

CHEMOTERAPIA HORMONÁLNE REFRAKTÉRNEHO KARCINÓMU PROSTATY

Jozef Mardiak

Národný onkologický ústav, Bratislava

Karcinóm prostaty je jednou z najčastejších malígnych chorôb u mužov. V súvislosti so starnutím populácie sa očakáva nárast incidence tohto ochorenia. Viac ako 60 rokov sa používa androgenná deprivácia ako prvá línia liečby metastatického karcinómu prostaty. Približne po 2 – 3 rokoch sa u väčšiny pacientov s diseminovaným ochorením vyvinie rezistencia na hormonálnu liečbu. Najčastejším miestom metastázovania sú kosti a lymfatické uzliny.

Karcinóm prostaty bol dlho považovaný za chemorezistentné ochorenie. Pozitívne výsledky z posledného obdobia menia náš pohľad na toto ochorenie.

Kľúčové slová: karcinóm prostaty, hormonálne refraktérny karcinóm, randomizované štúdie, cytostatiká.

Kľúčové slová MeSH: nádory prostaty – farmakoterapia; karcinóm – farmakoterapia; štúdie klinické; rezistencia lieková.

CHEMOTHERAPY OF HORMONALLY REFRACTORY PROSTATIC CARCINOMA

Prostatic carcinoma is one of the most frequent malignant diseases of males. Expectation of increasing incidence of this disease goes together with population growing old. Androgenic deprivation has been first line therapy of metastatic prostate cancer for more than 60 years. Most of the patients with disseminated disease become resistant to hormonal treatment after 2-3 years. Bones and lymphatic nodes are the most frequent site of metastasising.

Prostatic carcinoma has been considered to be a chemoresistant disease for long time. Recent positive results change the view for this disease.

Key words: prostatic carcinoma, carcinoma refractory to hormonal treatment, randomized trials, cytostatics.

Key words MeSH: prostatic neoplasms – drug therapy; carcinoma – drug therapy; clinical trials; drug resistance.

Onkologie, 2007, roč. 1 (1): 9–13

Karcinóm prostaty je jednou z najčastejších malígnych chorôb u mužov. Vyskytne sa približne u 1 z 5 mužov a asi 1 z 33 mužov naň zomrie (1). V súvislosti so starnutím populácie sa očakáva nárast incidence tohto ochorenia. Viac ako 60 rokov sa používa androgenná deprivácia ako prvá línia liečby metastatického karcinómu prostaty. Približne po 2 – 3 rokoch sa u väčšiny pacientov s diseminovaným ochorením vyvinie rezistencia na hormonálnu liečbu, ktorá je spojená s progresiou a ďalšou disemináciou ochorenia. Liečebná odpoveď ďalšími hormonálnymi preparátmi sa dosiahne menej často a jej trvanie je krátkodobé. Najčastejším miestom metastázovania sú kosti a lymfatické uzliny, zriedkavejšie pľúca, nadobličky a pečeň.

Hormonálne refraktérny karcinóm bol dlho považovaný za chemorezistentné ochorenie. V roku 1993 zhrnuli Yagoda a Petrylak výsledky chemoterapeutických štúdií u hormonálne refraktérneho Ca prostaty, ktoré boli publikované v rokoch 1987 – 1991 (2). V 26 štúdiách sa dosiahla odpoveď iba 8,7 % pacientov (95 % confidence interval 6,4 – 9 %). Okrem potvrdenia chemorezistencie, metaanalýza týchto štúdií poukázala na problémy s hodnotením efektivity chemoterapie u tohto ochorenia.

Rozdielne kritéria a náročnosť merania dynamiky metastáz v kostiach a mäkkých tkanivách v ére

pred zavedením CT a USG spôsobili, že rozptyl liečebnej odpovedi jedného lieku bol referovaný v rozpätí od 0 do 85 %. Mimoriadne problematické sa ukázalo hodnotenie efektivity u kostných metastáz dokázaných iba gamagrafičným vyšetrením (2). V období pred používaním PSA hodnotenie objektívnej odpovede bolo možné iba u 10 – 20 % pacientov. Vo väčšine prípadov išlo o pacientov s viscerálnymi metastázami. Aplikovať výsledky získané u pacientov s viscerálnymi metastázami na pacientov, ktorí mali postihnuté iba kosti alebo mäkké tkanivá, je dosť problematické.

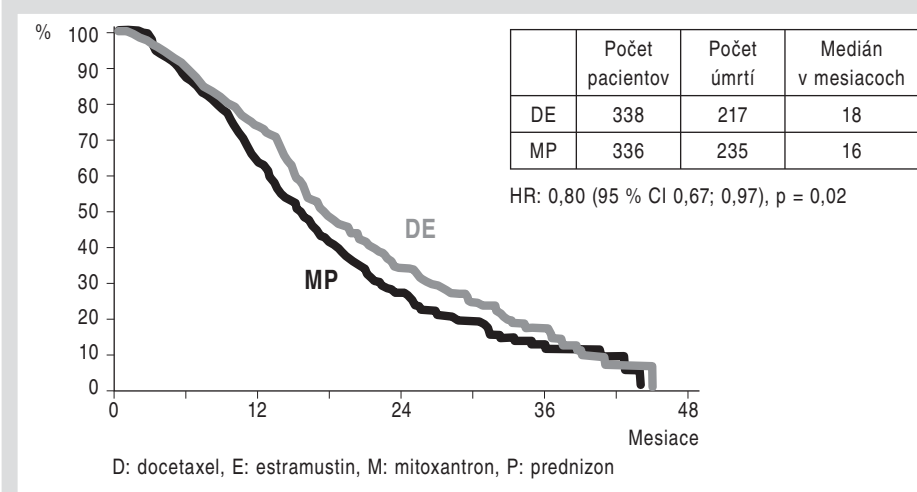
Podstatnú zmenu do hodnotenia účinnosti chemoterapie vnieslo zavedenie sledovania PSA. V menších nerandomizovaných štúdiách fázy II sa ukázala dobrá korelácia medzi prežívaním a poklesom PSA o viac ako 50 % (2). I keď v randomizovaných štúdiách sa táto závislosť neoverila, v roku 1999 sa medzinárodným konsenzom stanovilo, že pokles PSA o 50 % a viac, ktoré sa opakovane potvrdí v rozpätí minimálne 4 týždňov, sa môže považovať za parciálnu remisiu ochorenia (PSA-odpoveď), ak sa pritom nezistí progresia ochorenia klinickými alebo zobrazovacími metódami (2). Keďže korelácia medzi PSA-odpoveďou a prežívaním nie je potvrdená v prospektívnych štúdiách, odporúča sa používať PSA-odpoveď ako primárny cieľ iba u štúdií fázy II. Na definitívne zhodnotenie liečebných metód v štúdiách fázy

III je nevyhnutné používať ako hlavný ukazovateľ efektivity celkové prežívanie, prípadne kvalitu života.

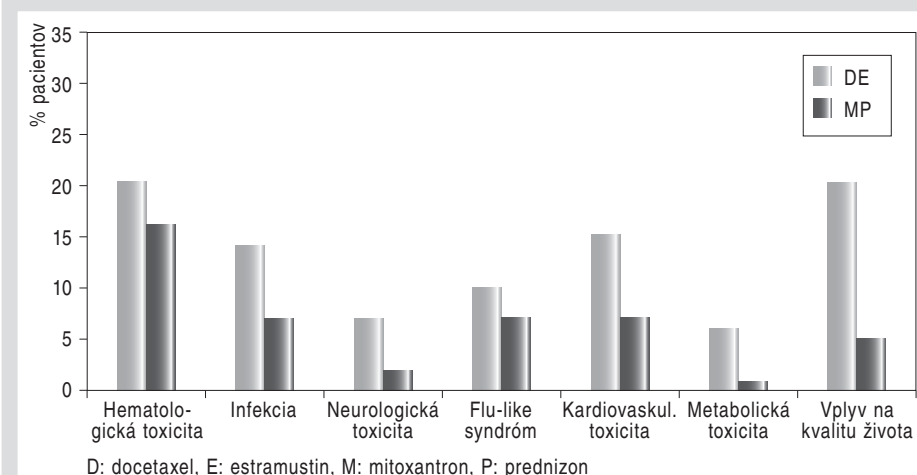
Koncom deväťdesiatych rokov boli publikované 2 randomizované štúdie porovnávajúce kombináciu mitoxantrónu a kortikoidu so samotným kortikoidom. Kombinácia mitoxantrónu a prednizonu sa porovnávala s liečbou samotným prednizonom u symptomatických pacientov s cieľom dokázať zlepšenie kvality života (2). V ramene s kombináciou sa dosiahol analgetický efekt u 29 % pacientov a v ramene so samotným prednizonom iba u 12 % pacientov. Signifikantný rozdiel sa dokázal aj v trvaní odpovede (43 vs. 17 týždňov) v prospech kombinovanej liečby.

V druhej štúdii sa porovnávala účinnosť hydrokortizonu s mitoxantrónom voči hydrokortizonu. Táto štúdia nebola zameraná na kvalitu života, ale na celkové prežívanie. V súbore 242 pacientov sa nedokázal rozdiel v celkovom prežívaní pacientov v závislosti na type liečby (2). Tieto dve štúdie ukázali, že kombinácia mitoxantrónu a kortikoidov dokáže zlepšiť kvalitu života pacientov s hormonálne refraktérnym karcinómom prostaty, ale nedokáže ovplyvniť ich prežívanie. Kombinácia mitoxantrónu s kortikoidom bola v poslednom desaťročí štandardnou liečbou pre symptomatických pacientov s hormonálne refraktérnym karcinómom prostaty.

Obrázok 1. Prežívanie pacientov v štúdií SWOG 99-16. (Obrázok je prebraný a modifikovaný z prednášky: Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MA, et al. Docetaxel and Estramustine versus Mitoxantrone and Prednisone in Men with Androgen Independent Prostate Cancer: Results of Southwest Oncology Group Intergroup Protocol 99-16. Ann Meet Am Soc Clin Oncol, San Antonio, 2004.)



Obrázok 2. Toxicita 3. a 4. stupňa v štúdií SWOG 99-16. (Obrázok je prebraný a modifikovaný z prednášky: Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MA, et al. Docetaxel and Estramustine versus Mitoxantrone and Prednisone in Men with Androgen Independent Prostate Cancer: Results of Southwest Oncology Group Intergroup Protocol 99-16. Ann Meet Am Soc Clin Oncol, San Antonio, 2004.)



V 90-rokoch minulého storočia sa publikovali aj viaceré menšie štúdie s rôznymi cytostatikami, v ktorých sa dosiahol výrazne vyšší počet PSA-odpovedí ako pri mitoxantrone s prednizonom, čo vzbudzovalo nádej, že tieto novšie cytostatiká dokážu aj zlepšiť prežívanie. Pozornosť sa sústredila hlavne na blokátory deliaceho vretienka. Vo viacerých štúdiách sa potvrdilo, že kombináciou estramustínu s vinorelbínom alebo taxánmi, možno dosiahnuť vyšší efekt ako s čistým vinorelbínom alebo taxánom a podstatne vyšší efekt ako s mitoxantronom a prednizonom. Randomizované štúdie, ktoré porovnávali kombináciu vinorelbínu s estramustínom voči samotnému vinorelbínu však nepriniesli pozitívne výsledky. Jedna musela byť predčasne ukončená pre toxicitu (hlavne gastrointestinálnu) (2). Druhá ukázala, že kombinovanou liečbou možno dosiahnuť signifikantný vyšší počet

PSA-odpovedí a signifikantné predĺženie trvania odpovede, čo sa však nepremietlo do prežívania pacientov. Toxicita bola podobne ako v prvej štúdií podstatne vyššia v ramene s estramustínom (2). Hoci vinorelbín samotný alebo v kombinácii s estramustínom nedokázal vplyv na prežívanie pacientov, jeho paliatívny efekt u tejto skupiny pacientov je veľmi výrazný.

Prvé randomizované štúdie, ktoré po mnohých rokoch priniesli pozitívne výsledky v liečbe pacientov s diseminovaným karcinómom prostaty boli štúdie s docetaxelom. V roku 2004 boli zverejnené výsledky 2 štúdií s použitím docetaxelu a v oboch sa potvrdilo predĺženie prežívania pacientov s hormonálne refraktárnym karcinómom prostaty.

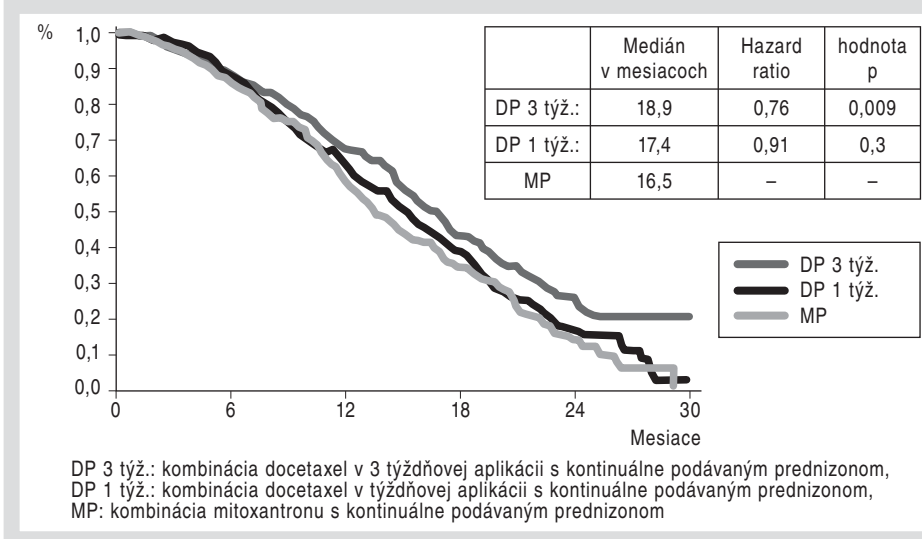
V americkej štúdií SWOG 99-16 (2) sa porovnávala kombinácia docetaxelu s estramustínom

(rameno DE) voči kombinácii mitoxantrónu s prednizonom (rameno MP). Podanie docetaxelu bolo povinne premedikované vyššou dávkou dexametazonu, takže presnejšie by bolo povedať, že pacienti v ramene DE dostávali trojkombináciu: docetaxel, estramustín a dexametazon než iba dvojkombináciu docetaxelu s estramustínom. V súbore 674 pacientov sa potvrdilo signifikantné predĺženie prežívania v ramene DE v porovnaní s ramenom MP, i keď rozdiel v mediánoch prežívania bol iba 2 mesiace (obrázok 1). Hoci toxicita liečby bola nižšia v ramene MP, kvalita života bola vyššia v ramene DE (obrázok 2).

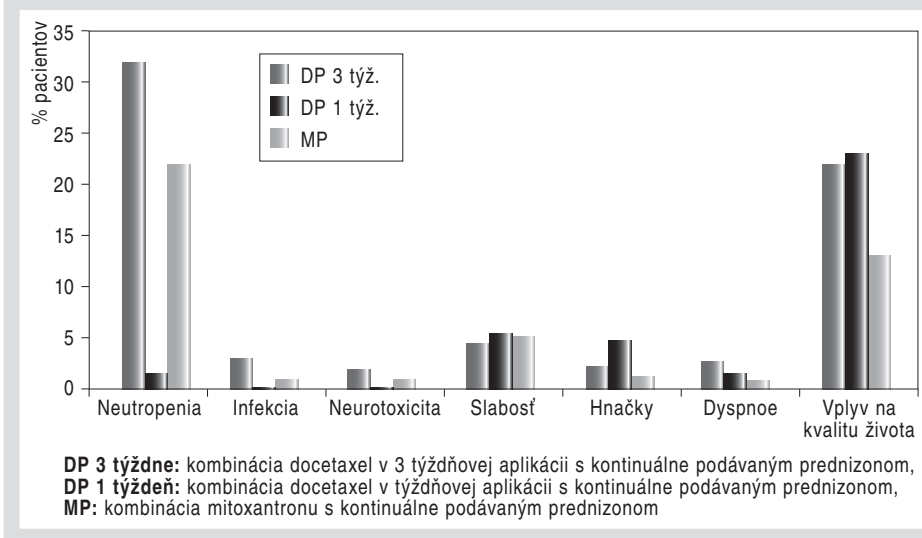
Európska štúdia TXT 327 mala 3 ramená s celkovým počtom 1 006 pacientov (2). Kombinácia docetaxelu v 3 týždňovej aplikácii s kontinuálne podávaným prednizonom (rameno DP – 3 týždne) sa porovnávala voči kombinácii docetaxelu v týždňovej aplikácii s kontinuálne podávaným prednizonom (rameno DP – 1 týždeň) a voči kombinácii mitoxantrónu s kontinuálne podávaným prednizonom (rameno MP). Rameno s docetaxelom v týždňovej aplikácii bolo zaradené do štúdie na základe väčšieho počtu menších štúdií, v ktorých sa tento režim javil rovnako, resp. i viac efektívny a menej toxický ako 3 týždňové podávanie docetaxelu. Keďže karcinóm prostaty sa vyskytuje u starších mužov, nízka toxicita tohto režimu bola veľmi atraktívna a jeho popularita rástla veľmi rýchlo. Predpokladá sa, že v čase zverejnenia výsledkov štúdie TXT 327 viac ako polovica amerických onkologických pracovísk zaoberajúcich sa liečbou karcinómu prostaty používala tento režim, napriek tomu, že výsledky randomizovaných štúdií ešte neboli známe. Výsledky štúdie TXT 327 priniesli prevrpenie. Predĺženie prežívania priniesla iba trojtýždňová aplikácia docetaxelu s prednizonom, ale prežívanie pacientov liečených týždenným režimom nebolo signifikantne dlhšie ako prežívanie pacientov v kontrolnom ramene s mitoxantronom a prednizonom (obrázok 3). Podobne ako v štúdií SWOG 99-16 aj v tejto bolo prežívanie v experimentálnom ramene signifikantne lepšie ako v kontrolnom ramene, ale rozdiel v mediánoch prežívania je iba 2,5 mesiaca. Toxicita bola taktiež nižšia v kontrolnom ramene MP, ale vplyv na kvalitu života bol vyšší v oboch ramenách s docetaxelom (obrázok 4).

Približne rovnaký dizajn týchto dvoch štúdií umožnil ich vzájomné porovnanie. Kontrolné ramená v oboch štúdiách sú rovnaké (MP) a výsledky dosiahnuté v týchto ramenách sú veľmi podobné (medián prežívania 16 a 16,4 mesiaca). Aj výsledky dosiahnuté v experimentálnych ramenách (DE a DP 3 týždne) sú tiež veľmi podobné (medián prežívania 18 a 18,9 mesiaca). Rozdielna je toxicita v experimentálnych ramenách. V porovnaní so štúdiou TXT

Obrázok 3. Prežívanie pacientov v štúdiu TXT 327. (Obrázok je prevzatý a modifikovaný z prednášky: de Wit R., Eisenberger MA, Tannock I, et al. A multicenter comparison of docetaxel given weekly or every three weeks + prednisone with mitoxantrone + prednisone in patients with hormone-refractory prostate cancer: Study TAX-327. Ann Meet Am Soc Clin Oncol, San Antonio, 2004.)



Obrázok 4. Toxicita 3. – 4. stupňa v štúdiu TXT 327.



327 je v štúdiu SWOG 99-16 výrazne viac kardiavas- kulárnej a gastroenterologickej toxicity, čo zapríčinil estramustín. Kombinácia prednizonu s docetaxelom v 3 týždňovej aplikácii sa stala štandardnou liečbou pre pacientov s hormonálne refraktérnym karcinómom prostaty.

Okamžite po zverejnení výsledkov týchto štúdií sa rozpútala diskusia, či niekoľko týždňový rozdiel v mediáne prežívania je dostatočný dôvod na štandardné používanie toxikologickej a výrazne drahšej liečby u všetkých pacientov. Hodnotenie toxicity síce ukázalo, že vedľajšie účinky novej liečby sú väčšie ako dovtedy používanej liečby, ale vyhodnotenie kvality života ukázalo, že toxicita novej liečby je lepšie tolerovaná ako toxicita mitoxantronu s prednizonom. Analýza prognostických a prediktívnych faktorov zatiaľ nedokázala identifikovať skupinu pacientov, pre ktorých by kombinácia docetaxelu s prednizonom nebola prínosom.

Hľadanie stratégie ako optimálne využiť novú chemoterapiu otvorilo otázku, či všetci pacienti s hormonálne refraktérnym karcinómom prostaty potrebujú systémovú protinádorovú liečbu. Existuje názor, že kandidátmi na chemoterapiu sú pacienti s viscerálnymi metastázami alebo symptomatickým ochorením. Pacienti, ktorí majú iba asymptomatické kostné metastázy a k zvyšovaniu sérovej hladiny PSA prichádza pomaly (zdvojenie hodnoty PSA za viac ako 8 – 12 mesiacov), by mohli byť kandidátmi na observáciu a systémovú liečbu u nich možno odložiť až do výraznejšej progresie. Biologické správanie sa takéhoto ochorenia môže byť veľmi neagresívne a pacienti sa nemusia sa dožiť potreby začať chemoterapiu.

Problematickým sa javí ako postupovať u pacientov s asymptomatickým postihnutím kostí, bez viscerálnych metastáz, ale s rýchlym nárastom sérovej hladiny PSA. Najvhodnejšie by bolo zaradiť

týchto pacientov do klinických štúdií, pri nedostatku klinických štúdií však bude vhodnejšie zvoliť aktívnejší postup ako observácia.

Zhoda vládne v názore, že začať chemoterapiu treba s kombináciou docetaxel (3 týždne) a prednizon. V prípade pacientov s vysokým rizikom hematologickej alebo pečenej toxicity môže byť užitočným postupom začať podávať docetaxel v týždennom režime a neskôr prejsť na 3 týždenný režim. Paliatívny efekt mitoxantronu, vinorelbínu a estramustínu bol dokázaný v 1. línii liečby. Naše vlastné skúsenosti potvrdzujú predpoklad, že ich efekt pretrváva aj v ďalších líniiach a môžu pozitívne ovplyvniť priebeh ochorenia po zlyhaní taxánov.

Samostatnou kapitolou je použitie bisfosfonátov u pacientov s kostnými metastázami karcinómu prostaty. Vznik a progresia kostných metastáz je podmienená vzájomnou interakciou medzi osteoklastmi, osteoblastmi a nádorovými bunkami. Napriek tomu, že bisfosfonáty nemajú priamy protinádorový efekt, pri rôznych typoch nádorovej choroby sa dokázalo, že zablokovanie aktivity osteoklastov pomocou bisfosfonátov, môže pozitívne ovplyvniť priebeh ochorenia v kostiach. Priama randomizovaná štúdia dokázala, že podávanie zoledronátu aj u pacientov s hormonálne refraktérnym karcinómom prostaty dokáže signifikantne zredukovať výskyt komplikácií kostných metastáz (2, 3). V súbore 122 pacientov, ktorí ukončili 24 mesačnú liečbu zoledronátom, sa pozoroval menší počet (38 %) komplikácií kostných metastáz, oproti skupine pacientov liečených placebom (49 %, $p = 0,028$). Čas do objavenia sa prvej komplikácie kostnej metastázy bol v zoledronátovej skupine dlhší (488 dní) ako v placebovej skupine (321 dní, $p = 0,002$). Na základe tejto štúdie sa podávanie zoledronátu stalo štandardnou liečbou pacientov s kostnými metastázami hormonálne refraktérneho karcinómu prostaty. V posledných mesiacoch sa však otvára otázka dĺžky podávania bisfosfonátov. Napriek tomu, že vo väčšine randomizovaných štúdií sa zoledronát podával iba po dobu 24 mesiacov, pre bežnú prax sa odporúčalo ich dlhodobé podávanie, až do obdobia, keď iné komplikácie ochorenia prevážia nad ťažkosťami z kostných metastáz. V posledných mesiacoch dlhodobé pozorovania z veľkých súborov pacientov poukázali na možnosť vzniku zriedkavej, ale závažnej komplikácie: osteonekrózy čeľustných kostí. Hoci dĺžka podávania sa nezdá byť rizikovým faktorom pre vznik tejto komplikácie, otvára sa otázka, či nerezervovať túto liečbu iba pre pacientov s chorobou, ktorá nie je dostatočne ovplyvnená inou systémovou liečbou. Liečba bisfosfonátmi, by sa tak mohla začať spolu so systémovou

liečbou pri progresii ochorenia a v prípade dosiahnutia dobrého terapeutického efektu možno liečbu bisfosfonátmi dočasne prerušiť. Takúto taktiku však nemožno považovať za štandardný postup, keďže sa zatiaľ prospektívne netestoval.

Karcinóm prostaty sa dlho považoval za chemorezistentné ochorenie. Pozitívne výsledky z posledného obdobia menia náš pohľad na toto ochorenie. Iste podnietia testovanie ďalších cytostatík, resp. ich kombinácii s biologickými preparátmi u hormonálne refraktérneho karcinómu prostaty a otvoria cestu na hľadanie optimálneho použitia efektívnych cytostatík aj vo včasnejších fázach tohto ochorenia.

doc. MUDr. Jozef Mardiak, CSc.

Národný onkologický ústav
Klenová 1, 833 01 Bratislava
e-mail: mardiak@nou.sk

Literatúra

1. Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10–30.
2. Yagoda A, Petrylak D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer. *Cancer* 1993; 71: 1098–1109.
3. Raghavan D, Koczwara B, Javle M. Evolving strategies of cytotoxic chemotherapy for advanced prostate cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33: 566–574.
4. Smith DC, Dunn RL, Strawdewman MS, Pienta KJ. Change in serum prostate specific antigen as a marker of response to cytotoxic therapy for hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1835–1843.
5. Bubley GJ, Carducci M, Dahut W, et al. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendation from the Prostate Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3461–3467.
6. Tanock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone resistant: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1756–1764.
7. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the CLGB 9182 study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2506–2513.
8. Albrecht W, Van Poppel H, Horenblas S, et al. Randomized Phase II trial assessing estramustine and vinblastine combination chemotherapy vs estramustine alone in patients with progressive hormone-escaped metastatic prostate cancer. *Br J Cancer* 2004; 90: 100–105.
9. Hudes G, Einhorn L, Ross E, et al. Vinblastine versus vinblastine plus oral estramustine phosphate for patients with hormone-refractory prostate cancer: A Hoosier Oncology Group and Fox Chase Network phase III trial. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3160–3166.
10. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MA, et al. Docetaxel and Estramustine versus Mitoxantrone and Prednisone in Men with Androgen Independent Prostate Cancer: Results of Southwest Oncology Group Intergroup Protocol 99-16. *Ann Meet Am Soc Clin Oncol*, San Antonio, 2004.
11. de Wit R., Eisenberger MA, Tannock I, et al. A multicenter comparison of docetaxel given weekly or every three weeks + prednisone with mitoxantrone + prednisone in patients with hormone-refractory prostate cancer: Study TAX-327. *Ann Meet Am Soc Clin Oncol*, San Antonio, 2004.
12. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. JNCI* 2004; 96: 879–882.
13. Winquist E, Berry S. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *JNCI* 2004; 96: 1183–1184.