komplikationsrate (Karakiewicz PI et al. 2004).

Strahlentherapie

Die externe, perkutane Strahlentherapie steht als primäre Therapievariante mit kurativer Intention beim nicht-metastasierten PCa zur Verfügung. Die Therapie erfolgt bei *low-risk* PCa mit mindestens 72 Gy, bei *intermediate-risk* und *high-risk* PCa mit höherer Dosis (> 80 Gy) bzw. in Kombination mit adjuvanter oder neoadjuvanter Hormontherapie, was zur Verbesserung des Überlebens führen kann (Kupelian P et al. 2005; Heidenreich A et al. 2009; Horwitz EM et al. 2008). Die Raten von Harninkontinenz und erektiler Dysfunktion sind etwas niedriger als nach radikaler Prostatektomie. Nebenwirkungen, die durch langfristige Strahlenschäden am unteren Gastrointestinaltrakt verursacht werden, wie Diarrhö oder plötzlicher, starker Stuhldrang, sind dafür häufiger als nach operativer Therapie (Wilt TJ et al. 2008; Potosky AL et al. 2000).

Bei der interstitiellen Strahlentherapie (Brachytherapie) werden permanente Strahlenquellen, sogenannte *seeds*, über Hohlnadeln in die Prostata implantiert. Diese *seeds* enthalten Jod-125 oder Palladium-103 bei der *low-dose-rate* (LDR)-Brachytherapie und Iridium-192 bei der *high-dose-rate* (HDR)-Brachytherapie (Dicker AP et al. 2000; Koukourakis G et al. 2009).

Die 5-Jahres-Rate des PSA-rezidivfreien Überlebens scheint nach interstitieller und perkutaner Strahlentherapie zumindest beim *intermediate-risk* PCA mit 90 % bzw. 86 % minimal über der nach radikaler Prostatektomie zu liegen (Vassil AD et al. 2010). Ein genaues histopathologisches *staging* ist bei der Strahlentherapie im Gegensatz zur operativen Methode jedoch nicht möglich. Außerdem muss sowohl nach der perkutanen als auch nach der interstitiellen Radiatio mit einem rund 1,5- bis 1,9-fach erhöhtem bzw. rund 1,1- bis 1,3-fach erhöhtem relativen Risiko von Zweitmalignomen an Harnblase bzw. Rektum gerechnet werden (Nieder AM et al. 2008). Der direkte prospektive Vergleich von Strahlentherapie und Radikal-OP mit signifikanten Patientenzahlen steht derzeit noch aus.

***Active surveillance* (Aktive Überwachung)**

Bei *active surveillance* werden regelmäßige Verlaufskontrollen des primär nicht-therapierten PCa durchgeführt und es besteht die Intention bei Tumorprogress kurativ zu intervenieren. In Frage kommen für die *active-surveillance*-Strategie Patienten mit lokal begrenztem *low-risk* PCa, Tumornachweis in ≤ 2 Biopsiestanzen und $\leq 50\%$ Tumoranteil pro Stanze (Klotz L 2005). In den ersten 2 Jahren wird alle 3 Monate der PSA-Wert kontrolliert und eine DRU durchgeführt. Bei stabilem PSA-Wert erfolgt die Untersuchung in der Folge halbjährlich. In 12- bis 18-monatigen Abständen sollte eine Kontrollbiopsie der Prostata durchgeführt werden. Das therapeutische Eingreifen erfolgt bei einer Verkürzung der PSA-Verdopplungszeit auf < 3 Jahre oder einem *Gleason-Score* > 6 bzw. bei einer Zunahme der Anzahl positiver Biopsien (Wirth M et al. 2009).

Grundlage der abwartenden Vorgehensweise ist der oft wenig progressive natürliche Verlauf des PCa. Man beobachtete, dass Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom nach 15 bzw. 20 Jahren zu 45 % bzw. 36 % ohne Tumorprogression und zu 77 % bzw. 51 % metastasenfri waren. Das prostatakarzinomspezifische Überleben lag nach 15 Jahren bei 79 % und nach 20 Jahren bei 54 % (Johansson JE et al. 2004). Eine andere Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen *Gleason-Score* und PCa-spezifischer Mortalität an 767 Patienten mit lokal-begrenztem PCa ohne primär kurative Therapie. Es zeigte sich, dass das 15-Jahres-Risiko am PCa zu versterben stark mit der Höhe des initialen *Gleason-Scores* korreliert. Es beträgt bei einem *Gleason-Score* ≤ 6 maximal 30 % und steigt bei einem *Gleason-Score* ≥ 7 bis auf maximal 87 % an (Albertsen PC et al. 1998).

Active surveillance ist eine Strategie zur Verminderung des Risikos einer Übertherapie vor allem bei älteren PCa-Patienten. Durch diese Vorgehensweise bleibt einem Teil der Patienten, bei denen das PCa nicht zum Tode führt und nicht symptomatisch wird, ein invasiver Eingriff mit all seinen Konsequenzen erspart.

2.7 Therapie des metastasierten, kastrationssensitiven Prostatakarzinoms

***Watchful waiting* (kontrollierendes Abwarten)**

Bei *watchful waiting* erfolgt das therapeutische Eingreifen erst bei symptomatischem Progress und dann in palliativer Absicht (Parker C 2004). Der Patient muss regelmäßig zu

Kontrolluntersuchungen vorstellig werden. Vorteil dieses Vorgehens ist der Wegfall möglicher Nebenwirkungen bei jedoch kürzerem progressionsfreiem Überleben gegenüber einer sofortigen antiandrogenen Therapie (Wirth M et al. 2004).

Androgensuppressive Hormontherapie

Der Begriff „androgensuppressive Therapie“ (vereinfacht Hormontherapie) bezeichnet in der vorliegenden Arbeit sämtliche Therapien, die darauf abzielen eine Androgenwirkung an den Prostatakarzinom-Zellen zu unterbinden. In der Literatur wird häufig speziell die Substanzgruppe der Androgenrezeptorantagonisten als Antiandrogene bezeichnet, obwohl es noch weitere Substanzgruppen mit anderen antiandrogenen Mechanismen gibt.

Die Therapie des fortgeschrittenen, metastasierten Prostatakarzinoms ist palliativ. Bei frühzeitigem Einsatz der androgensuppressiven Hormontherapie kommt es sowohl beim symptomatischen, metastasierten PCa als auch beim lokal fortgeschrittenen PCa zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, zu einer Verringerung der progressionsbedingten Komplikationen und zu einer geringgradigen Verbesserung der 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate (*The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group* 1997; Nair B et al. 2002).

Das Wachstum von Prostatazellen und die Karzinogenese des Prostatakarzinoms sind von Androgenen wie Testosteron und Dihydrotestosteron (DHT) abhängig. Testosteron wird in der Prostata über das Enzym 5 α -Reduktase in die aktivere Form DHT umgewandelt. Männer, die keine Androgene produzieren, und solche, die eine defekte 5 α -Reduktase haben, entwickeln kein Prostatakarzinom (Wu CP et al. 1991; Zhu YS et al. 2009).

Die Synthese der Androgene im Hoden wird durch das luteinisierende Hormon (LH) und das Follikel-stimulierende Hormon (FSH) aus der Hypophyse getriggert. Die Ausschüttung von LH und FSH wird wiederum durch das Gonadotropin-*Releasing* Hormon (GnRH) angeregt. Nebenwirkungen der Androgendeprivation wie Abnahme von Muskelmasse, Fatigue, Osteoporose, Abnahme von Libido und Sexualfunktion, Hitzewallungen und Veränderungen des Lipidstoffwechsels können Gesundheit und Lebensqualität der betroffenen Männer beeinträchtigen (Holzbeierlein JM et al 2003). Außerdem ist eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos unter der Hormontherapie beschrieben (Levine GN et al. 2010).

Es gibt verschiedene Möglichkeiten des Androgenentzugs bzw. der Androgen-Wirkungsblockade wie z.B.:

- GnRH-Agonisten (z.B. Leuprorelin oder Goserelin)

Einleitung

- GnRH-Antagonisten (z.B. Degarelix oder Abarelix)
- Bilaterale Orchiektomie (chirurgische Entfernung der Hoden/von Hodengewebe)
- Steroidale Androgenrezeptorantagonisten (z.B. Cyproteronacetat)
- Nicht-steroidale Androgenrezeptorantagonisten (z.B. Bicalutamid oder Flutamid)

Die medikamentöse Hormontherapie insbesondere mit GnRH-Agonisten ist der bilateralen Orchiektomie bezüglich des Überlebens nahezu gleichwertig und zudem reversibel, sodass man den Patienten die möglichen psychischen Auswirkungen der bilateralen Orchiektomie ersparen kann (Seidenfeld J et al. 2000).

Der bisherige Standard der chemischen Kastration beim PCa ist die Anwendung von GnRH-Agonisten wie Leuprorelin und Goserelin (Heidenreich A et al. 2009). Die Wirkung von GnRH-Agonisten beruht auf der Tatsache, dass die Hypophyse durch permanentes Vorhandensein von GnRH desensibilisiert wird. Das heißt, es kommt zur *Down-Regulation* von GnRH-Rezeptoren, was zur Senkung der FSH- bzw. LH-Ausschüttung und damit zu stark verminderten Serum-Testosteronwerten führt (Chengalvala MV et al. 2003). Initial kann es zum sogenannten *Flare-up*-Phänomen kommen. Dies bedeutet, dass LH-, FSH- und Androgenspiegel kurzzeitig stark ansteigen. Zur Abmilderung des *Flare-up*-Phänomens ist der gleichzeitige Einsatz von Androgenrezeptorantagonisten in den ersten Monaten der GnRH-Analoga-Therapie sinnvoll (Bublely GJ 2001).

Die neuere Gruppe der GnRH-Antagonisten blockiert kompetitiv GnRH-Rezeptoren, wodurch FSH-/LH- und damit auch Androgenspiegel schneller als bei der Gabe von GnRH-Agonisten sinken. Bei dieser Therapieform existiert kein *Flare-up*-Phänomen (Klotz L et al. 2008, Wolff JM 2009).

Die Androgenrezeptorantagonisten, in der Literatur oft Antiandrogene genannt, blockieren den Androgenrezeptor. Steroidale Antiandrogene haben zusätzlich eine gestagene Wirkung, was zu einer Senkung der Testosteronproduktion führt. Bei der Behandlung mit nicht-steroidalen Antiandrogenen bleibt diese unbeeinflusst. Unter der Androgenrezeptorblockade wird ein Teil des Testosterons peripher in Östrogen umgewandelt. Dies bedingt die Nebenwirkungen Gynäkomastie und Mastodynie (Iversen P et al. 2000).

Die 5 α -Reduktasehemmer blockieren die Bildung von DHT durch Inhibierung des in den Prostatazellen vorliegenden Enzyms 5 α -Reduktase. Sie werden jedoch aktuell nicht in der Therapie des PCa eingesetzt. Eine zukünftige Domäne der 5 α -Reduktasehemmer könnte die

Prophylaxe des Prostatakarzinoms sein (Wilt TJ et al. 2010, Stroepe SA et al. 2010). Gute klinische Effekte erzielen sie bei der benignen Prostatahyperplasie (Naslund MJ et al. 2007).

Unter dem Prinzip der maximalen Androgenblockade (MAB) versteht man die Kombination aus GnRH-Agonisten und Androgenrezeptorantagonisten. Hiermit blockiert man neben der Androgenproduktion in den Hoden auch die Wirkung der restlichen 5-10 % des Testosterons, das in den Nebennieren gebildet wird. Gegenüber der Monotherapie mit GnRH-Agonisten zeigt sich unter MAB eine Steigerung der 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von bis zu 5 % (*Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group* 2000, Schmitt B et al. 2001).

Um der Osteoporoseentstehung und dem erhöhtem Frakturrisiko entgegenzuwirken kommen Bisphosphonate wie zum Beispiel Zoledronat oder Alendronat zum Einsatz (Holmes-Walker DJ et al. 2006, Greenspan SL et al. 2007, Higano CS 2003). Eine Reduktion von Knochenfrakturen konnte auch durch den Einsatz von Denosumab gezeigt werden (Smith MR et al. 2009). Das seit 2011 in der Europäischen Union zugelassene Denosumab ist ein humaner monoklonaler IgG2-anti-RANKL-Antikörper, der die Interaktion des RANK-Rezeptors auf Präosteoklasten mit RANK-Ligand (RANKL) auf Osteoblasten hemmt und damit die Knochenresorption vermindert (Preisinger E 2007).

2.8 Therapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms

Kastrationsresistentes Prostatakarzinom (CRPCa)

Unter Kastrationsresistenz versteht man einen Tumorprogress gemessen am kontinuierlichen PSA-Anstieg und/oder an der Zunahme der Tumormasse bzw. der Metastasen bei laufender antiandrogener Therapie mit Serum-Testosteronwerten im Kastrationsbereich unter 20-50 ng/dl. (Scher HI et al. 2008, Wirth M et al. 2009, Saad F et al. 2010, Harris WP et al. 2009).

Bis vor einiger Zeit verwendete man den Begriff hormonrefraktär statt kastrationsresistent. Man ging beim hormonrefraktären PCa von einer Androgenunabhängigkeit und Progression unter jeglicher hormonmodifizierender Therapie aus.

Das kastrationsresistente PCa muss nicht zwangsläufig androgenunabhängig bzw. hormonrefraktär sein. Innerhalb der CRPCa-Zellen kommt es zur intracrinen Androgensynthese aus Cholesterin oder Vorläufer-Steroiden (Montgomery RB et al. 2008, Mostaghel EA et al. 2008). Im Gegensatz zum kastrationssensitiven PCa liegen hohe Konzentrationen an Testosteron und Dihydrotestosteron in den Tumorzellen vor (Mohler JL 2008). Es zeigte sich, dass die

Einleitung

Serum-Androgenkonzentrationen nicht gleichzusetzen sind mit den Androgenkonzentrationen innerhalb der Tumorzellen. Das CRPCa präsentiert auch Veränderungen wie eine Amplifikation des Androgenrezeptorgens und eine Überexpression des Androgenrezeptors (AR) (Edwards J et al. 2003). Es kommt zur Hochregulation von AR-Kofaktoren. Deren vermehrtes Auftreten wandelt die antagonistische Wirkung von Androgenrezeptorantagonisten oder Östrogenen am AR in eine agonistische Wirkung um und lässt andere Steroide eine aktivierende Wirkung am AR entfalten. Außerdem können AR-unabhängige Signaltransduktionswege für die Tumorzellproliferation z.B. über den MAP-Kinase (*mitogen-activated protein*)- oder PI3 (Phosphoinositid-3)-Kinase-Weg auftreten (Edwards J et al. 2005). Eine Überexpression des Antiapoptosefaktors Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*), der die Mikrotubulusfunktion kontrolliert, scheint ebenso beteiligt zu sein (McDonnell TJ et al. 1992). Therapeutisch erfolgversprechend ist daher die gezielte Hemmung intratumorzellulärer AR-abhängiger oder AR-unabhängiger Signaltransduktionswege (Montgomery RB et al. 2008).

Es zeigte sich, dass beim kastrationsresistenten und früher hormonrefraktär genanntem PCa zwar kein Ansprechen auf die oben genannten klassischen Hormontherapien zu verzeichnen ist, aber neuere Hormontherapeutika wie Abirateronacetat oder MDV3100 durchaus noch Effekte erzielen können (Danila DC et al. 2010, Scher HI et al. 2010).

Sekundäre antiandrogene Therapie

Das kastrationsresistente, androgenunabhängige Prostatakarzinom verliert oft initial nicht seine generelle Hormonsensitivität. Es spricht zwar auf die klassische Androgenentzugstherapie nicht mehr an, allerdings können unabhängig von den oben genannten neueren Hormontherapeutika sekundäre antiandrogene Hormontherapien noch effektiv sein. Zu diesen gehören

- Glukokortikoide,
- Wechsel oder Hinzufügen von antiandrogenen Medikamenten,
- Antiandrogenentzugseffekt,
- Steroidbiosyntheseinhibitoren,
- Östrogenverbindungen (Chaudhary UB et al. 2005).

Glukokortikoide hemmen mittels negativen Rückkopplungsmechanismus die Androgensynthese in der Nebenniere. Die systemische Applikation von Dexamethason oder Prednison führt bei einem Großteil der CRPCa-Patienten zu einer symptomatischen Besserung und einer Senkung

des Serum-PSA-Wertes bei sehr guter Verträglichkeit (Venkitaraman R et al. 2008, Heng DY et al. 2006, Storlie JA et al. 1995).

Im Rahmen der sekundären Hormontherapie kann das Hinzufügen oder Wechseln eines antiandrogenen Medikaments sinnvoll sein (Heidenreich A et al. 2009).

Der Antiandrogenentzugseffekt beruht unter anderem auf der Erkenntnis, dass die Androgenrezeptorantagonisten Flutamid und Bicalutamid im Verlaufe der Therapie durch Veränderungen des Androgenrezeptors zu Androgenrezeptoragonisten werden (Edwards J et al. 2005). In dieser Situation kann das Absetzen dieser Substanzen zu einer paradoxen Reduktion des Serum-PSA führen (Sartor AO et al. 2008). Die Kombination des Antiandrogenentzugseffekts mit der Gabe des Steroidbiosyntheseinhibitors Ketoconazol kann die *PSA-Response-Rate* und insbesondere die *Response-Rate* der messbaren Tumorkläsionen erhöhen (Small EJ et al. 2004). Aufgrund der Gefahr einer Nebennierenrindeninsuffizienz ist bei Gabe von Ketoconazol eine Kortisonsubstitution erforderlich.

Zytotoxische Chemotherapie

Früher wurde angenommen, dass eine zytotoxische Chemotherapie beim Prostatakarzinom keine wesentlichen Effekte hat (Eisenberger MA et al. 1985). Nachdem man herausfand, dass das Chemotherapeutikum Mitoxantron eine symptomatische Besserung bewirkt, wurden auch beim PCa Chemotherapien durchgeführt (Tannock IF et al. 1996). Das Chemotherapeutikum Docetaxel führte in der Folge zur Etablierung der Chemotherapie beim PCa. Als Parameter für das Ansprechen einer Chemotherapie wird vielfach die PSA-Remission verwendet. Sie ist je nach Studie definiert als eine Reduktion des Serum-PSA-Wertes um $\geq 50\%$ bzw. $\geq 30\%$ im Vergleich zum Ausgangswert vor Therapiebeginn. Dieser Parameter ist mit einem verlängerten Gesamtüberleben und einem verlängerten progressionsfreien Überleben assoziiert (Small EJ et al. 2001, Petrylak DP et al. 2006, North SA et al. 2008, Armstrong AJ et al. 2007, Armstrong AJ et al. 2009).

Als Chemotherapeutika kommen vor allem zum Einsatz:

- Estramustin
- Mitoxantron
- Taxane wie Docetaxel, Paclitaxel und das neuere Cabazitaxel (siehe Kap. 1.10)

Estramustin hat als strukturelle Kombinationssubstanz aus einem Östrogenteil und einem N-Lost-Derivat eine hormonelle Östrogenwirkung und gleichzeitig eine zytotoxische Wirkung. Es

zeigte sich, dass Estramustin zwar einen PSA-Abfall bewirkt, aber die Überlebenszeit nicht verbessert und die Progression der Erkrankung nicht hemmt (Iversen P et al. 1997). Auch Studienergebnisse zum Vergleich der Kombinationstherapie Docetaxel bzw. andere Chemotherapeutika plus Estramustin mit der Chemotherapie ohne Estramustin zeigen nur teilweise einen zusätzlichen Nutzen der Kombinationstherapie bezüglich des PSA-Ansprechens und des Gesamtüberlebens, bei jedoch vermehrter gastrointestinaler Toxizität und erhöhtem Risiko für thromboembolische Ereignisse (Eymard JC et al. 2007, Machiels JP et al. 2008, Fizazi K et al. 2007).

Mitoxantron ist ähnlich dem Doxorubicin ein Anthrazyklin. Die zytotoxische Wirkung wird über die Interkalation in die DNA und die Hemmung der Topoisomerase II, die ihre Funktion bei DNA-Reparaturvorgängen und bei der Zellteilung hat, vermittelt (Awasthi P et al. 2011, Pommier Y et al. 2010). Die für Anthrazykline typische Kardiotoxizität ist bei Mitoxantron geringer ausgeprägt als bei Doxorubicin. Trotzdem sollten unter Mitoxantrontherapie echokardiografische Kontrollen erfolgen und eine kumulative Gesamtdosis von 140 mg/qm Körperoberfläche nicht überschritten werden. Mitoxantron zeigt eine suppressive Wirkung auf die Funktion verschiedener Immunzellen, weshalb es auch bei Multiple Sklerose eingesetzt wird (Scott LJ et al. 2004, Fox EJ 2004). In der Chemotherapie des symptomatischen CRPCa kann die Kombination aus Mitoxantron/Prednison palliative Ergebnisse verbessern. Dies zeigt sich beispielsweise in einer Schmerzreduktion. Eine Lebensverlängerung kann mit dieser Therapie nicht erzielt werden (Tannock IF et al. 1996).

2.9 Zytotoxische Chemotherapie mit Taxanen

Allgemeines zu Taxanen

Taxane gehören chemisch zu den Diterpenen. Das Taxan Docetaxel ist seit 2004 zur Firstline-Chemotherapie des PCa zugelassen und wird halbsynthetisch aus 10-Deacetyl-Baccatin III, welches den Nadeln der europäischen Eibe (*Taxus baccata*) entstammt, hergestellt. Das Taxan Paclitaxel wird aus der Rinde der pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) gewonnen (Lavelle F et al. 1995).

Docetaxel und Paclitaxel haben eine antiproliferative und zytotoxische Wirkung. Sie binden an den Mikrotubulusapparat und stabilisieren ihn dadurch, was zur Blockade der Mitose und zur Auslösung von Apoptosemechanismen führt (Abal M et al. 2003, Bartsch V 2005). Eine

Einleitung

Möglichkeit der Apoptoseinduktion ist die Inaktivierung des Antiapoptosefaktors Bcl-2 mittels Phosphorylierung. Die phosphorylierende Wirkung von Docetaxel ist vielfach stärker als die von Paclitaxel (Haldar S et al. 1997, Srivastava RK et al. 1998). Diskutiert wird auch eine Hochregulation der Tumorsuppressoren p53 und p21/WAF1 durch die Störung des Mikrotubulusapparates (Ganansia-Leymarie V et al. 2003).

Die Metabolisierung bzw. Elimination von Docetaxel erfolgt vorwiegend hepatisch Cytochrom-P450 (CYP3A4)-abhängig. Da diese Enzyme durch eine Reihe anderer Substanzen induziert oder inhibiert werden, sind bei der simultanen Anwendung entsprechender Substanzen Arzneimittelinteraktionen zu erwarten (Simons S et al. 2005). Ein verlangsamter Docetaxel-Metabolismus ist z.B. bei der Kombination mit Nifedipin, Erythromycin, Ketoconazol, Midazolam, Cimetidin und Testosteron möglich, eine beschleunigte Elimination bei gleichzeitiger Gabe von Glukokortikoiden oder Rifampicin (Heidenreich A et al. 2008). Entsprechend muss bei gleichzeitigem Einsatz der genannten Substanzen mit einer Wirkungsverstärkung/-abschwächung von Docetaxel gerechnet werden.

Docetaxel wird vor allem beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom, beim Mammakarzinom, beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom, beim Adenokarzinom des Magens und des gastroösophagealen Übergangs und bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich eingesetzt (Sanofi-Aventis 2010).

Das neuere Taxan Cabazitaxel zeigt in der *Secondline*-Therapie bei Docetaxel-vorbehandelten CRPCa gute Effekte und ist daher seit 2011 in dieser Situation in der Europäischen Union zugelassen (Sartor AO et al. 2010). Der Einsatz in der *Firstline*-Therapie wird derzeit in einer direkten Vergleichsstudie (Firstana) mit Docetaxel geprüft.

Wirksamkeit von Docetaxel

In zwei großen Zulassungsstudien TAX 327 und SWOG (*Southwest Oncology Group*) 9916 wurde die klinische Wirksamkeit von Docetaxel plus Prednison bzw. Docetaxel plus Estramustin beim CRPCa nachgewiesen.

In der prospektiven, randomisierten TAX 327-Studie wurde Mitoxantron/Prednison alle 3 Wochen mit Docetaxel/Prednison wöchentlich und mit Docetaxel/Prednison alle 3 Wochen verglichen. 91 % der 1006 ausgewerteten Patienten hatten zu Beginn Knochenmetastasen, wobei rund die Hälfte symptomatisch war. Man hat die Docetaxel-Therapie primär hinsichtlich einer Lebensverlängerung untersucht. Sekundäre Endpunkte waren PSA-Ansprechrage, objektive Tumorremission, Schmerzreduktion und Lebensqualitätsverbesserung (Tannock IF et al. 2004).

Einleitung

Erstmalig zeigte sich für ein Chemotherapeutikum in der CRPCa-Therapie eine signifikante Lebensverlängerung. Das mediane Gesamtüberleben war unter der dreiwöchentlichen Docetaxel-Therapie mit 19,2 Monaten versus 16,3 Monaten 2,9 Monate länger als unter der Mitoxantron-Therapie (Berthold DR et al. 2008). Eine PSA-Remission, definiert als eine ≥ 50 %ige Reduktion des PSA-Wertes über mindestens 4 Wochen, wurde bei 45 % der Patienten erreicht. Die Schmerzreduktionsrate und die objektive Tumor-*Response*-Rate waren unter der dreiwöchentlichen Docetaxel-Therapie am höchsten. Auch eine Verbesserung der Lebensqualität konnte eher unter Docetaxel- als unter Mitoxantron-Therapie erzielt werden. Die wöchentliche Docetaxel-Gabe zeigte ebenfalls Verbesserungen der Studienendpunkte gegenüber der Mitoxantron-Gabe. Das Docetaxel-Schema alle 3 Wochen war dem wöchentlichen Docetaxel-Schema zwar überlegen, zeigte jedoch etwas höhere Toxizitätsraten vor allem hinsichtlich Grad 3-/4-Neutropenie, Alopezie, sensorischer Neuropathie, peripherer Ödeme und Stomatitis. (Tannock IF et al. 2004).

In der prospektiven, randomisierten SWOG 9916-Studie wurde Docetaxel/Dexamethason plus Estramustin alle 3 Wochen mit Mitoxantron/Prednison alle 3 Wochen verglichen. Auch in dieser Studie mit insgesamt 674 ausgewerteten Patienten zeigte sich ein deutlicher Vorteil bezüglich der Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, objektivem Tumorresponse und biochemischen PSA-Response für die Docetaxel/Estramustin-Gruppe. Nebenwirkungen, hierunter insbesondere Grad 3-/4-neutropenes Fieber, Nausea/Emesis und kardiovaskuläre Ereignisse, kamen in der Mitoxantron-Gruppe seltener vor. Bei einem medianen Gesamtüberleben von 17,5 Monaten in der Docetaxel-Gruppe versus 15,6 Monaten in der Mitoxantron-Gruppe war die Lebensverlängerung jedoch in der SWOG 9916-Studie mit 1,9 Monaten geringer als in der TAX 327-Studie (Petrylak DP et al. 2004).

Indikationen für die Docetaxel-Therapie beim CRPCa

Docetaxel in Kombination mit Prednison, Prednisolon oder Dexamethason steht als Therapieoption zur Verfügung

- bei Patienten mit symptomatischer, progredienter PCa-Erkrankung unter Androgendeprivation
- bei Patienten mit asymptomatischer, progredienter PCa-Erkrankung unter Androgendeprivation

und

- kurzer PSA-Verdoppelungszeit unter 3 Monaten oder

- Progress in der Bildgebung oder
- PSA-Anstieg und Therapiewunsch (Wirth M et al. 2009)

Nebenwirkungen von Docetaxel

Unter Docetaxeltherapie kann es zu einer ausgeprägten hämatologischen Toxizität mit Leukozytopenie/Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie kommen (Tannock IF et al. 2004). Während der Therapie sollten in kurzen Abständen Kontrollen des Blutbildes erfolgen. Hierdurch kann eine ausgeprägte Depression der Hämatopoese rechtzeitig erkannt und Komplikationen wie neutropenes Fieber und schwerwiegende Infektionen in der Regel vermieden werden. Die Behandlung einer Anämie kann durch Bluttransfusion oder Gabe von Erythropoetin erfolgen. Die Bildung der Granulozyten im Knochenmark kann durch Applikation von G-CSF (Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor) angeregt werden.

Einige Patienten reagieren mit einer akuten Hypersensitivitätsreaktion auf Docetaxel. Dem wird durch die obligatorische Gabe eines Glukokortikoids und eines Histamin-H1-Rezeptorblockers vor Beginn der Chemotherapie entgegengewirkt, wobei es Hinweise darauf gibt, dass dieser Hypersensitivitätsreaktion keine Histamin-vermittelte Allergiekaskade zu Grunde liegt (Ardavanis A et al. 2004).

Weitere unerwünschte Wirkungen sind: Fatigue, Mukositis mit Diarrhö, Nausea/Emesis, Stomatitis, Nagelveränderungen, periphere Ödeme, Alopezie, Myalgie, vermehrte Tränensekretion durch Tränenkanalstenose, Geschmacksveränderungen, Dysästhesien, Epistaxis, Dyspnoe, Gewichtsabnahme (Tannock IF et al. 2004).

2.10 Neue Therapien bei kastrationsresistentem Prostatakarzinom

Bei kastrationsresistentem Prostatakarzinom gibt es neben den klassischen sekundären Hormontherapien und der zytotoxischen Chemotherapie mit Docetaxel auch neue Therapieansätze (Beltran H et al. 2011).

Auf dem Gebiet der Zytostatika kommt seit 2011 das Taxan Cabazitaxel in der *Secondline*-Therapie zum Einsatz. In einer Studie wurde Cabazitaxel plus Prednison mit Mitoxantron plus Prednison als *Secondline-Regime* beim metastasierten CRPCa verglichen. Es zeigten sich statistisch signifikante Verbesserungen des Gesamtüberlebens, des progressionsfreien

Einleitung

Überlebens und der Tumor- und PSA-*Response*-Raten (Sartor AO et al. 2010). Wie bereits erwähnt wird ein Einsatz in der *Firstline*-Chemotherapie des CRPCa derzeit geprüft.

Immuntherapeutisch kann die Therapie mit Sipuleucel-T erfolgen. Dieses Infusionspräparat besteht aus autologen, dendritischen Zellen, die ein von PCa-Zellen exprimiertes Tumorantigen präsentieren und somit eine gegen das PCa gerichtete T-Zellaktivität induzieren sollen (Harzstark AL et al. 2007). In einer randomisierten, kontrollierten Studie an 512 CRPCa-Patienten zeigte sich in der Sipuleucel-T Gruppe bei einem medianen Überleben von 25,8 Monaten ein Überlebensvorteil von 4,1 Monaten gegenüber der Placebo-Kontrollgruppe (Kantoff PW et al. 2010).

Abirateronacetat ist ein zugelassener Androgensynthese-Inhibitor, der beim Doctetaxel-vorbehandelten CRPCa noch Antitumor-Effekte zeigt (Danila DC et al. 2010). Es hemmt als Pregnenolon-Analogon selektiv und irreversibel das Enzym CYP17A1, das an der Androgenbiosynthese im Hoden, in der Prostata, in den Nebennieren und auch in den CRPCa-Zellen beteiligt ist (Agarwal N et al. 2010). Hier wird aktuell in Studien geprüft, ob ein Einsatz bereits vor Beginn der Chemotherapie sinnvoll ist.

3. Ziele der Arbeit und Fragestellungen

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Analyse von Docetaxel-*Firstline*-Chemotherapien bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPCa), die zwischen dem 26.06.2003 und dem 15.09.2009 in der uro-onkologischen Praxis ATURO in Berlin ambulant behandelt wurden.

Ziele waren die Erfassung und Analyse von/vom

1. PSA-Ansprechen (Remission/Progress),
2. Gesamtüberleben,
3. Nebenwirkungen und Krankheitssymptomen,
4. Hämatologischer Toxizität,
5. Allgemeinzustand (anhand ECOG/Karnofsky).

Abschließend erfolgt die Diskussion der Ergebnisse vor allem im kritischen Vergleich mit der Docetaxel-Zulassungsstudie TAX 327 (Tannock IF et al. 2004). Die zentralen Fragen hierbei sind, ob die Ergebnisse aus dem regionalen Patientenkollektiv vergleichbar sind mit denen großer Zulassungsstudien, ob es Unterschiede gibt und wenn ja, worauf sich diese möglicherweise begründen.

4. Methoden

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Analyse elektronischer Patientenakten einer uroonkologischen Praxis in Berlin. Es wurden Therapieverläufe von *Firstline*-Chemotherapien mit Docetaxel bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPCa) erfasst und analysiert.

4.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

In die Auswertung wurden zunächst alle Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPCa) eingeschlossen, die in der urologischen Praxis eine Chemotherapie erhielten. Dies bezieht sich auf den Zeitraum von der erstmaligen Durchführung der Chemotherapie bei CRPCa in der urologischen Praxis am 26.06.2003 bis zum Ende des Auswertungszeitraumes am 15.09.2009. Insgesamt waren dies 76 Patienten.

Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen die Chemotherapie mit einem anderen Chemotherapeutikum wie z.B. mit Carboplatin, Cisplatin, Paclitaxel, Mitoxantron oder Estramustin durchgeführt wurde, und Patienten, bei denen Docetaxel in der *Secondline*-Therapie eingesetzt wurde. Außerdem fanden diejenigen Patienten keine Beachtung, die insgesamt weniger als 3 Chemotherapiezyklen bekamen und solche, bei denen Docetaxel mit einem anderen Chemotherapeutikum kombiniert wurde. Wenn bei der Betrachtung auffiel, dass die Patienten parallel zum Prostatakarzinom eine andere maligne Erkrankung wie z.B. ein Urothelkarzinom der Harnblase hatten, so führte dies auch zum Ausschluss. Nach Anwendung der Ausschlusskriterien standen noch 56 Patienten für die Auswertung zur Verfügung.

Methoden

Tabelle 3: Einschluss- und Ausschlusskriterien für die retrospektive Auswertung der ambulanten Docetaxel-Firstline-Chemotherapie

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alle Patienten,	Alle Patienten,
1) mit CRPCa	1) mit Docetaxel als <i>Secondline</i> -Chemotherapie oder als Kombinationstherapie
2) die in der urologischen Praxis vom 26.06.2003 bis zum 15.09.2009 eine Chemotherapie erhielten	2) die nicht Docetaxel, sondern ein anderes Chemotherapeutikum erhielten
	3) die weniger als 3 Chemotherapiezyklen erhielten
	4) mit Zweitmalignom

4.2 Docetaxel-Therapieschema

Docetaxel in der Dosierung 75 mg/qm Körperoberfläche wurde alle 3 Wochen mittels einstündiger intravenöser Infusion verabreicht. Prednison 5 mg wurde zweimal täglich oral gegeben (Tannock IF et al. 2004). Am Infusionstag erhielten alle Patienten folgende Begleitmedikation: Dexamethason 8 mg, Ondansetron 8 mg, Clemastin 2 mg, Selen 100-1000µg und NaCl 0,9 % 1000 ml intravenös.

An den Infusionstagen und zusätzlich zweimal wöchentlich erfolgte eine Blutbildkontrolle um eine ausgeprägte hämatotoxische Wirkung frühzeitig zu erkennen sowie eine Kontrolle der Leber- und Nierenwerte. Die Patienten wurden dazu angehalten täglich ihre Körpertemperatur zu messen und Infektionsrisiken zu vermeiden.

4.3 Datenerfassung und -auswertung

Es wurden retrospektiv die elektronischen Akten aller Chemotherapiepatienten, die in der urologischen Praxis vom 26.06.2003 bis zum 15.09.2009 eine ambulante Chemotherapie bei Prostatakarzinom erhielten, ausgewertet. Alle Akten lagen in digitalisierter Form auf der

Methoden

MEDISTAR-Praxis-Software vor. Alle potentiell relevanten Fakten dieser Patienten wurden auf Erfassungsbögen zusammengetragen.

Diese Erfassungsbögen gliederten sich in 4 Hauptteile:

1. Stammdaten,
2. klinischer Verlauf,
3. Chemotherapiezyklen.
4. hämatologische Toxizität.

Das „Stammdatenblatt“ enthielt:

- die *MEDISTAR*-Nummer, welche den jeweiligen Patienten codiert,
- das Geburtsdatum,
- das Todesdatum (sofern der Patient am Auswertungstichtag bereits verstorben war),
- den Zeitpunkt der Erstdiagnose des Prostatakarzinoms,
- das Tumorstadium bei Erstdiagnose (TNM, *grading*, *Gleason-Score*),
- den PSA-Wert bei Erstdiagnose,
- den ECOG-*Performance*-Status/Karnofsky-Index bei Erstdiagnose sowie
- bereits vor der Chemotherapie abgelaufene Therapien (Prostatektomie, Radiatio, Hormontherapie).

Das Blatt „klinischer Verlauf“ enthielt die Ergebnisse und Zeitpunkte aller bildgebenden Untersuchungen (Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Skelettszintigraphie, Ultraschall, Röntgen), die bezüglich des Prostatakarzinoms und dessen (potentiellen) Metastasen vor, während und nach der Chemotherapie durchgeführt wurden.

Die „Chemotherapiezyklusblätter“ enthielten:

- die Zyklusnummer,
- das Datum der Medikamentengabe (= Datum der Infusion der Chemotherapeutika),
- die Namen der Chemotherapiemedikamente,
- die Dosierung der Chemotherapiemedikamente,
- weitere Medikamente, die der Patient am Tag der Infusion und/oder während des Chemotherapiezyklus erhielt,
- die Werte von prostataspezifischem Antigen (PSA), alkalischer Phosphatase (AP), Chromogranin A, neuronenspezifischer Enolase (NSE) und
- den Patientenzustand (Körpergewicht, Beschwerden, Nebenwirkungen, Leistungsfähigkeit, allgemeines Befinden des Patienten)

Ein Chemotherapiezyklus dauerte 3 Wochen (21 Tage). Der Tag der Chemotherapeutikagabe stellte jeweils den Beginn eines neuen Chemotherapiezyklus und das Ende des vorangegangenen Chemotherapiezyklus dar. Alle Parameter und Daten wurden jeweils am Tag der Medikamentengabe vor Infusion des Chemotherapeutikums bestimmt und erfasst. Die Daten zum Patientenzustand und die Blutbildwerte wurden zusätzlich auch mehrfach während der Zyklen erfasst. *Baseline*-Werte sind die letzten Werte, die vor Beginn der Chemotherapie gemessen wurden – idealerweise am Tag der ersten Docetaxel-Infusion.

Statistisch ausgewertet wurden die *Baseline*-Werte und die Werte am Ende der Chemotherapiezyklen 3, 6, 9 und 12.

Die Blätter „hämatologische Toxizität“ enthielten sämtliche Blutbildwerte, also Konzentrationen von Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten im Blut, die von den einzelnen Patienten während der gesamten Chemotherapie vorlagen.

Die oben genannten Daten wurden mittels *EXCEL*-Tabellen standardisiert erfasst und anschließend in das Statistikprogramm *SPSS* übertragen um nachfolgend statistische Auswertungen und Berechnungen durchführen zu können. Erfasst, jedoch nicht ausgewertet, wurden die Daten aus den bildgebenden Untersuchungen, da sich zeigte, dass bildgebende Untersuchungen nur bei entsprechender Indikation und demzufolge nur bei einigen Patienten und zu nicht-standardisierten Zeitpunkten durchgeführt wurden. Eine sinnvolle Auswertbarkeit war daher nicht gegeben.

4.4 Messung des Therapieerfolges mittels PSA-Ansprechen

Der Erfolg der zytotoxischen Chemotherapie wurde insbesondere anhand des PSA-Ansprechens auf Grundlage der *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) gemessen (Therasse et al. 2000). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass ein PSA-Abfall $\geq 50\%$ bzw. $\geq 30\%$ vom *Baseline*-Wert mit einem verbesserten Gesamtüberleben assoziiert ist (Small EJ et al. 2001, Petrylak DP et al. 2006, North SA et al. 2008, Armstrong AJ et al. 2007, Armstrong AJ et al. 2009). Daher war insbesondere die relative Veränderung des PSA-Wertes am Ende der Chemotherapiezyklen 3, 6, 9 und 12 im Vergleich zum *Baseline*-Wert von Interesse. Diese Veränderung wurde in % vom *Baseline*-Wert gemessen.

In der vorliegenden Arbeit ist das Ausmaß des PSA-Ansprechens mit folgenden Begriffen definiert:

PSA-Remission: Serum-PSA $\leq 50\%$ vom *Baseline*-Wert über mindestens 4 Wochen,

Stabiler PSA-Wert: Serum-PSA $> 50\%$ bis $\leq 125\%$ vom *Baseline*-Wert über mindestens 4 Wochen,

PSA-Progress: Serum-PSA $> 125\%$ vom *Baseline*-Wert über mindestens 4 Wochen.

Mittels Wilcoxon-Test (p-Wert-Berechnung) für verbundene, nicht normalverteilte Variablen wurde getestet, ob eine statistisch signifikante relative, also in % gemessene, PSA-Veränderung am Ende der Chemotherapiezyklen 3, 6, 9 und 12 im Vergleich zum Baseline-Wert vorlag.

4.5 Überleben

Die Überlebenskurve und das mediane Gesamtüberleben wurden mittels *SPSS* nach der Kaplan-Meier-Schätzer-Methode erstellt bzw. errechnet.

Die einzelnen Patienten wurden über unterschiedlich lange Zeiträume retrospektiv verfolgt, jedoch mindestens über 3 Chemotherapiezyklen (3×21 Tage = 63 Tage), da Patienten, die weniger als 3 Zyklen erhielten, nicht ausgewertet wurden.

Als Ereignis ist der Tod des Patienten definiert. Zensierte Fälle waren zu dem Zeitpunkt, bis zu dem sie verfolgt werden konnten, noch am Leben.

4.6 Erfassung von Nebenwirkungen und Krankheitssymptomen

Erfasst wurden alle körperlichen Beschwerden, welche die Patienten während der Arztbesuche angegeben hatten und die in der *MEDISTAR-Software* dokumentiert waren.

Es ist nicht die Zeitdauer und die Stärke der jeweiligen körperlichen Beschwerden erfasst worden, sondern ausschließlich das Vorliegen der Beschwerden während der Chemotherapie.

Eine definitive Differenzierung zwischen Krankheitssymptom und Nebenwirkung der Chemotherapie war aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich.

4.7 Kategorisierung der hämatologischen Toxizität

Sämtliche Blutbildwerte, also Konzentrationen von Hämoglobin, Leukozyten und Thrombozyten im Blut, die während der Chemotherapien bis zum Auswertungszeitpunkt (15.09.2009) gemessen worden waren, wurden ausgewertet.

Die Hämatotoxizität wurde nach den *Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0* des *National Cancer Institute* klassifiziert (NCI-CTCAE Version 3.0, *National Cancer Institute* 2006). Der jeweils niedrigste Wert, der während der Chemotherapie gemessen wurde, bestimmte den Toxizitätsgrad, der bei einem Patienten erreicht wurde.

Der Toxizitätsgrad kann einen Wert zwischen 1 und 4 annehmen. Nachfolgendes Schema zeigt, welche Blutkonzentrationen von Hämoglobin, Leukozyten und Thrombozyten den jeweiligen Toxizitätsgraden entsprechen:

Tabelle 4: Kategorisierung der hämatologischen Toxizität nach Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0 des National Cancer Institute (NCI-CTCAE Version 3.0, National Cancer Institute 2006)

Toxizitätsgrad	Hämoglobin	Leukozyten	Thrombozyten
Keine Toxizität	> 11 g/dl	> 4000/ μ l	> 100.000/ μ l
1	\leq 11 g/dl	\leq 4000/ μ l	\leq 100.000/ μ l
2	\leq 10 g/dl	\leq 3000/ μ l	\leq 75.000/ μ l
3	\leq 8 g/dl	\leq 2000/ μ l	\leq 50.000/ μ l
4	\leq 6,5 g/dl	< 1000/ μ l	< 10.000/ μ l

4.8 Messung und Klassifizierung des Allgemeinzustandes

Der Allgemeinzustand und die allgemeine Leistungsfähigkeit der Patienten wurden bei einem Großteil der Praxisbesuche während der Chemotherapiezyklen ärztlich dokumentiert. Aus diesen dokumentierten Daten wurde der Zustand des Patienten mit Hilfe des ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)–Performance-Status und des Karnofsky-Indexes klassifiziert. Folgende Tabelle gibt Aufschluss über die Bedeutung der einzelnen Werte des ECOG-Performance Status und des Karnofsky-Indexes:

Methoden

Tabelle 5: Kategorisierung des Allgemeinzustandes mittels ECOG-Performance-Status und Karnofsky-Index

ECOG-Performance-Status		Karnofsky-Index	
Normale, uneingeschränkte Aktivität	0	100 %	Normalzustand, keine Beschwerden
Leichte Einschränkung der Leistungsfähigkeit, arbeitsfähig	1	90 %	Minimale Beeinträchtigung des Normalzustandes
Nicht arbeitsfähig, selbstversorgend, < 50 % der Wachzeit bettlägerig	2	70 %	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, selbstversorgend
> 50 % bettlägerig, pflegerische Hilfe nötig	3	50 %	Pflegerische und ärztliche Hilfe, teilweise bettlägerig
Voll pflegebedürftig, 100 % bettlägerig	4	< 30 %	Krankenhauspflege, supportive Maßnahmen, moribund
Tod	5	0 %	Tod

5. Ergebnisse

5.1 Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

In der urologischen Praxis haben vom 26.06.2003 bis zum 15.09.2009 insgesamt 76 Prostatakarzinompatienten eine Chemotherapie bekommen. Nach Anwendung der Ausschlusskriterien blieben von den zunächst 76 eingeschlossenen Chemotherapiepatienten noch 56 zur Auswertung übrig. Die 56 betrachteten Männer waren bei Diagnosestellung durchschnittlich 63,3 Jahre alt. Der PSA-Wert bei Diagnosestellung (n=45) zeigte eine sehr große Streubreite von minimal 5 mg/dl bis maximal 2000 mg/dl. Der mediane PSA-Wert lag bei 30,0 mg/dl. Die Ausdehnung des Primärtumors (n=48) war bei fast allen Patienten lokal fortgeschritten (91,7 % T3 oder T4). Bei 32 Patienten ist der Lymphknotenmetastasenstatus und bei 39 Patienten der Fernmetastasenstatus nach der TNM-Klassifikation bei Diagnosestellung bekannt. 59,4 % der Männer hatten zu diesem Zeitpunkt bereits Lymphknotenmetastasen und 69,2 % Fernmetastasen vor allem im Skelettsystem. Der *Gleason-Score* (n=39) lag bei einem Großteil der Patienten (77 %) bei mindestens 8 Punkten. Bei nur 20 Männern wurde der Entdifferenzierungsgrad des Tumors nach WHO festgehalten. Dieser lag bei 4 Patienten bei G2 und bei 16 Patienten bei G3.

Ergebnisse

Tabelle 6: Patientencharakteristika bei Diagnosestellung

Parameter bei Diagnosestellung		Wert
Patientenanzahl	n	56
Durchschnittsalter (n=56)		63,3 Jahre
PSA (n=45)	Mittel	225,2 ng/ml
	Median	30,0 ng/ml
	Minimum	5,0 ng/ml
	Maximum	2000,0 ng/ml
Primärtumorausdehnung (n=45)	T1	4,2 %
	T2	4,2 %
	T3	77,1 %
	T4	14,6 %
Lymphknotenmetastasen (n=32)	N0	40,6 %
	N1	59,4%
Fernmetastasen (n=39)	M0	30,8 %
	M1	69,2 %
Gleason-Score (n=39)	2	0%
	3	0 %
	4	0 %
	5	2,6 %
	6	0 %
	7	20,5 %
	8	35,9 %
	9	30,8 %
Tumorgrading (n=20)	G1	0 %
	G2	20 %
	G3	80 %

5.2 *Baseline*-Charakteristika

Alle 56 ausgewerteten Patienten haben eine mindestens 3 Zyklen umfassende *Firstline*-Chemotherapie mit Docetaxel bei kastrationsresistentem Prostatakarzinom erhalten. 50 % der Patienten haben mindestens 6 Therapiezyklen erhalten. Die maximale Zyklenanzahl lag bei 24. Zu Beginn der *Firstline*-Chemotherapie waren die Männer durchschnittlich 67,7 Jahre alt. Zwischen der Erstdiagnose des Prostatakarzinoms und dem Beginn der *Firstline*-Chemotherapie lagen im Mittel 4 Jahre und 5 Monate.

Alle Patienten erhielten vor der Chemotherapie eine androgensuppressive Hormontherapie. Bei 71,4 % der Patienten wurde die Prostata mittels radikaler Prostatektomie entfernt und 54,5 % haben sich einer Strahlentherapie des Primärtumors oder der Metastasen unterzogen. Alle Patienten erhielten während der Chemotherapie eine Hormontherapie mit GnRH (LHRH)-Analoge. Das Bisphosphonat Zoledronsäure wurde bei 66 % der Patienten gegeben.

Bei 51 Patienten war zum Auswertungszeitpunkt der Überlebensstatus bekannt. 33 davon lebten noch und 18 waren verstorben.

Die Streubreite des PSA-Wertes (n=55) war auch zu Beginn der Chemotherapie sehr groß: minimal 0,11 ng/ml bis maximal 2256,9 ng/ml, bei einem medianen PSA-Wert von 55,2 ng/ml. Der Allgemeinzustand und die allgemeine Leistungsfähigkeit der Patienten zu Beginn der *Firstline*-Chemotherapie, die mittels ECOG-*Performance*-Status und Karnofsky-Index klassifiziert wurden, waren bei allen 25 klassifizierbaren Patienten gut, d.h. Karnofsky ≥ 90 % und ECOG ≤ 1 . Dies bedeutet, die normale Leistungsfähigkeit war nicht oder nur geringfügig eingeschränkt. Über den Allgemeinzustand der verbleibenden 26 Männer lagen in den digitalen Akten keine hinreichenden Aussagen vor.

Folgende Tabelle gibt Auskunft über einige *Baseline*-Parameter vor Beginn der Chemotherapie.

Ergebnisse

Tabelle 7: Baseline-Parameter der Docetaxel-Firstline-Chemotherapie

Baseline-Parameter		Wert
Patientenanzahl	n	56
Zyklenanzahl	Mittel	7,6
	Median	6
	Minimum	3
	Maximum	24
Durchschnittsalter		67,7 Jahre
Zeit zwischen Erstdiagnose und Chemotherapiebeginn	Mittel	53 Monate
	Median	48 Monate
	Minimum	1 Monat
	Maximum	199 Monate
Radikale Prostatektomie		71,4 % der Patienten
Radiatio (des Primärtumors oder der Metastasen)		54,5 % der Patienten
Androgensuppressive Hormontherapie		100 % der Patienten
Zoledronsäure		66 % der Patienten
Überlebensstatus zum Auswertungszeitpunkt (n=50)	lebend	32 Patienten
	verstorben	18 Patienten
PSA (n=55)	Mittel	148,0 ng/ml
	Median	55,2 ng/ml
	Minimum	0,1 ng/ml
	Maximum	2256,9 ng/ml
Körpergewicht (n=55)	Mittel	85,3 kg
	Median	84,0 kg
	Minimum	60,0 kg
	Maximum	120,0 kg
ECOG (n=25)	0	8 Patienten
	1	17 Patienten
Karnofsky (n=25)	100	8 Patienten
	90	17 Patienten
Geplante Dosierung von Docetaxel	75mg/qm KOF	55 Patienten
	30mg/qm KOF	1 Patient

5.3 Ansprechen des PSA-Wertes

PSA nach 3 Chemotherapiezyklen (n=52)

Bei einem medianen Ausgangswert von 55,2 ng/ml war bei der Hälfte der Patienten der PSA-Wert nach 3 Chemotherapiezyklen um mindestens 44,1 % ($p < 0,001$) gesunken. Eine PSA-Remission wurde bei 23 Patienten (44,2%) erreicht. Jedoch zeigte sich kein einheitliches Ansprechen des PSA-Wertes, was daran deutlich wird, dass bei einigen Patienten der Marker stark gesenkt werden konnte und bei anderen (11,5 % der Patienten) ein PSA-Progress (PSA ≥ 125 % des Ausgangswertes) zu verzeichnen war.

PSA nach 6 Chemotherapiezyklen (n=21)

Nach 6 Chemotherapiezyklen wurde bei 47,6 % (10 Patienten) eine PSA-Remission erreicht. Zu diesem Zeitpunkt hatten 19,0 % (4 Patienten) einen PSA-Progress. Die mediane PSA-Reduktion lag bei 47,6 % ($p=0,063$).

PSA nach 9 und 12 Chemotherapiezyklen (n=13 und n=7)

Nach 9 bzw. 12 Chemotherapiezyklen gab es Patienten mit gutem PSA-Ansprechen und solche mit starkem Progress. Eine PSA-Reduktion um mindestens 50 % in Relation zum *Baseline*-Wert war noch bei 8 von 13 Patienten (61,5%) nach 9 Zyklen bzw. 3 von 7 Patienten (42,9%) nach 12 Zyklen zu verzeichnen. Die mediane PSA-Veränderung war statistisch nicht signifikant ($p=0,65$ bzw. $p=0,31$)

Ergebnisse

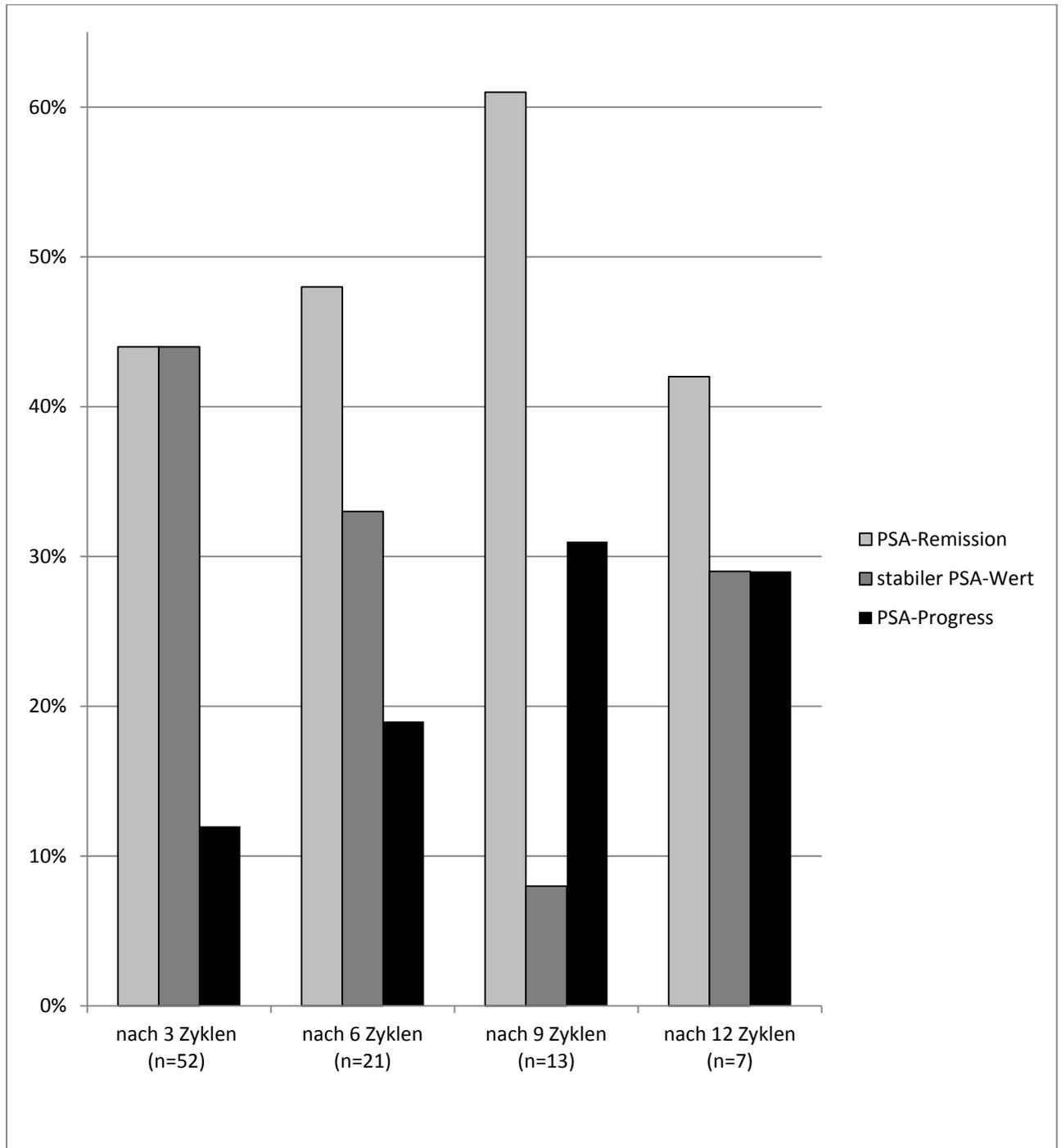


Abbildung 1: PSA-Ansprechen nach 3, 6, 9 und 12 Chemotherapiezyklen in % der Patienten

Ergebnisse

Tabelle 8: PSA-Ansprechen unter Docetaxel-Firstline-Chemotherapie

	Medianer PSA-Wert	Mediane PSA- Reduktion in % (im Vergleich zum <i>Baseline</i> -Wert)	PSA- Remission (Anzahl der Patienten)	Stabiler PSA- Wert (Anzahl der Patienten)	PSA- Progress (Anzahl der Patienten)
Baseline (n=55)	55,2 ng/ml				
Chemotherapie- zyklus 3 (n=52)	30,2 ng/ml	44,1 % (p < 0,001)	23	23	6
Chemotherapie- zyklus 6 (n=21)	23,8 ng/ml	47,6 % (p=0,063)	10	7	4
Chemotherapie- zyklus 9 (n=13)	16,7 ng/ml	66,7 % (p=0,65)	8	1	4
Chemotherapie- zyklus 12 (n=7)	23,0 ng/ml	44,3 % (p=0,31)	3	2	2

5.4 Gesamtüberleben

Bei 6 der 56 (10,7%) in die Auswertung eingeschlossenen Patienten war die Datengewinnung bezüglich des Überlebens nicht möglich, da diese in der Praxisdokumentation zum Auswertungszeitpunkt aus verschiedenen Gründen wie z.B. Hospitalisierung, Wohnortwechsel oder hausärztliche Weiterbetreuung nicht mehr geführt wurden.

Von den 50 retrospektiv nachverfolgten Patienten waren zum Auswertungszeitpunkt 18 (36%) verstorben und 32 (64%) lebten noch.

Die mediane nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzte Gesamtüberlebenszeit lag bei 30,0 Monaten bei einem 95 %-Konfidenzintervall von 21,1 bis 38,9 Monaten.

Ergebnisse

Tabelle 9: Mittelwert und Median für die Gesamtüberlebenszeit während bzw. nach Docetaxel-Firstline-Chemotherapie in Monaten

Mittelwert ^a				Median			
Schät- zer	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall		Schät- zer	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
28,054	2,949	22,273	33,834	30,000	4,553	21,076	38,924

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

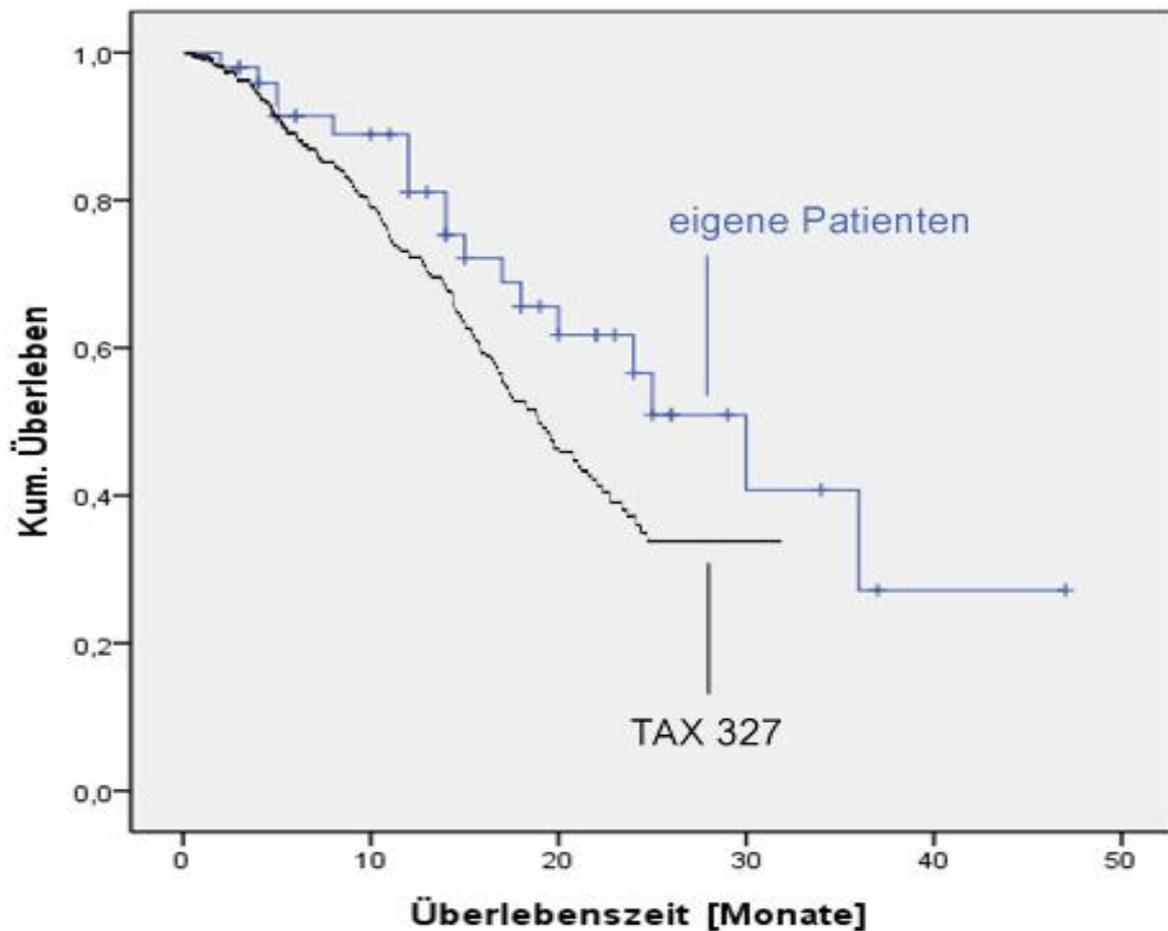


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens der Patienten während bzw. nach der Docetaxel-Firstline-Chemotherapie (n=50) im Vergleich zur Docetaxel-Zulassungsstudie TAX 327 (Docetaxel plus Prednison alle 3 Wochen, n=335) (Tannock IF et al. 2004).

5.5 Nebenwirkungen und Krankheitssymptome

Während der Chemotherapie mit Docetaxel traten zahlreiche unerwünschte Wirkungen und Symptome auf.

Es wurde lediglich erfasst, ob Nebenwirkungen auftraten, nicht wie lange diese bestanden und wie ausgeprägt diese waren. Methodisch konnte nicht eruiert werden, ob dies tatsächlich Nebenwirkungen der Chemotherapie oder aber Krankheitssymptome sind.

Sehr häufig (> 10 %) traten auf:

- Fatigue	73,2 % (41 Patienten)
- Schmerzen <u>außer</u> Knochen- und Rückenschmerzen	33,9 % (19 Patienten)
- Nausea	32,1 % (18 Patienten)
- Knochen- und Rückenschmerzen	30,4 % (17 Patienten)
- Ödeme	30,4 % (17 Patienten)
- Sensibilitätsstörungen	21,4 % (12 Patienten)
- Emesis	19,6 % (11 Patienten)
- Alopezie	16,1 % (9 Patienten)
- Diarrhö	16,1 % (9 Patienten)
- Dyspnoe	12,5 % (7 Patienten)
- Appetitlosigkeit	10,7 % (6 Patienten)
- Stomatitis	10,7 % (6 Patienten)

Es traten zahlreiche weitere Beschwerden auf, die jeweils weniger als 10 %, aber mehr als 1 % der Patienten betrafen. Die nachfolgende Abbildung gibt einen Überblick über alle dokumentierten Nebenwirkungen und Krankheitssymptome und deren Häufigkeiten.

Ergebnisse

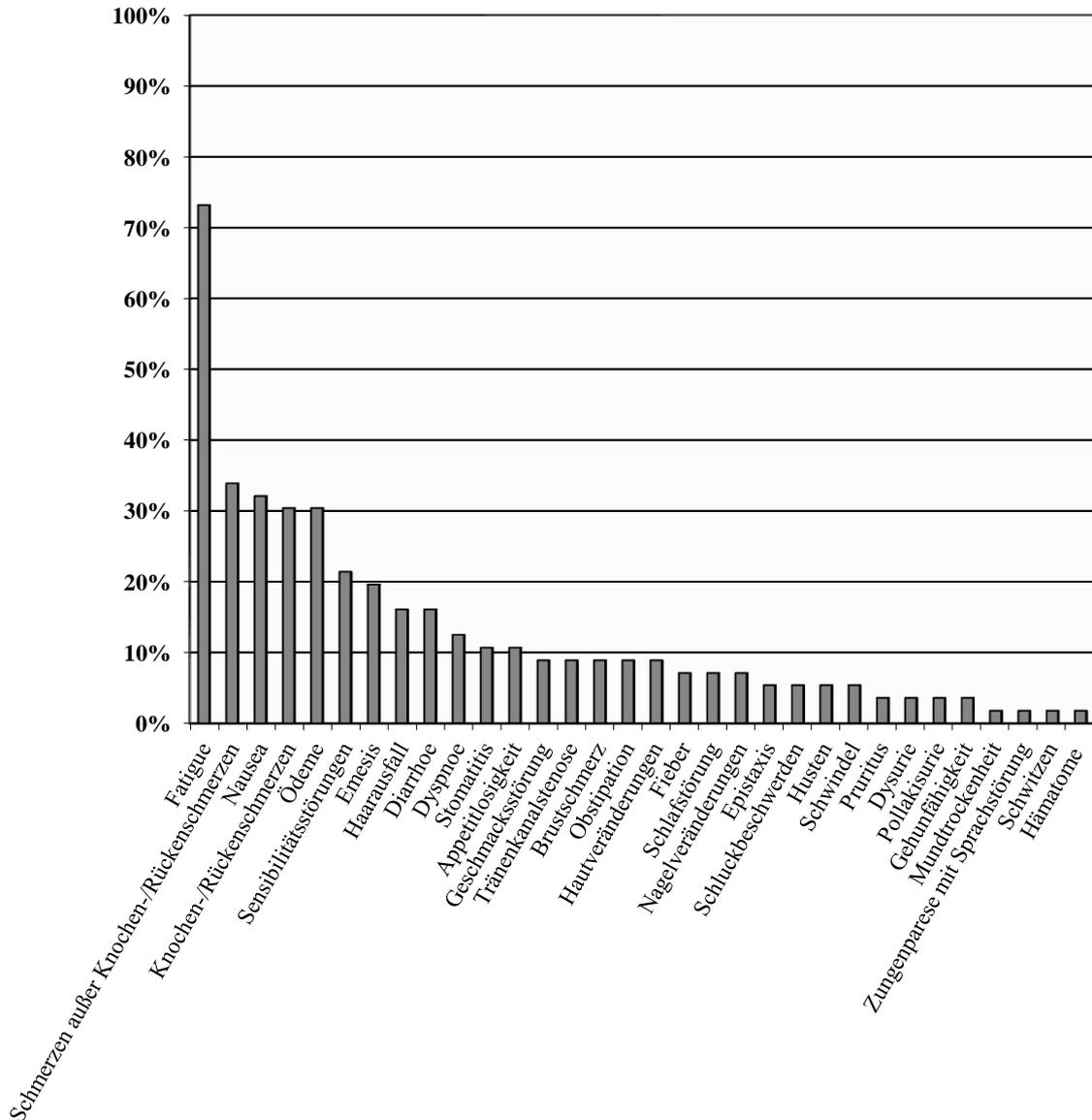


Abbildung 3: Nebenwirkungen und Krankheitssymptome während der Docetaxel-Chemotherapie in % der Patienten (n=56)

5.6 Hämatologische Toxizität

Bei nahezu allen Patienten lassen sich im Verlauf der Chemotherapie quantitative Veränderungen im Blutbild in individuell unterschiedlich starker Ausprägung feststellen.

Von besonderem Interesse ist hierbei der maximale Toxizitätsgrad für Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten während der Gesamtdauer der Chemotherapie. In den Phasen mit den

Ergebnisse

niedrigsten Konzentrationen von Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten ist das Risiko für schwerwiegende Komplikationen wie ernsthaften Infektionen, neutropenem Fieber und Blutungen erhöht.

Maximaler Toxizitätsgrad für die Hämoglobinkonzentration (n=55)

Die Blutkonzentration des Hämoglobins lag im Verlaufe der Chemotherapie bei 42 Patienten (76,4 %) zumindest intermittierend im pathologischen Bereich. Allerdings wurde bei einem Großteil der Patienten (67,2 %) maximal der Toxizitätsgrad 1 oder 2 erreicht. Ausgeprägte Abfälle der Hämoglobinkonzentration im Blut zeigten sich mit Toxizitätsgrad 3 bzw. 4 nur bei 5 Patienten (9,1 %).

Eine Anämie wurde bei 17 Patienten (30,4 %) mittels Gabe von Erythrozytenkonzentraten und bei 6 Patienten (10,7 %) mittels Applikation von Erythropoetin behandelt.

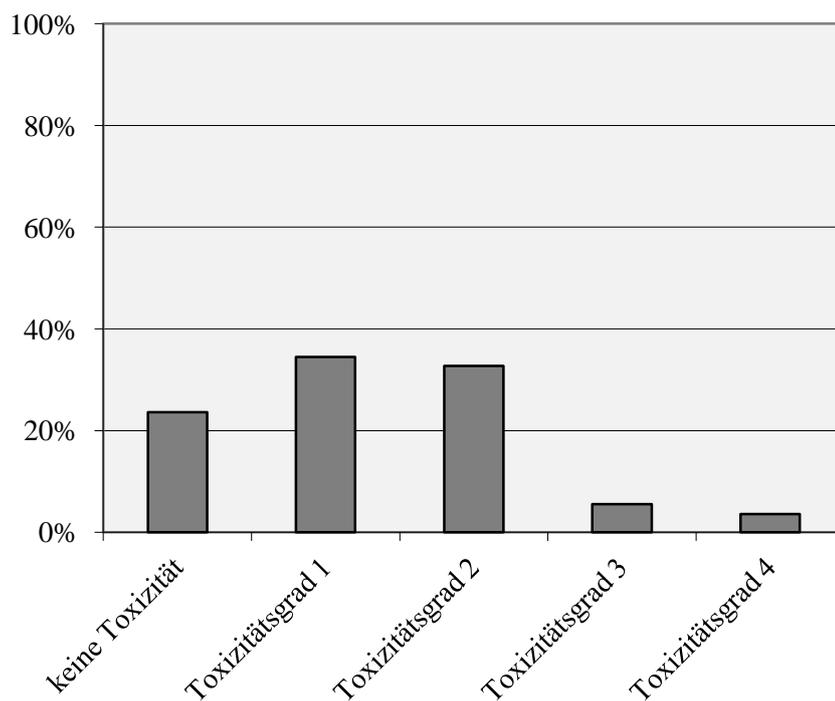


Abbildung 4: Maximaler Toxizitätsgrad für Hämoglobin während der Docetaxel-Therapie in % der Patienten (n=55)

Ergebnisse

Maximaler Toxizitätsgrad für Leukozyten (n=55)

Die Blutkonzentrationen der Leukozyten wurden deutlich von der Docetaxel-Chemotherapie beeinflusst. So wurde bei 42 Patienten (76,3 %) zumindest intermittierend der Toxizitätsgrad 3 oder 4 erreicht. Weitere 11 (20 %) konnten mit Toxizitätsgrad 1 oder 2 klassifiziert werden. Bei nur 2 Patienten (3,6%) wurden die Leukozytenkonzentrationen nicht merklich reduziert.

Insgesamt ist jedoch nur bei 3 Patienten (5,5%) die Behandlung der Leukozytopenie mit *Granulocyte-Colony Stimulating Factor* (G-CSF) notwendig gewesen.

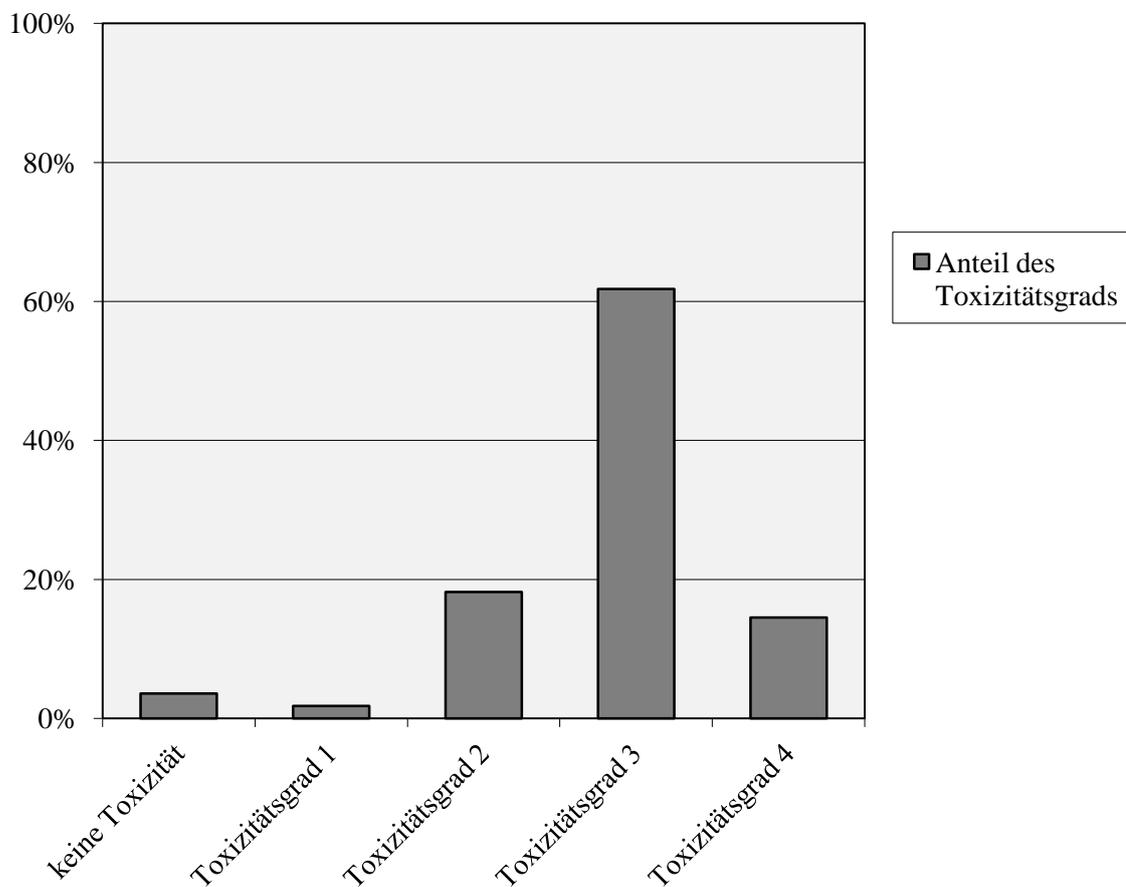


Abbildung 5: Maximaler Toxizitätsgrad für Leukozytenkonzentrationen in % der Patienten (n=55)

Maximaler Toxizitätsgrad für Thrombozyten (n=55)

Die Blutkonzentrationen der Thrombozyten wurden, verglichen mit denen der Erythrozyten und Leukozyten, am wenigsten durch die Docetaxeltherapie beeinflusst. Bei 52 Patienten (94,5 %) wurde keine Toxizität gemessen. Zwar zeigte sich bei den meisten dieser Patienten eine Thrombozytenreduktion, diese war jedoch nicht so stark ausgeprägt, dass ein Toxizitätsgrad erreicht wurde. Nur je 1 Patient (1,8%) wurde mit dem Toxizitätsgrad 1, 2 und 3 klassifiziert. Die Behandlung einer Thrombozytopenie mit Thrombozytenkonzentraten fand nicht statt.

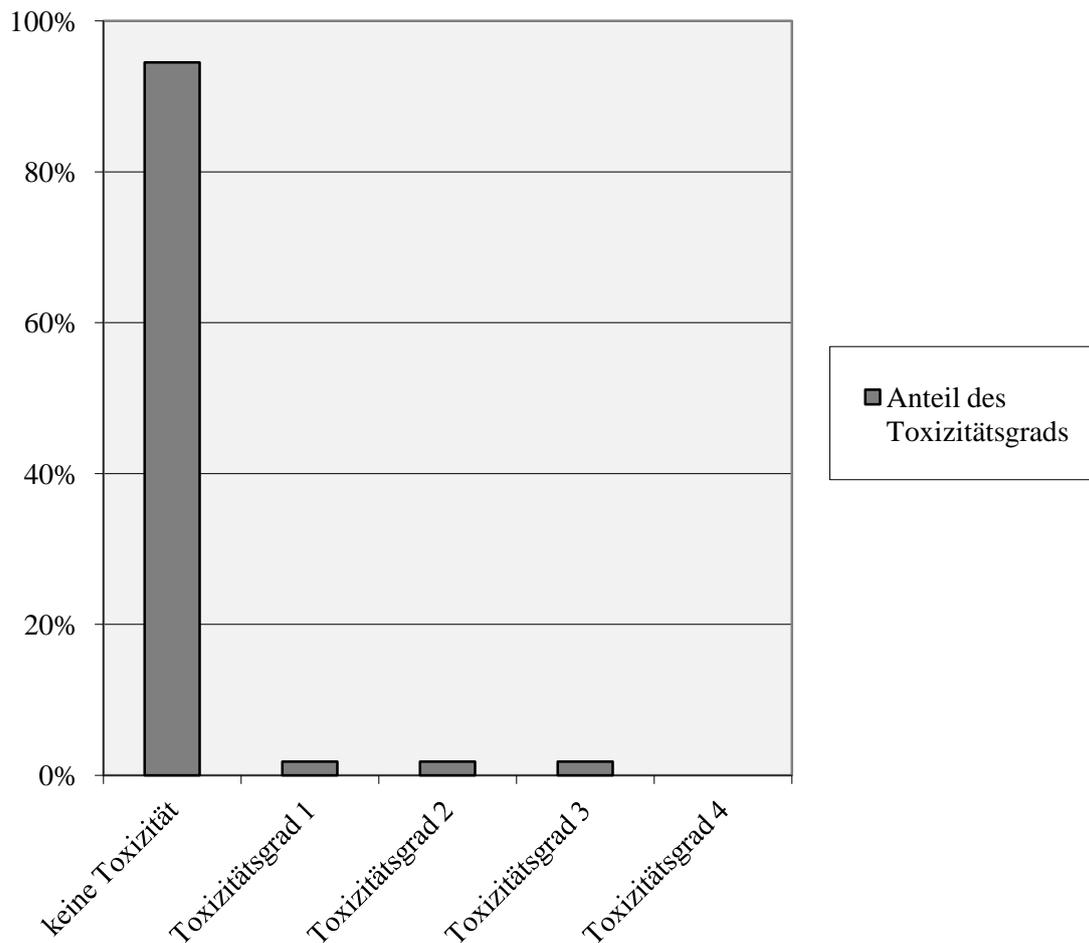


Abbildung 6: Maximaler Toxizitätsgrad für Thrombozytenkonzentrationen in % der Patienten (n=55)

5.7 Körpergewicht

Bei 44 Patienten wurde das Körpergewicht bis zum jeweils letzten Chemotherapiezyklus dokumentiert. Sowohl nach 3 als auch nach 6 Chemotherapiezyklus kam es im Mittel zu keiner

Ergebnisse

statistisch signifikanten Veränderung des Körpergewichtes ($p=0,663$ bzw. $p=0,7$) im Vergleich zum Ausgangskörpergewicht vor Therapiebeginn, wobei dieses im Durchschnitt 85,3 kg betrug.

5.8 Gründe für Beendigung der Therapie bzw. Anpassung der Dosierung

Bei 54 Patienten wurde die Docetaxel-Firstline-Chemotherapie innerhalb des retrospektiven Beobachtungszeitraumes beendet. Die Gründe für die Beendigung der Therapie sind in nachfolgender Abbildung in ihrer Häufigkeit dargestellt.

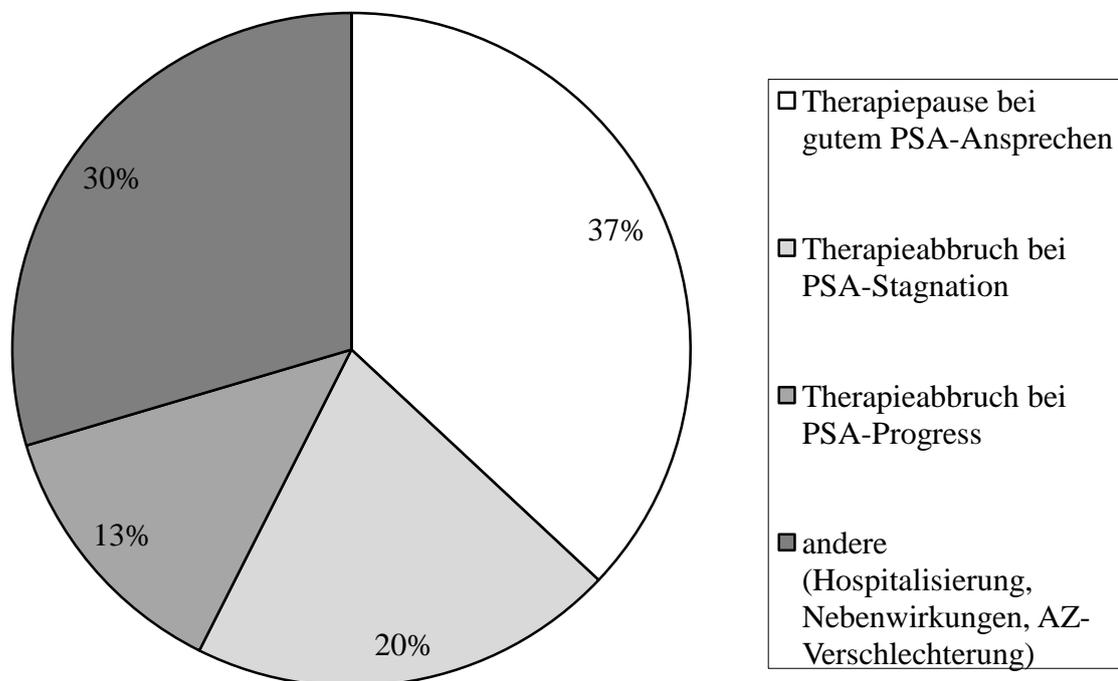


Abbildung 7: Gründe für Beendigung der Docetaxel-Firstline-Therapie in % ($n=54$)

Die Dosierung von Docetaxel erfolgte nach dem etablierten Schema für das Prostatakarzinom, also mit 75 mg/m^2 Körperoberfläche (KOF) pro Chemotherapiezyklus. Nur bei einem Patienten wurde mit 30 mg/m^2 KOF begonnen und dann beim zweiten Zyklus auf 75 mg/m^2 KOF gesteigert. Bei weiteren zwei Patienten wurde die Dosis nach dem dritten Chemotherapiezyklus

und bei einem Patienten im letzten Chemotherapiezyklus aufgrund subjektiv schlechter Verträglichkeit auf 30 mg/m² KOF reduziert.

5.9 Allgemeinzustand und allgemeine Leistungsfähigkeit

Gemessen wurde der Allgemeinzustand und die allgemeine Leistungsfähigkeit des Patienten mittels des ECOG-*Performance*-Status und des Karnofsky-Indexes.

Nach Chemotherapiezyklus 3 (n=52)

45 Patienten (86,5 %) waren in ihrer allgemeinen Belastbarkeit während der ersten 3 Chemotherapiezyklen mit Docetaxel gar nicht oder nur geringfügig eingeschränkt (ECOG ≤ 1; Karnofsky ≥ 90 %). Bei 7 Patienten (13,5 %) waren die Alltagsaktivitäten eingeschränkt bei jedoch komplett erhaltener Selbstständigkeit (ECOG 2 bzw. Karnofsky 70 %).

Nach Chemotherapiezyklus 6 (n=24)

Auch während weiterer 3 Therapiezyklen zeigte sich bei 21 Patienten (77,5 %) eine normale bis minimal reduzierte allgemeine Leistungsfähigkeit.

3 Patienten (12,5 %) wurden als ECOG 2 bzw. Karnofsky 70 % klassifiziert.

Nach Chemotherapiezyklus 9 (n=14)

Hier wurden 12 Patienten (85,7 %) mit ECOG 0 oder 1 (Karnofsky 100 % oder 90 %) und 2 Patienten (14,3 %) mit ECOG 2 (Karnofsky 70 %) klassifiziert.

Nach Chemotherapiezyklus 12 (n=9)

Bei 6 Patienten (66,7 %) wurde die ECOG-Klassifikation 0 oder 1 (Karnofsky 90 % oder 100 %) und bei 3 Patienten (33,3 %) die ECOG-Klassifikation 2 (Karnofsky 70 %) vergeben.

Ergebnisse

Nach dem letzten erfassten Chemotherapiezyklus (n=55)

Nach dem jeweils letzten dokumentierten und ausgewerteten Chemotherapiezyklus mit Docetaxel zeigte sich bei 36 Patienten (65,5 %) keine oder nur eine geringfügige Einschränkung der allgemeinen Leistungsfähigkeit (ECOG 0 oder 1 bzw. Karnofsky 100 % oder 90 %). 15 Patienten (27,3 %) waren zu diesem Zeitpunkt in ihrer Leistungsfähigkeit so eingeschränkt, dass Alltagsaktivitäten nicht normal durchgeführt werden konnten, jedoch die Selbstständigkeit komplett erhalten blieb (ECOG 2 bzw. Karnofsky 70 %). Bei 4 Patienten (7,4 %) wurde bei Bettlägerigkeit von mehr als 50 % des Tages erhebliche pflegerische Hilfe im Alltag erforderlich (ECOG 3 bzw. Karnofsky 50 %).

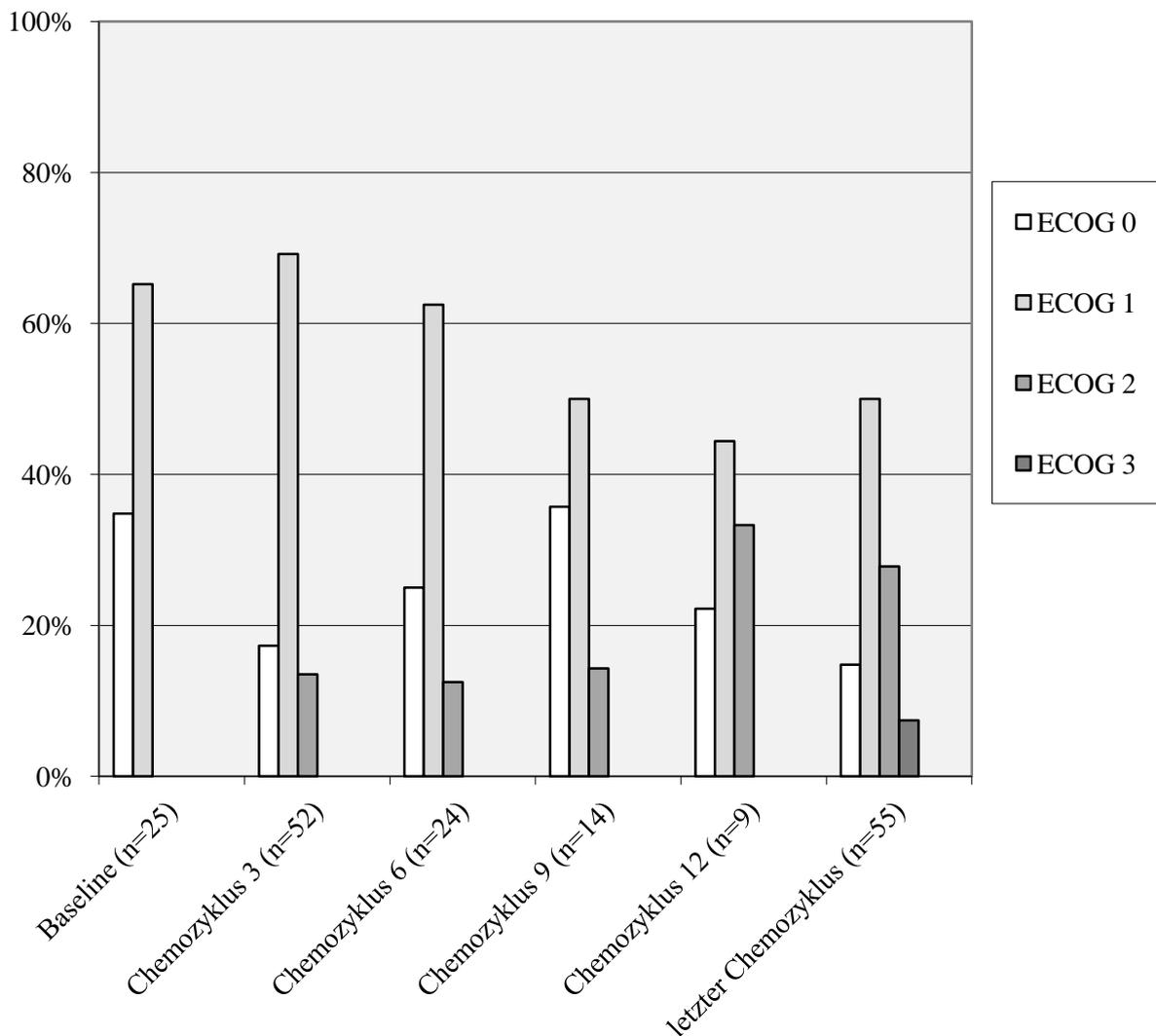


Abbildung 8: ECOG-Performance-Status vor Chemotherapiebeginn (Baseline) und nach den Chemotherapiezyklen 3, 6, 9, 12 und nach dem letzten Zyklus in % der Patienten

6. Diskussion

Tabelle 10: Vergleich wesentlicher Parameter des eigenen Patientenkollektivs mit denen des TAX327-Studienkollektivs

Vergleichsparameter	Eigenes Kollektiv	TAX 327- Kollektiv
Baseline-Parameter		
Patientenanzahl	56	332
Medianes Alter	67,8 Jahre	68 Jahre
Radikale Prostatektomie	71,4 %	19 %
Radiatio	54,5 %	52 %
GnRH-Agonisten während Chemotherapie	100 %	100 %
Medianer PSA-Wert	55,2ng/ml	114 ng/ml
Karnofsky-Performance-Status ≤ 70 %	0 %	13 %
Mediane Zyklenanzahl	6,0	9,5
Überleben		
Medianes Überleben	30,0 Monate	18,9 Monate
PSA		
PSA-Remission (> 50 % Reduktion)	44,2 % nach 3 Zyklen 47,6 % nach 6 Zyklen	45 % gesamt
Nebenwirkungen/Symptome		
Fatigue	73,2 %	53 %
Übelkeit/Erbrechen	32,1/19,6 %	42 %
Periphere Ödeme	30,4 %	19 %
Sensorische Neuropathie	21,4 %	30 %
Diarrhö	16,1 %	32 %
Alopezie	16,1 %	65 %
Stomatitis	10,7 %	20 %
Nagelveränderungen	7,1 %	30 %
Hämatologische Toxizität		
Anämie (Grad 3 oder 4)	9,1 %	5 %
Leukozytopenie (Grad 3 oder 4)	76,4 %	32 %
Thrombozytopenie (Grad 3 oder 4)	3,6 %	1 %

6.1 Biochemisches PSA-Ansprechen durch Docetaxel-Chemotherapie

Bei den meisten Krebserkrankungen reichen Tumormarker allein nicht aus um eine ausreichende Aussage hinsichtlich einer Remission oder eines Progresses von Krebserkrankungen zu liefern (Therasse P et al. 2000). Beim Prostatakarzinom wird neben anderen Markern wie zum Beispiel den messbaren Tumorknoten aus bildgebenden Verfahren das prostataspezifische Antigen als Marker für das Ansprechen der Docetaxeltherapie verwendet. Hierbei gibt es jedoch einige

Diskussion

Limitationen. So fand man *in vitro* eine *Down*-Regulation der PSA-Expression/-Sekretion durch Docetaxel, das heißt eine Abnahme des PSA-Levels ist ohne Reduktion der messbaren Tumormasse denkbar. Weiterhin zeigen die heterogenen Krebszellen des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms ein inter- und intraindividuell unterschiedliches Maß an PSA-Expression und Chemotherapiesensitivität. Außerdem weiß man, dass bis zu 20 % der Patienten ein *PSA-Flare-up*-Phänomen bieten. Hierbei kommt es zu einem initialen Anstieg des Serum-PSA innerhalb der ersten Wochen der Docetaxeltherapie mit nachfolgendem Abfall des PSA-Wertes ohne eine negative Beeinflussung des Gesamtüberlebens der betroffenen Patienten. Die mediane Dauer dieses paradoxen PSA-Anstiegs beträgt 2-3 Wochen; kann aber auch bis zu 8 Wochen andauern (Nelius T et al. 2009, Emmenegger U et al. 2009). Trotz der Limitationen des PSA-Markers zeigte sich, dass eine deutliche PSA-Reduktion von $\geq 50\%$ bzw. $\geq 30\%$ unter der Chemotherapie auch zu einem verbesserten Überleben führt (Petrylak DP et al. 2006, North SA et al. 2008, Armstrong AJ et al. 2007, Small EJ et al. 2001, Armstrong AJ et al. 2009). In der vorliegenden Arbeit wurden die bildgebenden Untersuchungen zur Erfassung der Ausdehnung des Primärtumors bzw. der Metastasen nicht ausgewertet. Es lagen zwar bildgebende Untersuchungen (insbesondere CT und Knochenszintigramm) von einigen Patienten vor, aber da diese nicht zu standardisierten Zeitpunkten, sondern nur bei entsprechender Indikation (bei neu aufgetretenen Symptomen) durchgeführt wurden, war eine sinnvolle statistische Auswertung nicht möglich.

In der vorliegenden Arbeit ist die PSA-Remission definiert als eine Reduktion des Serum-PSA-Wertes um $\geq 50\%$ über mindestens 4 Wochen und der PSA-Progress als ein Anstieg des Serum-PSA-Wertes um mehr als 25 % vom *Baseline*-Wert über mindestens 4 Wochen. Der stabile PSA-Wert liegt zwischen Remission und Progress.

Aus oben gemachten Ausführungen ergibt sich eines der Ziele der Docetaxel-Chemotherapie, nämlich das Erreichen einer PSA-Remission. Das Ziel der PSA-Remission konnte bei 23 Patienten (44,2 %) nach 3 Zyklen und bei 10 Patienten (47,6 %) nach 6 Zyklen erreicht werden. Diese Patienten profitieren hinsichtlich des PSA-Ansprechens von der Chemotherapie. Einen ähnlichen Erfolg bezüglich der PSA-Remission wie in der vorliegenden Arbeit zeigte mit 45 % auch die Docetaxel-Zulassungsstudie TAX 327 (Tannock IF et al. 2004). Jedoch hatten 11,5% bzw. 19,0% der eigenen Patienten nach 3 bzw. 6 Zyklen einen PSA-Progress. Ob diese Patienten trotz PSA-Progress hinsichtlich ihrer Lebensqualität von der Chemotherapie profitierten, bleibt offen. Das *PSA-Flare-up*-Phänomen ist als Grund für den PSA-Progress nach 3 bzw. 6 Zyklen (entspricht 9 bzw. 18 Wochen) unwahrscheinlich, da es meist 2-3 Wochen und im Maximalfall bis zu 8 Wochen andauert (Nelius T et al. 2009). Unklar ist auch, ob die Patienten mit stabilem

PSA-Wert (44,2 % nach 3 bzw. 33,3 % nach 6 Zyklen) ohne Chemotherapie einen PSA-Progress gehabt hätten. Aufgrund der PSA-Limitationen sollten beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom zur Beurteilung des Erfolgs der Chemotherapie und als Surrogat-Parameter für das Überleben neben dem PSA-Wert weitere Marker wie radiologische Metastasen-/Tumorlast, Schmerzreduktion/Lebensqualität und/oder zirkulierende Tumorzellen (CTC) herangezogen werden (Armstrong AJ et al. 2009, Armstrong AJ et al. 2007, Scher HI et al. 2009).

6.2 Gesamtüberleben während und nach Docetaxel-Therapie

Bei der vorliegenden Arbeit konnten bei 50 (89,3%) der insgesamt 56 eingeschlossenen Patienten Überlebensdaten gewonnen werden. Nach der Kaplan-Meier-Methode betrug die geschätzte mediane Überlebensdauer ab Beginn der Chemotherapie 30,0 Monate bei einem 95 %- Konfidenzintervall von 21,1 bis 38,9 Monaten. Das heißt, dass die Hälfte der mit Docetaxel palliativ therapierten Prostatakarzinompatienten noch 2,5 Jahre ab Beginn der Chemotherapie lebte. Da keine nicht-chemotherapierte Kontrollgruppe existierte, ist zur Einschätzung dieser Überlebensanalyse nur der Literaturvergleich möglich. Die Daten aus den großen prospektiven, randomisierten Phase-III-Studien TAX 327 und SWOG 9916, die zur Zulassung von Docetaxel/Prednison-Therapie beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom führten, gehen von einer Verbesserung der Überlebenszeit durch Docetaxeltherapie aus (Tannock IF et al. 2004, Petrylak DP et al. 2004). Die vor der Docetaxel-Ära durchgeführte Chemotherapie aus Mitoxantron/Prednison brachte gegenüber Prednison allein keinen Überlebensvorteil für die Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom (Tannock IF et al. 1996, Kanthoff PW et al. 1996). Bei der TAX 327-Studie zeigte sich eine Lebensverlängerung um 2,9 Monate bei einem medianen Überleben von 19,2 Monaten gegenüber der Mitoxantron/Prednison-Therapie (Berthold DR et al. 2008).

Warum das geschätzte mediane Überleben bei den eigenen Patienten mit 30 Monaten deutlich länger war, wird im Folgenden diskutiert. Zum einen ist die Patientenzahl in der vorliegenden Arbeit deutlich geringer als in großen Studien, was statistische Verzerrungen wahrscheinlicher macht, und zum anderen liegt ein Selektionbias vor, da die eigenen Patienten schon zu einem früheren Zeitpunkt und damit bei weniger fortgeschrittener Krebserkrankung die Chemotherapie erhalten haben. In einer Überlebensstudie an 254 CRPCa-Patienten im Jahre 2004 ermittelte man ein medianes Überleben von 68 Monaten ab dem erstem PSA-Anstieg unter Testosterondeprivation im Kastrationsbereich bis zum Tod bei Patienten ohne initiale Knochenmetastasen und von

40 Monaten bei Patienten mit initialen Knochenmetastasen (Oefelein MG et al. 2004). Wenn schon sehr frühzeitig nach Eintritt der Kastrationsresistenz die Indikation zur Chemotherapie gestellt wird, resultiert dann daraus auch ein deutlich länger gemessenes Überleben als 19,2 Monate in der Docetaxel-Zulassungsstudie TAX 327. Ob es sich jedoch bei frühzeitiger Indikationsstellung zur Chemotherapie um einen echten Überlebensvorteil handelt, bleibt offen. Ein Vergleich der Baseline-Parameter mit denen der TAX 327-Studie liefert Hinweise auf ein weniger fortgeschrittenes Erkrankungsstadium zu Beginn der Chemotherapie bei den Patienten der vorliegenden Arbeit. Ein deutlicher Unterschied zeigt sich beim Serum-PSA. Der mediane *Baseline*-PSA-Wert war bei den eigenen Patienten weniger als halb so hoch wie bei den TAX327-Patienten (55,2 ng/ml vs. 114 ng/ml). Ein niedrigerer PSA-Wert zu Beginn der Chemotherapie ist möglicherweise prognostisch günstig und geht mit einem längeren Überleben einher (Scher HI et al. 2009). Auch bei den Therapien vor Beginn der Chemotherapie zeigt sich ein Unterschied. Eine radikale Prostatektomie als potentiell kurativer Therapieansatz wurde bei 71,4 % der eigenen und nur 19 % der TAX 327-Patienten durchgeführt. Dies deutet darauf hin, dass die TAX 327-Patienten bereits initial bei Diagnosestellung ein sehr weit fortgeschrittenes (primär metastasiertes) Erkrankungsstadium hatten. Keine Unterschiede zeigten sich bei den anderen vorher durchgeführten Therapien und dem medianen Lebensalter zu Beginn der Chemotherapie.

Das längere Überleben unter Docetaxel bei den eigenen Patienten im regionalen Versorgungskollektiv im Vergleich zur Docetaxel-Zulassungsstudie TAX 327 lässt sich demnach aus einem weniger weit fortgeschrittenen Erkrankungsstadium zu Beginn der Chemotherapie erklären. Wie bereits erwähnt, lässt sich damit jedoch keine reale Überlebensverlängerung beweisen.

Ob ein Fortsetzen der Hormontherapie mit GnRH-Agonisten trotz des Vorliegens eines Progresses unter der Hormontherapie einen Effekt auf das Therapie-*Outcome* hat, ist nicht klar (Wirth M et al. 2009).

6.3 Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes durch Nebenwirkungen der Chemotherapie und durch Krankheitssymptome

Während der Docetaxel-Chemotherapie traten zahlreiche von den Patienten angegebene Beschwerden auf. Da primär nur erfasst wurde, ob die Beschwerden auftraten, kann über die Stär-

Diskussion

ke, die Dauer und das Ausmaß der Beschwerden keine Aussage getroffen werden. Das heißt, dass einmalige, kurze und den Patienten wenig beeinträchtigende Beschwerden in der gleichen Wertigkeit erfasst wurden, wie langandauernde, schwerwiegende Beschwerden. Um die einzelnen Qualitäten wie Stärke, Dauer und Ausmaß der Beschwerden zu erfassen wäre es notwendig gewesen Schmerztagebücher zu verwenden, den Patienten bereits zu Hause Beschwerden dokumentieren zu lassen und bei jedem Patientenkontakt in der Praxis die Beschwerden inklusive ihrer einzelnen Qualitäten systematisch abzufragen.

Eine Differenzierung der Beschwerden in Nebenwirkungen der Chemotherapie und Symptome der Karzinomerkrankung ist allein aus der vorliegenden Arbeit nicht möglich, da es unter anderem aus ethischen Gründen keine Kontrollgruppe zu den chemotherapierten Patienten gab. Aus der Kenntnis der in der Literatur dokumentierten Nebenwirkungen der Docetaxel-Chemotherapie ist es möglich abzuschätzen, ob es sich bei den einzelnen Beschwerden um Nebenwirkungen oder Krankheitssymptome handelt. In der Einleitung sind die Nebenwirkungen der Docetaxel-Therapie beschrieben, von denen sich einige auch in der vorliegenden Arbeit nachweisen ließen. Eine Beschwerde ist als sehr häufig definiert, wenn sie mehr als 10 % der Patienten betrifft, und als häufig, wenn sie 1 bis 10% der Patienten betrifft. Bei 16 Patienten (30%) wurde die Docetaxel-Therapie wegen der Nebenwirkungen, des schlechten Allgemeinzustandes oder Hospitalisierung beendet.

Die am häufigsten von den Patienten angegebene Beschwerde ist mit 73,2 % Fatigue (41 Patienten) - ein Zustand starker Erschöpfung, der durch Schlaf nicht kompensiert wird. Eine mögliche Ursache kann die depressive Wirkung der Chemotherapie auf die Hämatopoese und die damit einhergehende Anämie sein. Auch der konsumierende Charakter einer fortgeschrittenen Krebserkrankung kann den Erschöpfungszustand der Patienten verursachen. Dies zeigt sich daran, dass Fatigue ein sehr häufiges Symptom von Krebspatienten per se ist (De Waele S et al. 2010).

Mit 30,4 % (17 Patienten) klagten die Patienten auch sehr häufig über Knochen- oder Rückenschmerzen. Da bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 27 von 39 klassifizierbaren Patienten (69,2 %) Fernmetastasen hatten, kann man zumindest teilweise davon ausgehen, dass diese Knochen- und Rückenschmerzen auf die vorwiegend skelettale Metastasierung zurückzuführen waren. Bei einer Prävalenz von Rückenschmerzen in der deutschen Bevölkerung von 37,1 % bleibt unklar, welcher Teil der Schmerzen tatsächlich metastatisch bedingt war (Schmidt CO et al. 2007). Weiterhin traten mit 33,9 % (19 Patienten) sehr häufig auch Schmerzen anderer Art auf, zum Beispiel abdominelle Schmerzen oder Cephalgien, bei denen die Genese ungeklärt blieb.

Diskussion

Trotz der prophylaktischen Medikation mit dem antiemetisch wirkenden 5-HT₃-Rezeptorantagonisten Ondansetron trat zumindest einmal im Chemotherapieverlauf bei 18 Patienten (32,1 %) Nausea und bei 11 Patienten (19,6 %) Emesis auf. Diese Beschwerden sind in der Literatur als Nebenwirkungen der Docetaxeltherapie beschrieben, wenngleich Docetaxel verglichen mit anderen Chemotherapeutika insbesondere Platinverbindungen ein geringes emetogenes Potential hat. Nur 10 bis 30 % der mit Docetaxel behandelten Patienten leiden ohne antiemetische Medikation unter Erbrechen – zum Vergleich bei Cisplatin sind es über 90 % (Kris MG et al. 2006).

Bei 17 Patienten (30,4 %) kam es zur Ödembildung, vorrangig an den unteren Extremitäten. Es ist hier nicht differenziert worden, ob es sich um Lymphödeme, kardiale Ödeme, Proteinmangelödeme (z.B. bei Leberfunktionsstörung oder bei renalem Proteinverlust), medikamentös-bedingte Ödeme durch NSAR, Glukokortikoide, Kalziumantagonisten, Diuretika etc., Ödeme durch Venenthrombose oder Ödeme sonstiger Ätiologie handelt. Bei Patienten mit metastasierter Krebserkrankung ist eine Ödembildung auf dem Boden einer Lymphabflussbehinderung bei Lymphknotenmetastasen am wahrscheinlichsten. Die Applikation von Docetaxel ist jedoch auch ein möglicher Faktor für die Bildung interstitieller Ödeme. An Ratten konnte nachgewiesen werden, dass Docetaxel und Paclitaxel den interstitiellen Flüssigkeitsdruck senken, die Extravasationsrate des Albumins erhöhen, nachfolgend den transkapillären Filtrationsdruck erhöhen und damit zur Ödembildung führen (Bronstad A et al. 2004).

Es traten bei 12 Patienten (21,4 %) Sensibilitätsstörungen auf, die im Rahmen der in der Literatur beschriebenen peripheren, sensorischen Neuropathie als Docetaxel-Nebenwirkung gewertet werden können (Swain SM et al. 2008). 5 Patienten (8,9 %) klagten über Dysgeusie (Geschmacksstörung).

Insbesondere Gewebe mit hoher Zellteilungsrate wie Schleimhäute, blutbildendes Knochenmark und Haarwurzeln werden durch die antimitotische Wirkung des Chemotherapeutikums geschädigt. Bei den Chemotherapie-Patienten in der vorliegenden Auswertung zeigten sich mit 16,1 % Diarrhö (9 Patienten), 16,1 % Alopezie (9 Patienten) und 10,7 % Stomatitis (6 Patienten) Nebenwirkungen an eben diesen Geweben.

Relativ häufig wurde von den Patienten außerdem Dyspnoe mit 12,5 % (7 Patienten) und Appetitlosigkeit mit 10,7 % (6 Patienten) angegeben.

Es traten noch eine Reihe weiterer Beschwerden häufig, d.h. zwischen 1 % und 10 %, auf, von denen ein Teil wie zum Beispiel Nagelveränderungen mit 7,1 % (4 Patienten) und Tränenkanalstenose mit 8,9 % (5 Patienten) als Nebenwirkungen der Docetaxel-Therapie in der Literatur beschrieben sind (Tannock IF et al. 2004).

Diskussion

Der Vergleich mit der klinischen Phase III-Studie TAX327 zeigt ein ähnliches Nebenwirkungs-/Symptomprofil unter 3 wöchentlicher Docetaxeltherapie. Sehr häufig klagten die Patienten auch hier über Fatigue (53 %), Nausea/Emesis (42 %), sensorische Neuropathie (30 %), Ödeme (19 %), Diarrhö (32 %), Stomatitis (20 %) und Dyspnoe (15 %). Deutliche Unterschiede zeigten sich in der Häufigkeit von Alopezie (65 % vs. 16 % bei eigenen Patienten) und Nagelveränderungen (30 % vs. 7 % bei eigenen Patienten) (Tannock IF et al. 2004). Ob diese Unterschiede tatsächlich vorlagen oder aber auf fehlende Dokumentation bzw. mangelnde Aufmerksamkeit der Patienten zurückzuführen sind, bleibt unklar. Die Kühlung der Finger und Füße während der Chemotherapie wurde bei den eigenen Patienten konsequent durchgeführt und konnte das Auftreten von Nagelveränderungen reduzieren.

In Kenntnis der zahlreichen und zum Teil sehr häufigen Nebenwirkungen/Symptome würde man zunächst eine deutliche Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes und der allgemeinen Leistungsfähigkeit der Patienten erwarten. Tatsächlich wurde diese aber bei der Mehrzahl der Patienten nur leicht reduziert, was die Daten der ECOG/Karnofsky-Klassifizierung zeigen. Nach 3 Chemotherapiezyklen konnte von 52 Patienten und nach 6 Chemotherapiezyklen von 24 Patienten der Allgemeinzustand anhand der dokumentierten Patientenangaben eingeschätzt werden. Es zeigte sich, dass die Mehrheit der Patienten (86,5 % bzw. 87,5 % nach 3 bzw. 6 Zyklen) wenig oder gar nicht in ihrer Leistungsfähigkeit eingeschränkt waren und die bis dato nicht berenteten Patienten zumindest theoretisch arbeitsfähig waren. Von einigen Patienten war auch dokumentiert, dass sie während der ambulanten Chemotherapie ihrem Beruf nachgegangen waren oder Urlaubsreisen gemacht hatten. 7 Patienten (13,5 %) waren nach 3 Zyklen und 3 Patienten (12,5 %) waren nach 6 Zyklen in ihrer Leistungsfähigkeit deutlich eingeschränkt. Diese waren aber weniger als die Hälfte der Wachzeit bettlägerig und blieben selbstversorgend. Auch nach dem jeweils individuell letzten dokumentierten Chemotherapiezyklus wurde der Allgemeinzustand von 54 Patienten eingeschätzt, was allerdings schlecht vergleichbar ist, da die Patienten bis zum Auswertungszeitpunkt eine sehr unterschiedliche Anzahl an Chemotherapiezyklen (minimal 3, maximal 24) erhielten. Hier waren 64,8 % (35 Patienten) nur leicht oder nicht in ihrer Leistungsfähigkeit eingeschränkt und 27,8 % (15 Patienten) deutlich eingeschränkt bei erhaltener Selbstversorgung. Allerdings waren 4 Patienten (7,4 %) nun pflegebedürftig und nicht mehr selbstversorgend. Von wenigen Patienten lagen keine ausreichenden Daten zum retrospektiven Einschätzen des Allgemeinzustandes vor, sodass unklar bleibt, wie es diesen während der Chemotherapie erging. 9 Patienten wurden aufgrund eines Akutereignisses oder des schlechten Allgemeinzustandes während oder nach Abbruch der

Docetaxel-*Firstline*-Therapie hospitalisiert. Ein Abbruch der Therapie wegen reduziertem Allgemeinzustand, Hospitalisierung oder Nebenwirkungen erfolgte bei 14 Patienten (25 %).

6.4 Depression der Hämatopoese durch Docetaxel-Chemotherapie

Docetaxel hemmt durch Bindung an den Mikrotubulusapparat die Mitose der Zellen (Bartsch V 2005). Wie bereits oben beschrieben sind Gewebe mit hoher Proliferationsrate, wozu auch das blutbildende Knochenmark gehört, besonders von der antimitotischen Wirkung der Chemotherapie betroffen. Es kann unter Docetaxel zu einer Depression der Hämatopoese kommen, da bei der Neubildung der Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten aus den pluripotenten Knochenmarksstammzellen viele Mitosen erforderlich sind.

Quantifizierbar ist diese Myelo-/Hämatotoxizität mittels Messung der Erythrozytenzahl bzw. der Hämoglobinkonzentration, der Leukozyten- und der Thrombozytenzahl im Blut.

Es zeigte sich, dass das Ausmaß des Toxizitätsgrades von Hämoglobin, Leukozyten und Thrombozyten unterschiedlich groß ist. Die Leukozytopenie ist mit einem hohen Anteil an Grad 3- bzw. 4-Toxizität am stärksten ausgeprägt. Die Anämie ist ebenfalls häufig, zeigt aber nur einen hohen Anteil an Grad 1- bzw. Grad 2-Toxizität. Thrombopenie stellt für fast alle Patienten kein besonderes Risiko dar. Die Blutkonzentrationen von Leukozyten, Thrombozyten und Hämoglobin sind nicht konstant niedrig, sondern zeigen einen dynamischen Verlauf während eines Chemotherapiezyklus. Es wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Infusion der Chemotherapie die Tiefpunkte der Hämoglobin-, Leukozyten- und Thrombozytenwerte erreicht. Die Reduktion der korpuskulären Blutbestandteile geht mit Risiken für die chemotherapierten Patienten einher. Insbesondere die Reduktion der Leukozytenzahl kann zu Infektionen und neutropenem Fieber führen (Hughes WT et al. 2002). Bei niedrigen Thrombozytenzahlen besteht die Gefahr von Blutungen. Anämie bedingt einen schlechteren Allgemeinzustand, vermindert die Leistungsfähigkeit und verkürzt möglicherweise das Überleben gegenüber nicht anämischen Krebspatienten (Ludwig H et al. 2004, Caro JJ et al. 2001). Die hämatotoxische Wirkung, hierunter insbesondere die Leukozytopenie, kann ein dosislimitierender Faktor für die Chemotherapie sein (Hess V et al. 2001).

Anämie, Leukopenie und Thrombopenie wurden nach *Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 3.0 des *National Cancer Institute* in 4 Toxizitätsgrade eingeteilt (NCI-CTCAE Version 3.0, *National Cancer Institute* 2006). In der vorliegenden Arbeit definiert sich der Toxizitätsgrad über den tiefsten während der Chemotherapie erreichten Wert der

Diskussion

Konzentration von Hämoglobin, Leukozyten bzw. Thrombozyten; unabhängig davon, ob bereits vor Therapiebeginn eine Zytopenie einer oder mehrerer Zellreihen vorlag.

Die Auswertung bezüglich der Anämie ergab bei 37 Patienten (67,3 %) die Toxizitätsgrade 1 und 2. Die als kritisch einzustufenden Hb-Werte von kleiner 8 g/dl (Grad 3) bzw. von kleiner 6,5 g/dl (Grad 4) wurden bei 5 Patienten (9,1 %) gemessen. Solch niedrige Hämoglobinkonzentrationen und die damit einhergehende Gewebhypoxie begünstigen die sehr häufig von den Patienten angegebenen Symptome Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Leistungsminderung. Die hohe Fatigue-Rate von 73,2 % (41 Patienten) ist hierdurch zumindest teilweise erklärbar, wengleich eine fortgeschrittene maligne Tumorerkrankung an sich schon einen derartigen Erschöpfungszustand verursachen kann (De Waele S et al. 2010). Die Behandlung der Anämie ist mittels Transfusion von Erythrozytenkonzentraten oder mittels Applikation von Erythropoetin, welches die Erythropoese im Knochenmark stimuliert, möglich. Die Anämie bei Chemotherapie oder Tumorerkrankung zählt zu den chronischen Anämien. Indikation für eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bei chronischer Anämie im Allgemeinen ist eine Hämoglobin-Konzentration von kleiner 7 bis 8 g/dl. Grundsätzlich ist das klinische Gesamtbild des Patienten in die Entscheidung zur Bluttransfusion mit einzubeziehen (Klüter H et al. 2008). Von den eigenen Patienten erhielten 17 (30,4 %) eine Bluttransfusion, wobei nur 5 Patienten eine Hb-Konzentration von kleiner 8 g/dl hatten. Ausgeprägte Anämiesymptome und/oder das zusätzliche Vorliegen von kardiovaskulären Erkrankungen, die das Risiko für eine Gewebshypoxie erhöhen, machen eine Transfusion auch schon bei höheren Hb-Werten erforderlich (Klüter H et al. 2008). Bei 6 Patienten (10,7 %) wurde Erythropoetin appliziert. Die Gabe von Erythropoetin kann den Transfusionsbedarf vermindern (Pronzato P 2006). Bei Patienten mit malignen Erkrankungen können Erythropoetin und Darbepoetin das Risiko für thrombembolische Ereignisse erhöhen (Bohlius J et al. 2006). Potentielle thrombembolische Ereignisse während der Chemotherapie wurden bei 2 Patienten dokumentiert (bei beiden Apoplex). Die genaue Genese der beiden dokumentierten Schlaganfälle konnte nicht eruiert werden.

Schwerwiegende vor allem bakterielle Infektionen bis hin zu einer vital bedrohlichen Sepsis sind möglich, wenn die Leukozytenzahl und damit einhergehend die Zahl der neutrophilen Granulozyten stark reduziert wird (Hughes WT et al. 2002, Hess V et al. 2001). Eine Grad 3- bzw. Grad 4-Toxizität besteht bei Leukozytenzahlen unter 2000 bzw. 1000 pro μ l Blut. Solch niedrige Leukozyten-Werte wurden bei 42 Patienten (76,4 %) dokumentiert. In der TAX 327 – Studie wurde eine Grad 3- bzw. Grad 4-Leukopenie nur bei 32% der Patienten festgehalten (Tannock IF et al. 2004). Weitere 11 Patienten (20 %) hatten in der vorliegenden Arbeit

Leukozytenwerte unter 4000/ μ l Blut. Möglicherweise steigt die Häufigkeit der Zytopenien bei gleichzeitiger antiandrogener Therapie. Trotz dieser großen Patientenzahl erfolgte eine Hospitalisation wegen Fieber bzw. wegen schwerwiegender Infektion nur bei 2 (3,6%) der insgesamt 9 (16,1%) während oder nach der Chemotherapie hospitalisierten Patienten. G-CSF zur Stimulation des Granulozytenwachstums sollte bei afebrilen Patienten mit Neutropenie nicht routinemäßig eingesetzt werden (Smith TJ et al. 2006). Bei den eigenen Patienten wurde G-CSF dementsprechend nur bei 3 Patienten gegeben.

Die Konzentrationen der Thrombozyten werden deutlich weniger durch die Docetaxel-Chemotherapie beeinflusst als die Konzentrationen von Hämoglobin bzw. Erythrozyten und Leukozyten. Werte von ≤ 100.000 Thrombozyten pro μ l Blut werden als toxisch klassifiziert. Solche Werte wurden nur bei 3 Patienten (5,5 %) dokumentiert. Spontanblutungen sind jedoch erst bei deutlich niedrigeren Thrombozytenwerten ($< 10.000/\mu$ l) zu erwarten. Bei allen anderen Patienten war zwar eine Reduktion der Thrombozytenkonzentration auffällig, jedoch in weniger toxischem Maße als bei den anderen Blutzellreihen.

6.5 Aussagefähigkeit und Limitationen der Arbeit

Sekundäre Datenstandardisierung

Die vorliegende Arbeit wertet systematisch retrospektiv in einer urologischen Praxis dokumentierte Patientendaten aus. Die Dokumentation der Patientendaten erfolgte nicht in der Voraussicht einer späteren systematischen Auswertung. Folgende Einschränkungen ergeben sich daraus:

- Es erfolgte primär keine Standardisierung der Datendokumentation – insbesondere sind die Dokumentation des Allgemeinzustandes, der Beschwerden und Nebenwirkungen und Zeitabstände bei Messungen der Blutwerte wie Hämoglobin, Leukozyten und Thrombozyten nicht standardisiert.
- Teilweise sind Patientenverläufe nach Ende der Chemotherapie nicht verfolgt worden, da es sich um überwiesene Patienten handelte.
- Es wurden nicht alle Parameter für jeden Patienten zu jedem Zeitpunkt dokumentiert.
- Die einzelnen Patienten wurden über unterschiedlich lange Zeiträume retrospektiv verfolgt. Folglich ist immer angegeben, welche Patientenzahl den jeweiligen Ergebnissen zu Grunde liegt.

Diskussion

- Ungenauigkeiten bei der nachträglichen (sekundären) Standardisierung der Patientendaten sind trotz der nötigen Sorgfalt nicht komplett auszuschließen.

Mittels primär standardisierter Datendokumentation für eine prospektive Arbeit oder in Erwartung einer späteren retrospektiven Auswertung sind die genannten Einschränkungen zu minimieren. Um zukünftige Analysen der Patientendaten einfacher, umfassender und vollständiger durchführen zu können, sind folgende Einzelmaßnahmen für die urologische Praxis sinnvoll:

- Dokumentation des ECOG-/Karnofsky-Status bei jeder Patientenvorstellung
- Verwendung von Schmerztagebüchern mit Schmerz-Analogskalen
- Verwendung von Fragebögen zur systematischen Erfassung der Beschwerden inklusive ihrer Qualitäten, Dauer, Schwere und Ausmaß bei jeder Patientenvorstellung
- Dokumentation der Gründe für die Beendigung der Chemotherapie
- Dokumentation des Todesdatums verstorbener Patienten (auch überwiesener Patienten) und der Todesursache bzw. der Todesumstände
- Messung und Dokumentation von PSA- und Blutbildwerten in definierten, regelmäßigen Abständen (auch bei überwiesenen Patienten)

Die Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) empfiehlt keine regelmäßigen bildgebenden Verlaufskontrollen mittels MRT, CT oder Szintigraphie bei Patienten mit hormontherapierten PCa durchzuführen; außer bei Patienten mit symptomatischem Progress und bei zu erwartender therapeutischer Konsequenz (Wirth M et al. 2009). Dies bedeutet, dass eine Erfassung der objektiven Tumorveränderung mittels Bildgebung nur unter Studienbedingungen und nicht im Praxisalltag möglich ist.

Aussagefähigkeit

Die vorliegende Arbeit liefert Ergebnisse darüber,

- wie sich der Serum-PSA-Wert während der Chemotherapie im Vergleich zum Serum-PSA-Wert vor Beginn der Chemotherapie (*Baseline*) änderte,
- wie sich der Überlebensstatus der Patienten während bzw. nach Chemotherapie verhielt,
- welche Nebenwirkungen/Krankheitssymptome und wie häufig diese während der Chemotherapie auftraten,
- wie stark die hämatologische Toxizität der Chemotherapie ausgeprägt war,

Diskussion

- ob und wie sich der Allgemeinzustand der Patienten (ECOG/Karnofsky) im Vergleich zum Zustand vor Beginn der Chemotherapie änderte

und vergleicht diese Ergebnisse vor allem mit der großen, methodisch anders durchgeführten TAX 327-Studie.

Offene Fragen

Es existierte für das eigene Patientenkollektiv keine Vergleichs- bzw. Kontrollgruppe, die keine Chemotherapie oder eine andere Chemotherapie erhalten hatte. Somit können folgende Fragen bei isolierter Betrachtung der vorliegenden Arbeit nicht beantwortet, sondern nur in Zusammenschau mit Daten aus der Literatur diskutiert werden:

- Wie verhält sich der Serum-PSA-Wert im Krankheitsverlauf ohne Chemotherapie?
- Gibt es ein verlängertes Überleben gegenüber nicht-chemotherapierten Patienten oder gegenüber Patienten, bei denen die Indikation zur Chemotherapie später gestellt wird (also Patienten mit weiter fortgeschrittenen Tumoren)?
- Sind die beschriebenen Beschwerden eher Nebenwirkungen der Chemotherapie oder Symptome der Grunderkrankung? Wird das Beschwerdeausmaß insgesamt durch die Chemotherapie verringert?
- Kommt es möglicherweise auch ohne Chemotherapie zu einer Depression der Hämatopoese (z.B. durch antiandrogene Therapie)?
- Wie wäre der Allgemeinzustand/die Lebensqualität der Patienten im Krankheitsverlauf ohne Chemotherapie?

Der in der vorliegenden Arbeit gemachte Vergleich mit großen Docetaxel-Studien wie z.B. TAX327 ist hier hilfreich um die offenen Fragen zu diskutieren. Allerdings ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit großen Studien auf Grund unterschiedlicher Methodik und differentem Patientenkollektiv nur eingeschränkt möglich.

7. Abkürzungsverzeichnis

AP	Alkalische Phosphatase
AR	Androgenrezeptor
ASAP	<i>atypical small acinar proliferation</i>
Bcl-2	<i>B-cell lymphoma 2</i>
CRPCa	kastrationsresistentes Prostatakarzinom
CT	Computertomographie
CTC	zirkulierende Tumorzellen
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DHT	Dihydrotestosteron
DRU	digital rektale Untersuchung
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
GnRH	Gonadotropin <i>Releasing</i> Hormon
HDR	<i>high-dose-rate</i>
HPCX-Gen	<i>hereditary prostate cancer, X-linked</i>
IgG	Immunglobulin G
LDR	<i>low-dose-rate</i>
LH	Luteinisierendes Hormon
LHRH	veraltet für GnRH, Luteinisierendes Hormon <i>Releasing</i> Hormon
MAB	maximale Androgenblockade
MAP	<i>mitogen-activated protein</i>
MDV 3100	spezielles Hormontherapeutikum
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl der Patienten
NCI-CTCAE	<i>National Cancer Institute- Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
NSE	Neuronenspezifische Enolase
Pat.	Patienten
PCa	Prostatakarzinom
PET	Positronenemissions-Tomographie

Abkürzungsverzeichnis

PI 3	Phosphoinositid-3
PIN	prostatiscbe intraepitheliale Neoplasie
PSA	prostataspezifisches Antigen
RANK	<i>Receptor Activator of NF-κB</i>
RANKL	Rank-Ligand
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
SWOG	<i>Southwest Oncology Group</i>
TAX 327	Docetaxel-Zulassungsstudie
TNM	Tumorklassifikation, T – Primärtumor, N – Lymphknotenmetastasen M - Fernmetastasen
TRUS	transrektaler Ultraschall
TURP	transurethrale Resektion der Prostata
UICC	<i>union internationale contre le cancer</i>
US	Ultraschall
USPIO	<i>ultrasmall superparamagnetic iron oxyde</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

8. Literaturverzeichnis

1. Abal M, Andreu JM, Barasoain I. Taxanes: microtubule and centrosome targets, and cell cycle dependent mechanisms of action. *Curr Cancer Drug Targets*. 2003 Jun;3(3):193-203.
2. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol*. 2004 Jun;171(6 Pt 1):2122-7.
3. Agarwal N, Hutson TE, Vogelzang NJ, Sonpavde G. Abiraterone acetate: a promising drug for the treatment of castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol*. 2010 May;6(5):665-79.
4. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998 Sep 16;280(11):975-80.
5. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009 Mar 26;360(13):1310-9.
6. Ardavanis A, Tryfonopoulos D, Yotis I, Gerasimidis G, Baziotis N, Rigatos G. Non-allergic nature of docetaxel-induced acute hypersensitivity reactions. *Anticancer Drugs*. 2004 Jul;15(6):581-5.
7. Armstrong AJ, Febbo PG. Using Surrogate Biomarkers to Predict Clinical Benefit in Men with Castration-Resistant Prostate Cancer: An Update and Review of the Literature. *The Oncologist*, Vol. 14, No. 8, 816-827, August 2009.
8. Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, Ou Yang VC, et al. Prostate-specific antigen and pain surrogacy analysis in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3965–3970.
9. Awasthi P, Dogra S, Awasthi LK, Barthwal R. Molecular modeling study of interaction of anthracenedione class of drug mitoxantrone and its analogs with DNA tetrameric sequences. *Adv Exp Med Biol*. 2011;696:385-400.
10. Barry MJ, Albertsen PC, Bagshaw MA, et al. Outcomes for men with clinically nonmetastatic prostate carcinoma managed with radical prostatectomy, external beam radiotherapy or expectant management: a retrospective analysis. *Cancer*. 2001 Jun 15;91(12):2302-14.
11. Bartsch V. Wirkmechanismus der Taxane: Angriff auf die mitotische Spindel. *Pharmazie in unserer Zeit*, Vol. 34: 104–108, März 2005.

Literaturverzeichnis

12. Beltran H, Beer TM, Carducci MA, et al. New Therapies for Castration-Resistant Prostate Cancer: Efficacy and Safety. *Eur Urol*. 2011 May 4.
13. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit, R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel Plus Prednisone or Mitoxantrone Plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer: Updated Survival in the TAX 327 Study. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 26, No 2 (January 10), 2008: 242-245
14. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2005 May 12;352(19):1977-84.
15. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al. Recombinant Human Erythropoietins and Cancer Patients: Updated Meta-Analysis of 57 Studies Including 9353 Patients. *J Natl Cancer Inst* (17 May 2006) 98 (10): 708-714.
16. Bostwick DG, Qian J. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol*. 2004 Mar;17(3):360-79.
17. Briganti A, Chun FK, Salonia A, et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *BJU International* Volume 98, Issue 4, pages 788–793, October 2006.
18. Bronstad A, Berg A, Reed RK. Effects of the taxanes paclitaxel and docetaxel on edema formation and interstitial fluid pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 287: H963-H968, 2004.
19. Bryant RJ, Hamdy FC. Screening for prostate cancer: an update. *Eur Urol*. 2008 Jan;53(1):37-44.
20. Bubley GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology*. 2001 Aug;58 (2 Suppl 1):5-9.
21. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer*. 2001 Jun 15;91(12):2214-21.
22. Carpten J, Nupponen N, Isaacs S, et al. Germline mutations in the ribonuclease L gene in families showing linkage with HPC1. *Nat Genet*. 2002 Feb;30(2):181-4.
23. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992 Apr 22-29;267(16):2215-20.
24. Catalona WJ, Ramos CG, Carvalhal GF. Contemporary results of anatomic radical prostatectomy. *CA Cancer J Clin*. 1999 Sep-Oct;49(5):282-96

Literaturverzeichnis

25. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*. 1994 May;151(5):1283-90.
26. Chaudhary UB, Rashid MH, Ontilo AA, Bissada NK. Secondary hormonal manipulations in the management of advanced prostate cancer. *Can J Urol*. 2005 Jun;12(3):2666-76.
27. Chen ME, Troncoso P, Tang K, Babaian RJ, Johnston D. Comparison of prostate biopsy schemes by computer simulation. *Urology*. 1999; 53: 951-60
28. Chengalvala MV, Pelletier JC, Kopf GS. GnRH agonists and antagonists in cancer therapy. *Curr Med Chem Anticancer Agents*. 2003 Nov;3(6):399-410.
29. Danila DC, Morris MJ, de Bono JS, et al. Phase II Multicenter Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone Therapy in Patients With Docetaxel-Treated Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2010 March 20; 28(9): 1496–1501.
30. De Waele S, Van Belle S. Cancer-related fatigue. *Acta Clin Belg*. 2010 Nov-Dec;65(6):378-85.
31. Dicker AP, Lin CC, Leeper DB, Waterman FM. Isotope selection for permanent prostate implants? An evaluation of 103Pd versus 125I based on radiobiological effectiveness and dosimetry. *Semin Urol Oncol*. 2000 May;18(2):152-9.
32. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. (2004) Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs (World Health Organization Classification of tumours). International Agency of Research on Cancer.
33. Edwards J, Bartlett JM. The androgen receptor and signal-transduction pathways in hormone-refractory prostate cancer. Part 2: Androgen-receptor cofactors and bypass pathways. *BJU Int*. 2005 Jun;95(9):1327-35. Review.
34. Edwards J, Krishna NS, Grigor KM, Bartlett JM. Androgen receptor gene amplification and protein expression in hormone refractory prostate cancer. *Br J Cancer*. 2003 Aug 4;89(3):552-6.
35. Eichenberger T, Trachtenberg J. Effects of high-dose ketoconazole in patients with androgen-independent prostatic cancer. *Am J Clin Oncol*. 1988;11 Suppl 2:S104-7.
36. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol*. 2006 May;175(5):1605-12.

Literaturverzeichnis

37. Eisenberger MA, Simon R, O'Dwyer PJ, Wittes RE, Friedman MA. A reevaluation of nonhormonal cytotoxic chemotherapy in the treatment of prostatic carcinoma. *J Clin Oncol.* 1985 Jun;3(6):827-41. Review.
38. Emmenegger U, Yoo-Joung K. PSA-based treatment response criteria in castration-resistant prostate cancer: promises and limitations. *Can Urol Assoc J.* 2009 October; 3(5): 375–376.
39. Epstein JI, Allsbrook WC, Armin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29(9):1228-42
40. Epstein JI. An update of the Gleason grading system. *J Urol.* 2010 Feb;183(2):433-40.
41. Etminan M, Takkouche B, Caamano-Isorna F. The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004 Mar; 13(3):340-5.
42. Eymard JC, Priou F, Zannetti A, et al. Randomized phase II study of docetaxel plus estramustine and single-agent docetaxel in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Ann Oncol.* 2007 Jun;18(6):1064-70.
43. Fizazi K, Le Maitre A, Hudes G, et al. Addition of estramustine to chemotherapy and survival of patients with castration-refractory prostate cancer: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2007 Nov;8(11):994-1000.
44. Fox EJ. Mechanism of action of mitoxantrone. *Neurology.* 2004 Dec 28;63(12 Suppl 6):S15-8. Review.
45. Ganansia-Leymarie V, Bischoff P, Bergerat JP, Holl V. Signal transduction pathways of taxanes-induced apoptosis. *Curr Med Chem Anticancer Agents.* 2003 Jul;3(4):291-306.
46. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (Herausgeber): Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2005 und 2006. http://www.berlin.de/imperia/md/content/gkr/publikationen/jahresberichte/anhang_jb2005_06.pdf?start&ts=1270376415&file=anhang_jb2005_06.pdf
47. Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM. Effect of Once-Weekly Oral Alendronate on Bone Loss in Men Receiving Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2007 Mar 20;146(6):416-24.
48. Haldar S, Basu A, Croce CM. Bcl2 is the guardian of microtubule integrity. *Cancer Res.* 1997 Jan 15;57(2):229-33.

Literaturverzeichnis

49. Harris WP, Mostaghel EA, Nelson PS, Montgomery B; Medscape. Androgen deprivation therapy: progress in understanding mechanisms of resistance and optimizing androgen depletion. *Nature Clinical Practice Urology* (2009) 6, 76-85
50. Harzstark AL, Small EJ. Immunotherapy for prostate cancer using antigen-loaded antigen-presenting cells: APC8015 (Provence). *Expert Opin Biol Ther.* 2007 Aug;7(8):1275-80.
51. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. *Actas Urologicas Espanolas* 2009;33(2):113-126
52. Heidenreich A, Hallek M et al. Systemische Therapie urologischer Tumoren-Ein Ratgeber für den klinischen Alltag. 1. Auflage-Bremen: UNI-MED, 2008: 81-90
53. Heidenreich A, Vorreuther R, Neubauer S, Westphal I, Engelmann UH, Moul IW. The Influence of Ejaculation on Serum Levels of Prostate Specific Antigen. *The Journal of Urology*, Volume 157, Issue 1, January 1997, Pages 209-211
54. Heng DY, Chi KN. Prednisone monotherapy in asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *Can J Urol.* 2006 Dec;13(6):3335-9.
55. Hess V, Biedermann B, Herrmann R. Prinzipien der Chemotherapie: Chemotherapie-Nebenwirkungen und deren Behandlung. *Schweiz Med Forum* Nr. 43 24. Oktober 2001 1081-85
56. Heuck A, Scheidler J, Sommer B, Graser A, Müller-Lisse UG, Massmann I. MR imaging of prostate cancer. *Radiologe.* 2003 Jun;43(6):464-73.
57. Higano CS. Management of bone loss in men with prostate cancer. *J Urol.* 2003 Dec;170(6 Pt 2):59-63; discussion 64.
58. Hoffman RM, Gilliland FD, Eley W, et al. Racial and ethnic differences in advanced-stage prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Natl Cancer Inst.* 2001 Mar 7;93(5):388-95.
59. Holmes-Walker DJ, Woo H, Gurney H, Do VT, Chipps DR. Maintaining bone health in patients with prostate cancer. *Med J Aust.* 2006 Feb 20;184(4):176-9.
60. Holzbeierlein JM, Castle EP, Thrasher IB. Complications of androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *Clin Prostate Cancer.* 2003 Dec;2(3):147-52.
61. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, et al. Ten-Year Follow-Up of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02: A Phase III Trial of the Duration of Elective Androgen Deprivation in Locally Advanced Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 26, No 15 (May 20), 2008: pp. 2497-2504

62. Hövels AM, Heesakkers RA, Adang EM, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clinical Radiology* Volume 63, Issue 4, April 2008, Pages 387-395
63. Hughes WT, Armstrong D, Budey GP, et al. (March 2002). 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin. Infect. Dis.* 34 (6): 730–51.
64. Iversen P, Rasmussen F, Asmussen C, et al. Estramustine phosphate versus placebo as second line treatment after orchiectomy in patients with metastatic prostate cancer: DAPROCA study 9002. Danish Prostatic Cancer Group. *J Urol.* 1997 Mar;157(3):929-34.
65. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaiseary AV, et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of followup. *J Urol.* 2000 Nov;164(5):1579-82.
66. Jeldres C, Suardi N, Walz I, et al. Poor overall survival in septa- and octogenarian patients after radical prostatectomy and radiotherapy for prostate cancer: a population-based study of 6183 men. *Eur Urol.* 2008 Jul; 54(1):107-16.
67. Johansson JE, Andrén O, Andersson SO, et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA.* 2004 Jun 9;291(22):2713-9.
68. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int* 2003;91(9):789-94.
69. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al. 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* 1996; 17: 2506-13
70. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *IMPACT Study.* *N Engl J Med.* 2010 Jul 29;363(5):411-22.
71. Karakiewicz PI, Tanguay S, Kattan MW, Elhilali MM, Aprikian AG. Erectile and urinary dysfunction after radical prostatectomy for prostate cancer in Quebec: a population-based study of 2415 men. *Eur Urol.* 2004 Aug; 46(2):188-94.
72. Kleer E, Oesterling JE. PSA and staging of localized prostate cancer. *Urol Clin North Am.* 1993 Nov;20(4):695-704.
73. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int.* 2008 Dec;102(11):1531-8.

Literaturverzeichnis

74. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol*. 2005 Nov 10;23(32):8165-9.
75. Klüter H et al. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. Auflage 2008, zuletzt geändert Januar 2011. Bundesärztekammer. http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/Querschnittsleitlinie_Gesamtdokument-deutsch_07032011.pdf , Letzter Zugriff 30.04.2011.
76. Koukourakis G, Kelekis N, Armonis V, Kouloulis V. Brachytherapy for prostate cancer: a systematic review. *Adv Urol*. 2009;327945.
77. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2932-2947.
78. Kupelian P, Kuban D, Thames H, et al. Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Feb 1;61(2):415-9.
79. Lavelle F, Combeau C, Commercon A. Taxoids: structural and experimental properties. *Bull Cancer*. 1995 Apr;82(4):249-64.
80. Levine GN, D'Amico AV, Berger P, et al. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology. *CA Cancer J Clin*. 2010 May-Jun;60(3):194-201.
81. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2004 Oct; 40(15):2293-306.
82. Machiels JP, Mazzeo F, Clausse M, et al. Prospective randomized study comparing docetaxel, estramustine, and prednisone with docetaxel and prednisone in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 10;26(32):5261-8.
83. McDonnell TJ, Troncoso P, Brisbay SM, et al. Expression of the protooncogene bcl-2 in the prostate and its association with emergence of androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res*. 1992 Dec 15;52(24):6940-4.
84. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate*. 1981;2(1):35-49.

Literaturverzeichnis

85. Miller DC, Hafez KS, Stewart A, Montie JE, Wie JT. Prostate carcinoma presentation, diagnosis, and staging: an update from the National Cancer Data Base. *Cancer*. 2003 Sep 15;98(6):1169-78.
86. Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract*. 2003 Mar-Apr;16(2):95-101.
87. Mohler JL. Castration-recurrent prostate cancer is not androgen-independent. *Adv Exp Med Biol*. 2008;617:223-34.
88. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res*. 2008 Jun 1;68(11):4447-54.
89. Moore SC, Peters TM, Ahn J, et al. Physical Activity in Relation to Total, Advanced, and Fatal Prostate Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* September 2008 17; 2458
90. Mostaghel EA, Nelson PS. Intracrine androgen metabolism in prostate cancer progression: mechanisms of castration resistance and therapeutic implications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008 April; 22(2): 243–258.
91. Nair B, Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(1):CD003506.
92. Naslund MJ, Miner M. A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate. *Clin Ther*. 2007 Jan;29(1):17-25.
93. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). Publish Date: August 9, 2006; letzter Zugriff 30.04.2011 http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf
94. Nelius T, Filleur S. PSA surge/flare-up in patients with castration-refractory prostate cancer during the initial phase of chemotherapy. *Prostate*. 2009 Dec 1;69(16):1802-7.
95. Nieder AM, Porter MP, Soloway MS. Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. *J Urol*. 2008 Nov;180(5):2005-9; discussion 2009-10.
96. North SA, Hanninen M, Venner M. Prediction of survival benefit from docetaxel chemotherapy with PSA response and PSA half-life in men with metastatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 16126)

Literaturverzeichnis

97. Oefelein MG, Agarwal PK, Resnick MI. Survival of Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer in the Prostate Specific Antigen Era. *The Journal of Urology*, Vol. 171, 1525-1528, April 2004.
98. Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*. 1991 May;145(5):907-23.
99. Orlando M, Chacón M, Salum G, Chacón DR. Low-dose continuous oral fosfestrol is highly active in 'hormone-refractory' prostate cancer. *Ann Oncol*. 2000 Feb;11(2):177-81.
100. Ozasa K, Nakao M, Watanabe Y, et al. Serum phytoestrogens and prostate cancer risk in a nested case-control study among Japanese men. *Cancer Sci*. 2004 Jan; 95(1):65-71.
101. Parker C. Active surveillance of early prostate cancer: rationale, initial results and future developments. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2004;7(3):184-7.
102. Petrylak DP, Ankerst DP, Jiang CS, et al. Evaluation of prostate-specific antigen declines for surrogacy in patients treated on SWOG 99-16. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:516–521.
103. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7 ; 351(15): 1513-20
104. Pommier Y, Leo E, Zhang H, Marchand C. DNA topoisomerases and their poisoning by anticancer and antibacterial drugs. *Chem Biol*. 2010 May 28;17(5):421-33.
105. Potosky AL, Legler J, Albertsen PC, et al. Health outcomes after radical prostatectomy or radiotherapy for clinically localized prostate cancer: Results from the Prostate Cancer Outcomes Study (PCOS). *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1582-1592.
106. Preisinger E. RANK/RANK-Ligand/OPG:Ein neuer Therapieansatz in der Osteoporosebehandlung, *Journal für Mineralstoffwechsel* 2007; 14 (4): 144-145
107. Pronzato P. Cancer-related anaemia management in the 21st century. *Cancer Treat Rev* 2006; 32 Suppl 2:S1–3.
108. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2000 Apr 29;355(9214):1491-8.
109. Pu YS, Chiang HS, Lin CC, Huang CY, Huang KH, Chen J. Changing trends of prostate cancer in Asia. *Aging Male*. 2004 Jun;7(2):120-32.

110. Raaijmakers R, Wildhagen MF, Ito K, et al. Prostate-specific antigen change in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, section Rotterdam. *Urology*. 2004 Feb;63(2):316-20.
111. Robert-Koch Institut, 23.2.2010
http://www.rki.de/cln_109/nn_204124/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Praevalenz/Lokalisationen/C61,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/C61.pdf; letzter Zugriff: 9.5.2011
112. Saad F, Hotte SJ. Guidelines for the management of castrate-resistant prostate cancer. *Can Urol Assoc J*. 2010 December; 4(6): 380–384.
113. Sánchez-Chapado M, Olmedilla G, Cabeza M, Donat E, Ruiz A. Prevalence of prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia in Caucasian Mediterranean males: an autopsy study. *Prostate*. 2003 Feb 15;54(3):238-47.
114. Sanofi-Aventis. Taxotere[®] (docetaxel) Injection Concentrate Indications. Last update June 2010. www.taxotere.com
115. Sartor AO, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Cabazitaxel or mitoxantrone with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel: final results of a multinational phase III trial (TROPIC). Presented at: 2010 ASCO Genitourinary Cancers Symposium; March 5–7, 2010; San Francisco, CA.
116. Sartor AO, Tangen CM, Hussain MH, et al. Antiandrogen withdrawal in castrate-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group trial (SWOG 9426). *Cancer*. 2008 Jun;112(11):2393-400.
117. Scher HI, Beer TM, Higano CS, et al. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1—2 study. *The Lancet*, Volume 375, Issue 9724, Pages 1437 - 1446, 24 April 2010
118. Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 1;26(7):1148-59.
119. Scher HI, Jia X, de Bono JS, et al. Circulating tumor cells as prognostic markers in progressive, castration-resistant prostate cancer: a reanalysis of IMMC38 trial data. *Lancet Oncol*. 2009 Mar;10(3):233-9.

Literaturverzeichnis

120. Schlesinger C, Bostwick DG, Iczkowski KA. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation: predictive value for cancer in current practice. *Am J Surg Pathol.* 2005 Sep;29(9):1201-7.
121. Schmidt CO, Raspe H, Pfingsten M, et al. Back pain in the German adult population: prevalence, severity, and sociodemographic correlates in a multiregional survey. *Spine.* 2007;32(18):2005-11
122. Schmitt B, Wilt TJ, Schellhammer PF, et al. Combined androgen blockade with nonsteroidal antiandrogens for advanced prostate cancer: a systematic review. *Urology.* 2001 Apr;57(4):727-32.
123. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009 Mar 26;360(13):1320-8.
124. Scott LJ, Figgitt DP. Mitoxantrone: a review of its use in multiple sclerosis. *CNS Drugs.* 2004;18(6):379-96.
125. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2000 Apr 4;132(7):566-77.
126. Simons S, Jaehde U. Pharmakokinetik und Interaktionspotenzial der Taxane: Paclitaxel und Docetaxel sicher anwenden. *Pharmazie in unserer Zeit*, Volume 34, Issue 2, pages 122–127, März 2005.
127. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol.* 2004 Mar 15;22(6):1025-33.
128. Small EJ, McMillan A, Meyer M, et al. 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.* 2001 Mar 1;19(5):1304-11.
129. Smith MR, Egerdie B, Hernández Torriz N, et al. Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009 Aug 20;361(8):745-55.
130. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006 Jul 1;24(19):3187-205.

Literaturverzeichnis

131. Sölétormos G, Semjonow A, Sibley PE, et al. Biological variation of total prostate-specific antigen: a survey of published estimates and consequences for clinical practice. *Clin Chem*. 2005 Aug;51(8):1342-51.
132. Soos G, Tsakiris I, Szanto J, Turzo C, Haas PG, Dezso B. The prevalence of prostate carcinoma and its precursor in Hungary: an autopsy study. *Eur Urol*. 2005 Nov;48(5):739-44.
133. Srivastava RK, Srivastava AR, Korsmeyer SJ, Nesterova M, Cho-Chung YS, Longo DL. Involvement of microtubules in the regulation of Bcl2 phosphorylation and apoptosis through cyclic AMP-dependent protein kinase. *Mol Cell Biol*. 1998 Jun;18(6):3509-17.
134. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FA, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*. 1987 Oct 8;317(15):909-16.
135. Steuber T, Graefen M, Haese A, et al. Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy. *J Urol*. 2006 Mar;175(3 Pt 1):939-44.
136. Storlie JA, Buckner JC, Wiseman GA, Burch PA, Hartmann LC, Richardson RL. Prostate specific antigen levels and clinical response to low dose dexamethasone for hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *Cancer*. 1995 Jul 1;76(1):96-100.
137. Strobe SA, Andriole GL. Update on chemoprevention for prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2010 May;20(3):194-7.
138. Swain SM, Arezzo JC. Neuropathy associated with microtubule inhibitors: diagnosis, incidence, and management. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2008 Jun;6(6):455-67.
139. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351(15):1502-12.
140. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. 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*. 1996 Jun;14(6):1756-64.
141. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol*. 1997 Feb;79(2):235-46.
142. Therasse P, Arbuick SG, Eisenhauer EA, et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *JNCI J Natl Cancer Inst* (2000) 92 (3): 205-216.

143. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, et al. AUA Prostate Cancer Clinical Guideline Update Panel. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol* 2007;177(6):2106-31.
144. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004 May 27;350(22):2239-46.
145. Vassil AD, Murphy ES, Reddy CA, et al. Five year biochemical recurrence free survival for intermediate risk prostate cancer after radical prostatectomy, external beam radiation therapy or permanent seed implantation. *Urology*. 2010 Nov;76(5):1251-7.
146. Venkitaraman R, Thomas K, Huddart RA, Horwich A, Dearnaley DP, Parker CC. Efficacy of low-dose dexamethasone in castration-refractory prostate cancer. *BJU Int*. 2008 Feb;101(4):440-3.
147. Weidner A, Michaely HJ, Pelzer A, et al. Imaging of prostate cancer by diagnostic radiology and nuclear medicine. *Aktuelle Urol*. 2010 Jan;41(1):35-42.
148. Wilt TJ, Mac Donald R, Hagerty K, et al. 5- α -Reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: an updated Cochrane systematic review. *BJU Int*. 2010 Nov;106(10):1444-51.
149. Wilt TJ, MacDonald R, Hagerty K, Schellhammer P, Kramer BS. Five-alpha-reductase Inhibitors for prostate cancer prevention. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD007091.
150. Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I, Shamliyan TA, Taylor BC, Kane RL. Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Ann Intern Med*. 2008 Mar 18;148(6):435-48.
151. Wirth M, Weißbach L, Fröhner M, et al. Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms Version 1.01 – Oktober 2009. http://www.urologenportal.de/fileadmin/MDB/PDF/S3LLPCa_091002.pdf , letzter Zugriff: 13.05.2011
152. Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F (Hrsg.). UICC: TNM Klassifikation maligner Tumoren. 6. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg New York 2002, ISBN 3-540-43664-2.
153. Wolff JM. GnRH antagonists-a new therapy option for advanced prostate cancer. *Aktuelle Urol*. 2009 May;40(3):159-63.
154. Wu CP, Gu FL. The prostate in eunuchs. *Prog Clin Biol Res*. 1991; 370:249-55.

Literaturverzeichnis

155. Wu L, Cao Y, Liao C, Huang J, Gao F. Diagnostic performance of USPIO-enhanced MRI for lymph-node metastases in different body regions: A meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2010 Jan 2.
156. Yaspan BL, McReynolds KM, Elmore JB, Breyer JP, Bradley KM, Smith JR. A Haplotype at Chromosome Xq27.2 Confers Susceptibility to Prostate Cancer. *Hum Genet.* 2008 May; 123(4): 379–386
157. Zeegers MP, Dirx MJ, van den Brandt PA. Physical Activity and the Risk of Prostate Cancer in The Netherlands Cohort Study, Results after 9.3 Years of Follow-up. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* June 2005 14; 1490
158. Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 2003; 97(8):1894-903.
159. Zhu G, Zhang YQ, Wan B. Role of dietary factors in prostate cancer development. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2005 May;11(5):375-8.
160. Zhu YS, Imperato-McGinley JL. 5alpha-reductase isozymes and androgen actions in the prostate. *Ann N Y Acad Sci.* 2009 Feb;1155:43-56.

9. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Patrick Hofmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Verläufe ambulanter Docetaxel-*Firstline*-Chemotherapien bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum:

Unterschrift

10. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.