

Hormon refrakterní karcinom a medikamentózní léčba

Jana Katolická

Onkologicko-chirurgické oddělení, FN u sv. Anny, Brno

Standardní terapií v I. linii léčby hormonálně refrakterního karcinomu prostaty se stal docetaxel, a to na základě výsledků studie TAX 327. Cytostatikum pro II. linii hormonálně refrakterního karcinomu prostaty přinesly výsledky studie fáze III TROPIC, kde účinnost a bezpečnost prokázal cabazitaxel v kombinaci s prednisonem. Imunoterapie na základě výsledků klinických studií z posledního období prokázala, že má své místo v léčbě karcinomu prostaty. Biosyntéza extragonadálních androgenů může přispět k progresi kastracně-rezistentního karcinomu prostaty, proto se v jeho léčbě uplatní inhibitory androgen-regulačních enzymů.

Klíčová slova: chemoterapie, imunoterapie, inhibice androgen-regulačních enzymů.

Hormone-refractory carcinoma and medication therapy

Based on the results of the TAX 327 study, docetaxel has become the standard therapy in the first-line treatment of hormone-refractory prostate cancer. A cytostatic drug for the second-line treatment of hormone-refractory prostate cancer has been established from the results of the phase III TROPIC study in which the efficacy and safety of cabazitaxel in combination with prednisone was shown. Based on the results of recent clinical trials, immunotherapy proved to be of value in the treatment of prostate cancer. Biosynthesis of extragonadal androgens may contribute to the progression of castration-resistant prostate cancer; therefore, androgen-regulating enzyme inhibitors are useful in its treatment.

Key words: chemotherapy, immunotherapy, androgen-regulating enzyme inhibition.

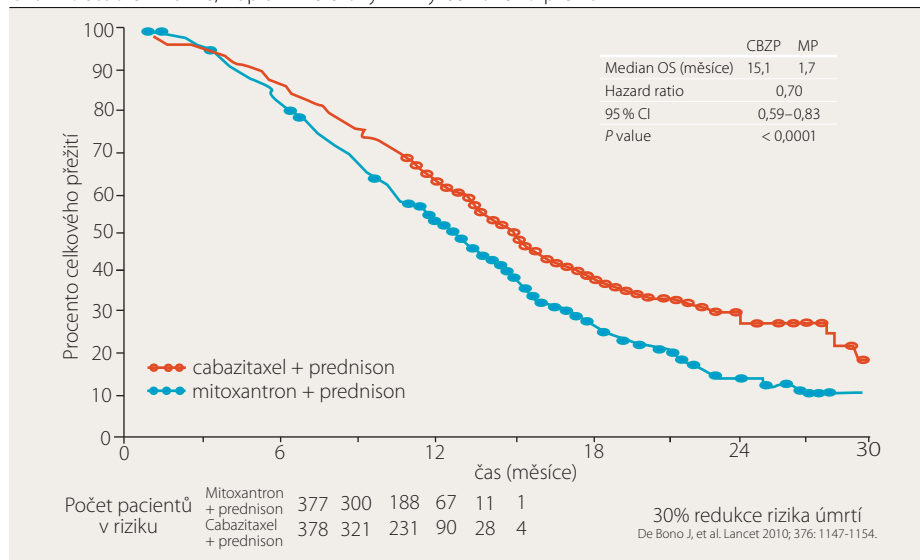
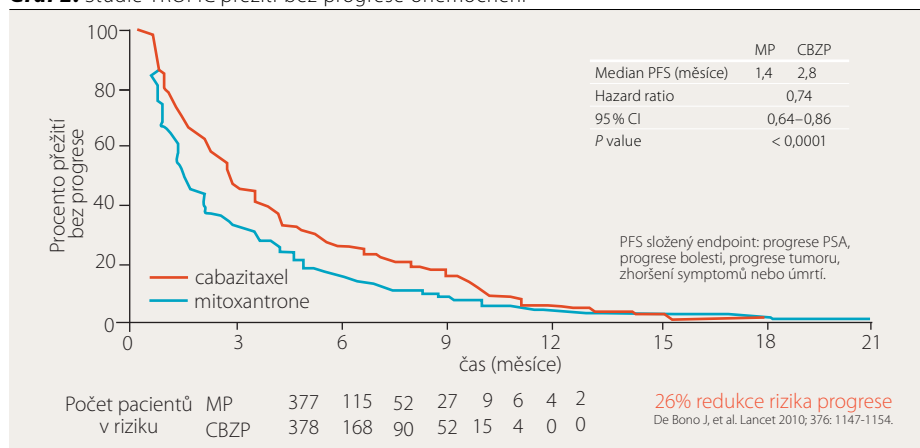
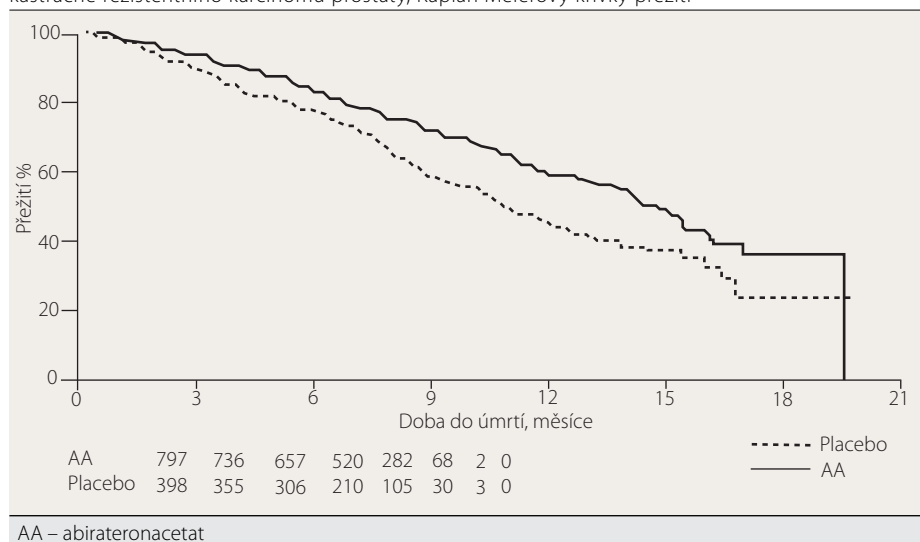
Onkologie 2012; 6(3): 169–171

Karcinom prostaty je jedním z nejčastějších maligních onemocnění u mužů. Celosvětově jím onemocní jeden z pěti. První linii léčby metastatického onemocnění představuje androgenní blokáda. Po hormonální léčbě nastává relaps choroby. Hormonální rezistence se u pacientů s disseminovaným onemocněním vyvine přibližně po 2–3 letech hormonální léčby. Je spojená s progresí a další disseminací onemocnění. U 15–20 % karcinomů prostaty se již primárně může setkat s rezistencí k hormonální léčbě.

Hormonálně refrakterní karcinom prostaty byl dlouho považován za chemorezistentní onemocnění. Standardní terapií v I. linii léčby se stal docetaxel, a to na základě výsledků studie TAX 327 s celkovým počtem 1 006 pacientů, kde byli pacienti rozděleni do tří ramen – docetaxel 75 mg/m² jedenkrát za 3 týdny, docetaxel 30 mg/m² jedenkrát týdně po dobu 5 týdnů nebo mitoxantron 12 mg/m² každé 3 týdny. Všichni pacienti užívali dlouhodobě prednison v dávce 5 mg dvakrát denně. Docetaxel v třítydenním podání prodloužil přežití ve 24 % ve srovnání s mitoxantronem. Medián přežití nemocných léčených třítydenním docetaxelem byl 18,9 měsíce, u docetaxelu s týdenní aplikací 17,4 měsíce a ve skupině léčených mitoxantronem 16,5 měsíce. Zlepšení kvality života bylo jednoznačně vyšší v obou ramenech s docetaxelem. Ústup algického syndromu byl zaznamenán u 35 % pacientů léčených třítydenním režimem, u 31 % nemocných s týdenním docetaxelem a pouze

u 22 % v rameni s mitoxantronem. Další studie s názvem SWOG 99–16 srovnávala docetaxel a estramustin s mitoxantronem a prednisonem (2). Pacienti v rameni s docetaxelem byli léčeni dávkou 60 mg/m² každých 21 dní a estramustinem v dávce 280 mg 3x denně po dobu 5 dní, pacienti v rameni s mitoxantronem dávkou 12 mg/m² každé 3 týdny a prednisonem v dávce 5 mg dvakrát denně. Medián doby přežití v rameni s taxanem byl 17,5 měsíce, v kontrolním rameni s mitoxantronem 15,6 měsíce. Byl prokázán 20% pokles rizika úmrtí ve skupině s docetaxelem. Doba do progresu byla 6,3 měsíce pro docetaxel ve srovnání s 3,2 měsíce pro mitoxantron. I když v rameni docetaxel/estramustin byla zaznamenána vyšší toxicita stupně 3 nebo 4 – febrilní neutropenie, nevolnost, zvracení, kardiovaskulární komplikace – přesto byla kvalita života takto léčených nemocných vyšší. Na základě výsledků těchto studií se kombinace prednisonu s docetaxelem v třítydenní aplikaci stala standardní léčbou pro nemocné s hormonálně refrakterním karcinomem prostaty. Paliativní efekt u nemocných s hormonálně rezistentním karcinomem prostaty prokázal i vinorelbin. To dokazují výsledky studie fáze III. vinorelbin + hydrokortison versus hydrokortison. Kombinovaná léčba zvyšuje léčebnou odpověď měřenou poklesem PSA o více než 50%, a to v 30,1 % pro rameno s vinorelbinem versus 19,2 % pro rameno s hydrokortisonem (3). Urychluje nástup klinického efektu léčby a zvyšuje klinický benefit, ale neovlivňuje délku přežití.

Dlouhodobě nebyl stanoven standardní režim pro II. linii hormonálně refrakterního karcinomu prostaty. Změnu přinesly výsledky randomizované, mezinárodní, multicentrické studie fáze III pod názvem TROPIC u pacientů s hormonálně refrakterním karcinomem prostaty předléčených docetaxelem (4). Účinnost a bezpečnost zde prokázal cabazitaxel v kombinaci s prednisonem. Celkem bylo randomizováno 755 pacientů do dvou ramen dostávajících buď cabazitaxel 25 mg/m² v jednodinové infuzi intravenózně každé 3 týdny maximálně 10 cyklů s prednisonem 10 mg perorálně jednou denně (n = 378), nebo mitoxantron 12 mg/m² v 30minutové infuzi intravenózně každé 3 týdny také s prednisonem 10 mg perorálně jednou denně (n = 377) s maximem 10 cyklů. Do studie byli zařazeni pacienti starší 18 let s hormonálně refrakterním karcinomem prostaty buď s měřitelnou lézí podle kritérií RECIST nebo s narůstajícím PSA bez přítomnosti měřitelné léze nebo nemocní se vznikem nových lézí. Primárním cílem studie bylo stanovení celkového přežití, sekundárním cílem doba přežití bez progresu onemocnění a bezpečnost podání cabazitaxelu. Podle výsledků konečné analýzy byla střední doba přežití 15,1 měsíce (95 % CI 14,1–16,3) v rameni s cabazitaxelem a 12,7 měsíce (11,6–13,7) v rameni s mitoxantronem. Tento výsledek koresponduje s 30% snížením rizika úmrtí po léčbě cabazitaxelem (graf 1). Poměr rizik úmrtí mužů léčených cabazitaxelem ve srovnání s těmi, kteří užívali mitoxantron, byl 0,70 (95 % CI 0,59–0,83,

Graf 1. Studie TROPIC, Kaplan-Meierovy křivky celkového přežití**Graf 2.** Studie TROPIC-přežití bez progresse onemocnění**Graf 3.** Studie fáze III. Abirateronacetat plus prednison vs. placebo plus prednison u metastatického kastročného rezistentního karcinomu prostaty, Kaplan Meierovy křivky přežití

$p < 0,0001$). Medián přežití bez progresse byl 2,8 měsíce (95 % CI 2,4–3,0) v rameni s cabazitaxelem a 1,4 měsíce (95 % CI 1,4–1,7) u nemocných léčených mitoxantronem (HR 0,74, 0,64–0,86, $p < 0,0001$) (graf 2). Doba do progresse tumoru nebo elevace PSA byla rovněž delší v rameni s cabazitaxelem. Při

hodnocení algického syndromu nebyl mezi jednotlivými rameny zaznamenán žádný signifikantní rozdíl. Z nežádoucích reakcí stupně III–IV byly po podání cabazitaxelu ve $> 5\%$ zaznamenány neutropenie, leukopenie, anémie, febrilní neutropenie, průjem, únava a astenie.

Imunoterapie na základě výsledků klinických studií z posledního období prokázala, že má své místo v léčbě karcinomu prostaty. Sipuleucel-T je produktem aktivní buněčné imunoterapie. Skládá se z autologních dendritických buněk, které jsou izolovány leukaferézou z mononukleárních krevních buněk z periferní krve. Antigen-prezentující buňky jsou načteny a aktivovány in vitro rekombinantní fúzí proteinem, který spojí prostatickou kyselou fosfatázu (PAP) a faktor stimulující kolonie granulocytů–makrofágů (GM-CSF). Antigen-prezentující buňky pravděpodobně stimulují T-buňky k napadání buněk karcinomu prostaty, které exprimují PAP. Sipuleucel-T je pacientům aplikován třikrát jako čerstvě připravená intravenózní infuze, a to každé 2 týdny. Vakcína byla hodnocena celkem ve třech randomizovaných studiích. První (D9901) a také druhý (D9902A) trial měly za primární cíl stanovení rozdílu doby do progresse. Jednalo se o randomizované, placebem kontrolované studie u nemocných s asymptomatickým, metastatickým, kastročně-rezistentním karcinomem prostaty. U obou studií nedošlo sice k naplnění primárního cíle, tj. doby do progresse onemocnění, ale bylo zjištěno prodloužení mediánu celkového přežití (D9901; 25,9 měsíce pro vakcínu vs. 21,4 pro placebo; $p = 0,01$ a D9902A; 19,0 pro vakcínu vs. 15,3 měsíce pro placebo; $p = 0,33$). Studie IMPACT (Immunotherapy for Prostate Adenocarcinoma Treatment; D9902B) randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III hodnotila jako primární cíl u 512 zařazených mužů celkové přežití. Výsledkem je prodloužení mediánu celkového přežití o 4,1 měsíce (25,8 vs. 21,7 měsíce). Vakcinace je obecně velmi dobře tolerovaná, jako nežádoucí účinek se nejčastěji objevuje zimnice, horečka, únava. Ve všech těchto studiích fáze III byl pacientům léčeným placebem umožněn přestup do aktivního ramene tzv. crossover. Aferézou získané produkty s fúzním proteinem (PA2024) byly pacientům v rameni s placebem zpočátku zmrazeny a podány až následně po přestupu do aktivního ramene. Takto léčení nemocní měli celkové přežití 20,0 měsíce vs. 9,8 měsíce pro ty, kteří po placebu tuto terapii nepodstoupili (hazard ratio, HR 0,52; $p < 0,001$). Sipuleucel-T je efektivní u pacientů s funkčním imunitním systémem, bez předchozí chemoterapie. V případě, že během vakcinace dojde k progresi onemocnění, je doporučeno přejít na jiný typ léčby. Od roku 2010 je FDA (US Food and Drug Administration) schválen pro terapii minimálně invazivního nebo asymptomatického kastročně-rezistentního karcinomu prostaty. Virová vakcína PROSTAVAC-VF je tvořena kombinací rekombinantního viru vakcinie a viru ptačích

neštovic, které kódují PSA a trojici kostimulačních molekul T-buněk. Randomizovaná, dvojité zaslepená studie fáze II u pacientů s asymptomatickým kastročně-rezistentním karcinomem prostaty sice nedosáhla primárního cíle, tj. prodloužení přežití bez známek progresu, ale celkové přežití bylo ve prospěch léčených PROSTAVAC-VF vakcínou ve srovnání s kontrolním ramenem (25,1 měsíce vs. 16,6 měsíce) a snížení počtu úmrtí o 43 % (5).

Biosyntéza extragonádálních androgenů může přispět k progresi kastročně-rezistentního karcinomu prostaty, proto se v jeho léčbě uplatní inhibitory androgen-regulačních enzymů. Abirateron acetát je inhibitor enzymu CYP17 (cytochromu P-17), který selektivně působí na syntézu androgenů v nadledvinách, varlatech a také tumoru prostaty. Do multicentrické, randomizované, placebem kontrolované studie fáze III bylo zařazeno 1195 nemocných na základě performans statusu, předchozí terapie, algického syndromu, charakteru progresu onemocnění, a to v poměru 2:1 pro abirateron v kombinaci s prednisonem verus placebo s prednisonem (6). Nemocní, předléčení docetaxelem, užívali 5 mg prednisonu dvakrát denně v kombinaci s abirateronem v dávce 1 000 mg (jedna tableta á 250 mg) nebo čtyřmi tabletami placeba. Primárním cílem studie bylo stanovení celkového přežití, sekundárními cíli doba do progresu PSA, přežití bez progresu onemocnění a hodnocení odpovědi PSA. Medián sledování byl 12,8 měsíce. V době předem plánované průběžné analýzy léčba abirateronem v kombinaci s prednisonem redukovala riziko úmrtí o 34 % ve srovnání s ramenem léčeným placebem s prednisonem. Medián celkového přežití ve skupině s abirateronem byl 14,8 měsíce a 10,9 měsíce ve skupině s placebem (HR, 0,65; 95 % CI, 0,54–0,77; $p < 0,001$) (graf 3). Výsledky hodnocení všech sekundárních cílů stanovených v úvodu studie podpořily efektivitu abirateronu ve srovnání s placebem. Sledování odpovědi PSA 29 % pro abirateron vs. 6 % pro placebo ($p < 0,001$), hodnocení objektivních odpovědí na základě RECIST kritérií u pacientů s měřitelným onemocněním (14 % vs. 3 %, $p < 0,001$), doba do progresu PSA (10,2 měsíce vs. 6,6 měsíce) a medián přežití bez progresu na základě radiologického hodnocení (5,6 vs. 3,6 měsíce). U nemocných s algickým syndromem došlo u abirateronu ve 44 % k redukci bolesti ve srovnání s 27 % u placeba ($p = 0,002$). Bezpečnostní profil abirateronu je přijatelný,

z nežádoucích účinků se nejvíce objevila retence tekutin, hypertenze a hypokalemie.

Studie s **inhibitory angiogeneze** (bevacizumab), **induktory apoptózy** (oblimersen, clusterin), **antagonisty endotelinového receptoru** (atrasentan) představují další možnosti, které byly v léčbě hormonálně refrakterního karcinomu prostaty testovány. Bevacizumab, monoklonální protilátka řídící VEGF, prokázal signifikantní benefit u jiných typů nádorových onemocnění. Studie Cancer and Leukemia Group B (CALGB) podává docetaxel + bevacizumab (15 mg/kg každých 21 dní) s docetaxelem + estramustinem u 79 pacientů s hormonálně refrakterním karcinomem prostaty. Pokles PSA více než 50 % byl zaznamenán u 81 % pacientů, medián doby do progresu byl 9,7 měsíce a medián přežití 21 měsíců (7). Multicentrický randomizovaný trial EORTC 30021 srovnával terapii oblimersenem s docetaxelem verus docetaxel 3týdenní v monoterapii. V hodnocení odpovědi v hladinách PSA nebyl prokázán signifikantní rozdíl mezi jednotlivými rameny (37 % vs. 46 %) a také ani v objektivních odpovědích (24 % vs. 19 %) (8). U buněk karcinomu prostaty je exprese clusterinu spojená se značně sníženou odpovědí na hormonální terapii. Randomizovaná studie fáze II hodnotila efektivitu a bezpečnost OGX-011v kombinaci s docetaxelem nebo mitoxantronem v druhé linii léčby pacientů s hormonálně refrakterním karcinomem prostaty, kteří byli v první linii předléčení docetaxelem. Oba režimy v kombinaci s OGX-011 byly dobře tolerované a spojené s nápadnou odpovědí v poklesu PSA a ústupu algického syndromu (60 % v obou ramenech v mediánu sledování 13,3 měsíce) (9). Atrasentan je orální, vysoce selektivní antagonist endotelinového receptoru. V randomizované, placebem kontrolované studii fáze II. medián doby do progresu byl signifikantně delší u nemocných léčených 10 mg atrasentanem ve srovnání se skupinou léčenou placebem (196 vs. 129 dní, $p = 0,021$). I když ve fázi II byly prokázány velmi slibné výsledky, ve fázi III došlo k selhání signifikantního průkazu benefitu atrasentanu v době do progresu ve srovnání s placebem (10). Proběhla také řada studií s inhibitory tyrozinkináz.

Závěr

Hormonálně refrakterní karcinom prostaty byl dlouhou dobu považován za onemocnění, kde terapie pacientovi nepřináší výraznější benefit. V současné době se možnosti a pohled na terapii hormonálně refrakterního karcinomu

prostaty výrazně změnily. Standardem v terapii I. linie se stal docetaxel, cytostatikem II. linie cabazitaxel. Studie s abirateronem prokázala, že blokáda androgenní syntézy CYP17 může mít efekt u pacientů bez delší odpovědi na standardní hormonální terapii a u pacientů předléčených docetaxelem. Proto je otázkou, zda tuto fázi onemocnění nadále nazývat hormonálně refrakterním onemocněním. Imunoterapie, zejména díky výsledkům studie se sipuleucelem–T, prodlužuje celkové přežití nemocných s kastročně-rezistentním karcinomem prostaty.

Literatura

1. 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; 351: 1502–1512.
2. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1513–1520.
3. Zamudio MG, Verri E, et al. Vinorelbine-based Chemotherapy in Hormone-refractory Prostate Cancer. *Anticancer Res* 2006; 26: 2375–2380.
4. de Bono JS, Oudard S, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147–1154.
5. Cha E, Fong L. Imunoterapie karcinomu prostaty: biologické a léčebné aspekty. *JCO* 2011; 3: 308–315 české vydání.
6. de Bono JS, Logothetis Ch J, et al. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1995–2005.
7. Picus, Halabi S, Rini B, et al. The use of bevacizumab (B) with docetaxel (D) and estramustine on hormone refractory prostate cancer (HRCP): Initial results of CALGB 90006. *Proc Am Clin Oncol* 2003; 22: 393.
8. Sternberg CN, Dumez H, Van Poppel H, et al. Multicenter randomized EORTC trial 30021 of docetaxel + oblimersen and docetaxel in patients (pts) with hormone refractory prostate cancer (HRCP). *Proc ASCO Prostate Cancer Symp* 2007 [abstr 144].
9. Chi KN, Hotte SJ, Yu E, et al. A randomized phase II study of OGX-011 in combination with docetaxel and prednisone or docetaxel and prednisone alone in patients with metastatic hormone refractory prostate cancer (HRCP). *J Clin Oncol* 2007; 25 (June 20 Suppl.) [abstr 5069].
10. Carducci MA, Padley RJ, Breul J, et al. Effect of endotelin-A receptor blockade with atrasentan on tumor progression in men with hormone-refractory prostate cancer: a randomized, phase II, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 679–689.

Článek přijat redakcí: 11. 12. 2011

Článek přijat k publikaci: 28. 2. 2012

MUDr. Jana Katolická, Ph.D.

Onkologicko-chirurgické oddělení, FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 602 00 Brno
jana.katolicka@fnusa.cz