

Chemoterapie v léčbě kastračně rezistentního karcinomu prostaty

MUDr. Jana Katolická, Ph.D.

Onkologicko-chirurgické oddělení FN u sv. Anny, Brno

Chemoterapie v léčbě kastračně rezistentního karcinomu prostaty má své uplatnění v 1. a 2. linii léčby s přínosem v prodloužení přežití a zlepšení kvality života. Docetaxel je standardně používaným lékem v 1. linii léčby. Cabazitaxel je první cytostatikum, které prokázalo prodloužení přežití u nemocných léčených v 2. linii po předchozí léčbě docetaxelem. Vinorelbin představuje, zejména pro dobrou toleranci, variantu pro nemocné s kontraindikacemi k aplikaci taxanů.

Klíčová slova: chemoterapie, docetaxel, cabazitaxel, re-terapie docetaxelem, vinorelbin.

Chemotherapy in the treatment of castration-resistant prostate cancer

Chemotherapy in the treatment of castration-resistant prostate cancer is used in the first- and second-line therapy with a benefit of prolonged survival and improved quality of life. Docetaxel is a drug standardly used in the first-line therapy. Cabazitaxel is the first cytostatic drug to have been shown to extend survival in patients treated in the second line after previous treatment with docetaxel. Vinorelbine, particularly due to its good tolerance, represents an option for patients with contraindications to taxane administration.

Key words: chemotherapy, docetaxel, cabazitaxel, retreatment with docetaxel, vinorelbine.

Urol. praxi, 2014; 15(3): 120–122

Léčba kastračně rezistentního karcinomu prostaty (CRCP) za posledních deset let prošla významnými změnami. CRCP byl dlouhou dobu považován za onemocnění, kde aplikace chemoterapie nepřináší pacientovi stran prodloužení přežití benefit.

Podání mitoxantronu, který byl roky standardní léčbou 1. linie, mělo vliv pouze na zlepšení kvality života. Významná změna nastala v roce 2004, kdy dvě studie – TAX 327 a SWOG 9916 – jako první prokázali evidentní benefit v přežití u pacientů s metastatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty (mCRCP) léčených chemoterapií založenou na docetaxelu. Ve studii TAX 327 1 006 mužů s metastatickým kastračně rezistentním karcinomem užívajících prednison bylo randomizováno do 3 ramen – mitoxantron 12 mg/m² každé tři týdny, docetaxel 75 mg/m² ve třítydenním intervalu a docetaxel 30 mg/m² týdně po dobu 5 týdnů s vynecháním aplikace v šestém týdnu. Výsledky této studie potvrdili superioritu docetaxelu v třítydenním intervalu podání před mitoxantronem v signifikantním prodloužení mediánu celkového přežití (19,2 vs. 16,3 měsíce; $p=0,004$), PSA odpovědi (45 % vs. 32 %; $p<0,001$), ústupu bolesti (35 % vs. 22 %; $p=0,01$) a kvality života (22 % vs. 13 %; $p=0,009$). Výsledky studie SWOG 99-16 prokázaly, že léčba kombinací docetaxel + estramustin signifikantně prodlužuje celkové přežití (17,5 vs. 15,6 měsíce; $p=0,02$) a odpověď v hodnocení hladin PSA (50 % vs. 27 %; $p<0,001$) ve srovnání s mitoxantronem a prednisonem. Na základě

těchto výsledků byl docetaxel v třítydenním podání doporučen jako standardní léčba 1. linie pro metastatický kastračně rezistentní karcinom prostaty.

Dlouhodobě nebyla k dispozici léčebná modalita pro druhou linii léčby u nemocných s progresí na a/nebo po chemoterapii založené na docetaxelu. Podání starších cytostatik jako mitoxantron, cyklofosamid, etoposid byla jako jedna z možností, která ale neměla podklad ve výsledcích randomizovaných studií určených pro léčbu 2. linie mCRCP. Velmi výrazná změna v přístupu k druholiniové terapii mCRCP nastala v posledním období. Výsledky randomizovaných studií fáze III poukázaly na efektivitu a bezpečnost celé řady preparátů.

Cabazitaxel, což je nový semisyntetický derivát taxanů, byl hodnocen ve studii fáze III TROPIC, kde se sledovala efektivita a bezpečnost cabazitaxelu u mužů s metastatickým kastračně-rezistentním karcinomem prostaty předléčených docetaxelem (2). Do studie bylo zařazeno 775 mužů s progresí onemocnění během nebo po léčbě docetaxelem (kumulativní dávka > 225 mg/m²), kteří při léčbě perorálním prednisonem 10 mg/den byli randomizováni do ramene s mitoxantronem (infuze 12 mg/m² každé 3 týdny; $n=377$) nebo do ramene s cabazitaxelem (infuze 25 mg/m² každé 3 týdny; $n=378$). Primárním cílem studie bylo hodnocení celkového přežití; sekundární cíl zahrnoval přežití bez progresí onemocnění, hodnocení odpovědi na léčbu, měření bolesti a bezpeč-

nost podání. Medián dalšího sledování byl 12,8 měsíce. Medián počtu léčebných cyklů byl 6 pro rameno s cabazitaxelem a 4 pro rameno s mitoxantronem. V primární analýze pacienti léčení kombinací cabazitaxel/prednison měli signifikantně delší celkové přežití ve srovnání s režimem mitoxantron/prednison (15,1 měsíce vs. 12,7 měsíce, HR: 0,70; 95 % CI: 0,59–0,83; $P<0,0001$). Doba přežití bez progresí onemocnění (složeno z doby bez progresí tumoru, bez elevace PSA a progresí bolesti; nebo úmrtí) a hodnocení odpovědi na léčbu RECIST kritérií, také hodnocení odpovědi sérové hladiny PSA byli také statisticky signifikantní ve prospěch ramene s cabazitaxelem. Odpověď tumoru na léčbu ve skupině s cabazitaxelem byla zaznamenána u 14,4 % léčených ve srovnání s 4,4 % ve skupině s mitoxantronem. Závěrem studie TROPIC je konstatováno, že cabazitaxel s prednisonem statisticky signifikantně prodlužuje přežití u pacientů s metastatickým kastračně-rezistentním karcinomem prostaty po předchozí léčbě docetaxelem. Na základě těchto výsledků byl cabazitaxel v kombinaci s prednisonem schválen pro léčbu nemocných s mCRCP předléčených docetaxelem. V Annals of Oncology byla v květnu 2013 publikovaná data o vlivu cabazitaxelu na 2leté přežití a paliativní efekt na bolest u nemocných s kostním postižením u pacientů léčených ve studii TROPIC. V rameni léčeném cabazitaxelem přežívalo 2 roky a déle 15,9 % léčených a v rameni s mitoxantronem 8,2 %. Pacienti přežívající déle než dva roky

Tabulka 1. Parametry, které byly hodnoceny jako možné prognostické faktory pro 2leté přežití

Faktor	Odds ratio (95 % CI)	p-hladina
Zvýšení PSA v úvodu, ano versus ne	2,330 (1,004–5,407)	0,0488
Léčba, cabazitaxel versus mitoxantron	1,8949 (1,055–3,241)	0,0318
Doba od první hormonální terapie do zařazení do studie, roky	1,134 (1,043–1,233)	0,0033
Vstupní hladina alkalické fosfatázy	0,945 (0,916–0,976)	0,0005
Bolest při zařazení do studie, ano versus ne	0,482 (0,268–0,867)	0,0149
Doba od poslední dávky docetaxelu do randomizace, < 6 měsíců versus > 6 měsíců	0,410 (0,238–0,707)	0,0013

v rameni s cabazitaxelem absolvovali více cyklů chemoterapie (medián 10) než ti, kteří přežívali kratší dobu (medián 6). Obdobná situace byla zaznamenána i v rameni s mitoxantronem. Parametry, které byly hodnoceny jako možné prognostické faktory pro 2leté přežití, ukazuje tabulka 1.

Vliv na prodloužení přežití kastročně rezistentního karcinomu prostaty mají také symptomy, které metastatické nádorové onemocnění provází. Zejména bolest, která je klíčová u kostního postižení a výrazně ovlivňuje kvalitu života. Nebyl zaznamenán statisticky signifikantní rozdíl v době do progresu onemocnění nebo ve změně bolesti mezi skupinou léčenou cabazitaxelem a skupinou léčenou mitoxantronem.

Jednou z možností léčby po prvotním podání docetaxelu je tzv. re-treatment docetaxelem. Opakované podání chemoterapeutického režimu založeného na docetaxelu může být pragmatickým doporučením pro nemocné s dobrou odpovědí na 1. linii léčby docetaxelem. Kromě role opakované chemoterapie je zde i jistá možnost překonat rezistenci do-

cetaxelu a případně v kombinaci s jinými cytostatiky podpořit jeho synergický potenciál. Data z retrospektivních hodnocení, kdy nemocným léčeným docetaxelem s dobrou odpovědí v 1. linii, byl následně při progresi onemocnění podán re-docetaxel v tzv. druhé nebo další linii. Odpověď v hodnocení poklesu sérových hladin PSA o více jak 50 % se pohybovala v tzv. druhé linii u 48–72 %, v další linii u 48–60 % pacientů. Doba celkového přežití od zahájení re-terapie docetaxelem se pohybovala kolem 16 měsíců (15,9–16) (4). Toxicita opakovaného podání docetaxelu byla dobře zvladatelná. Všechna data ohledně této možnosti léčby v dalších liniích po selhání docetaxelu v 1. linii pochází pouze z retrospektivních hodnocení na malých počtech nemocných, bez kontrolního ramene, bez hodnocení kvality života a jen u nemocných s předchozí dobrou léčebnou odpovědí. Nelze proto tento postup doporučit jako standardní. Přehled studií s re-terapií docetaxelem uvádí tabulka 2.

Docetaxel byl ve druhé linii léčby kombinován ve studiích fáze II také s karboplati-

nou. Docetaxel aplikován v dávce 60 mg/m² den 1 a karboplatina AUC (Area under Curve) 4 den 1 v intervalu 21 dní u 34 nemocných. Kombinovanou léčbou bylo sice dosaženo redukce PSA o více jak 50 % u 18 % léčených, medián doby přežití byl 12,4 měsíce, ale byla výrazně navýšená zejména hematologická toxicita (5).

V 2. linii léčby byla testována také satraplatina, třetí generace platinových derivátů, podávána perorálně. Randomizovaná studie fáze III srovnávala satraplatinu (80 mg/m² den 1–5 každých 5 týdnů) s prednisolonom (5 mg dvakrát denně) versus prednisolon samotný u nemocných předléčených aspoň jednou linií chemoterapie. Studie ale neprokázala statisticky signifikantní prodloužení mediánu celkového přežití mezi oběma rameny (61,3 týdnů pro satraplatinu versus 61,4 týdnů pro placebo, p=0,80) (6).

Paliativní efekt u nemocných s kastročně rezistentním karcinomem prostaty prokázal v 1. linii léčby i vinorelbin. Výsledky studie fáze III vinorelbin + hydrokortison versus hydrokortison poukazují, že kombinovaná léčba zvyšuje léčebnou odpověď měřenou poklesem PSA o více než 50 %, a to v 30,1 % versus 19,2 % pro monoterapii s hydrokortisonem (7). Urychluje také nástup klinického efektu léčby a zvyšuje klinický benefit, ale neovlivňuje délku přežití. Rodriguez Garzotto, a kol. (8) hodnotili efektivitu vinorelbinu weekly (60 mg/m²) u 23 nemocných předléčených taxany u metastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty. Třetina nemocných odpověděla >50 % poklesem PSA s nezaznamenanou toxicitou stupně 3–4. Obdobnou zkušenost máme z hodnocení

Tabulka 2. Přehled studií s re-terapií docetaxelem

Autor	Design	N	Studiová terapie/komparátor	Median celkového přežití (měsíce) (95 % CI)	Median PFS (měsíce)
Ansari (Oncol Rep. 2008; 20: 891–896)	Retrospektivní	42	Docetaxel	13 (3–35)	NA
Jankovic, ASCO GU 2008	Retrospektivní	25	Docetaxel	9,6 (CI: 1,2–8)	NA
Reuter, WJU 2009	Retrospektivní	43	Docetaxel+carboplatina	15,8	6,5
Firek, ASCO GU 2010	Prospektivní jedno rameno	35	Docetaxel; 1x/týden	15,3 (3–32)	6,2 (1–15)
Gernone, ASCO 2010	Prospektivní jedno rameno	120	Docetaxel	16 (druhá linie)	NA
Loriot (EJC 2010, 46: 1770–72)	Retrospektivní	39	Docetaxel	15,8 (11,7–20,3)	4,3 (2,6–4,1)
Eymard (BJU Int 2010, 106: 974–78)	Retrospektivní	50	Docetaxel	16 (13–20)	NA
Di Lorenzo (BJU Int. 2011; 107: 234–239)	Prospektivní, jedno rameno	45	Docetaxel plus prednison	13 (7–18)	5 (2–8)
Oudard & al (ESMO 2011 poster)	Retrospektivní, komparativní	270	Docetaxel/ne taxan	18,2 (16,1–22) vs. 16,8 (13,4–21,5) (NS)	NA
Challier (Anticancer Res 2012; 32: 633–41)	Retrospektivní	41	Docetaxel	18,7	NA

N: počet nemocných, PFS: doba přežití bez progresu onemocnění, NA: nehodnoceno

Tabulka 3. Výsledky randomizovaných studií fáze III. u kastročně rezistentního karcinomu prostaty léčených chemoterapií s prokázáním prodloužením přežití v 1. a 2. linii léčby

Studie	Design studie	HR	Přežití (měsíce)	Benefit
TAX 327 N = 1 006 (1)	Docetaxel/prednison vs. Mitoxantron/prednison	0,76	18,9 vs. 16,5	2,4 měsíce
TROPIC N = 755 (2)	Cabazitaxel/prednison vs. Mitoxantron/prednison	0,70	15,1 vs. 12,7	2,4 měsíce

souboru nemocných z pracovišť v České republice, kterou jsme opakovaně prezentovali na národních kongresech a publikovali v českých odborných časopisech (9). Vzhledem k omezeným možnostem léčby 2. linie mCRCP v našich podmínkách byl vinorelbin v 2. linii léčby, i přes omezená data, podáván dlouhodobě na řadě českých pracovišť s dobrým, zejména paliativním efektem. Dodnes představuje variantu pro nemocné s kontraindikací taxanů.

Závěr

Chemoterapie v léčbě kastročně rezistentního karcinomu prostaty prokázala své jednoznačné postavení jak v léčbě 1. linie, kde je standardním terapeutickým postupem podání docetaxelu, tak v léčbě 2. linie po progresi po docetaxelu, kde statisticky signifikantní prodloužení přežití prokázal cabazitaxel (tabulka 3).

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. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Cabazitaxel or mitoxantrone with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147–1154.
3. Bahl A, Oudard S, Tombal S, et al. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumor-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. *Ann of Oncol* 2013, 00:1–7 doi: 10.1093/annonc/mdt194
4. Ansari J, Hussain SA, et al. Role of Second-Line Systemic Treatment post-Docetaxel in Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer-Current Strategies and Future Directions. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2011;11:296-306
5. Ross RW, Beer TM, et al. A phase 2 study of carboplatin plus docetaxel and carboplatin with granulocyte-colony-stimulating factor support in patients with hormone-refractory prostate cancer who are refractory to docetaxel. *Cancer*, 2008; 112(3): 521–526.

6. Sternberg CN, Petrylak DP, Sartor O, et al. Multinational, Double-Blind, Phase III Study of Prednisone and Either Sateplatin or Placebo in Patients With Castrate-Refractory Prostate Cancer Progressing After Prior Chemotherapy: The SPARC Trial. *J Clin Oncol*. 2009; 27(32): 5431–5438.

7. Zamdino MG, Verri E, et al. Vinorelbine-based Chemotherapy in Hormone-refractory Prostate Cancer. *Anticancer Res*. 2006; 26: 2375–2380.

8. Rodriguez Garzotto A, Sepulveda J, Cortijo A, et al. Oral vinorelbine as a fixed-weekly schedule in taxanes-refractory advanced HRPC: A single institution experience. *J Clin Oncol*, 2009; abstr 16084.

9. Matoušková M, Katolická J, Hanuš M, Divišová K, Rotnáglová S, Rovný A, Filipenský P. Chemoterapie II. linie CRCP-vinorelbin + hydrokortizon – prospektivní multicentrická studie. *Česká urologie*. 2012; 16(1), 75.

Článek přijat redakcí: 13. 1. 2014

Článek přijat k publikaci: 23. 1. 2014

Autorka prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno farmaceutickou firmou.

MUDr. Jana Katolická, Ph.D.
Onkologicko-chirurgické oddělení
FN u sv. Anny, Brno
Pekařská 53, 656 91 Brno
jana.katolicka@fnusa.cz



Komentář

Komentář k článku

Katolická J. Chemoterapie v léčbě kastročně rezistentního karcinomu prostaty
Urol. praxi, 2014; 15(3): 120–122

Urol. praxi, 2014; 15(3): 122

Ještě nedávno znamenal vznik hormonálně rezistentního karcinomu prostaty pro postižené muže konec onkologické léčby zaměřené na onemocnění a prodloužení doby do vzniku progresu a další snaha se v této fázi soustředila na ovlivnění příznaků. V souvislosti s prvními výsledky studií prokazujícími účinnost následné léčby po selhání hormonální léčby (chemoterapie) z hlediska prodloužení přežívání a zlepšení stavu těchto nemocných byla přehodnocena i terminologie a začal se používat pojem kastročně rezistentní karcinom prostaty. Chemoterapie si po definitiv-

ním průkazu své účinnosti získala pevné místo v léčbě těchto nemocných a v současnosti se jedná o standardní postup. Provedené klinické studie a každodenní zkušenosti zároveň umožnily vytvořit prognostická kritéria, zařadit nemocné do rizikových skupin a přizpůsobit tak léčbu konkrétnímu stavu pacienta. Jak je uvedeno v článku, je momentálně k dispozici několik preparátů používaných v sekvenční léčbě, což dále rozšiřuje možnosti léčebného ovlivnění kastročně rezistentního karcinomu prostaty. Z praktického hlediska z toho vyplývá, zejména pro urology, nutnost sledování

dalšího vývoje v této oblasti a velmi úzkou spolupráci s onkologem při rozhodování o dalším postupu při poklesu účinku hormonální léčby nebo progresi nemoci při kastročních hladinách testosteronu v krvi. Další vývoj pravděpodobně povede k mnohem dřívější indikaci této léčby v průběhu onemocnění a použití kombinací se stávající, či nově zavedenou hormonální léčbou (abirateron, enzalutamid) a přípravky ovlivňujícími kostní metastázy (denosumab, Ra223).

MUDr. Kamil Belej, Ph.D., FEBU

Urologické oddělení, Ústřední vojenská nemocnice-Vojenská fakultní nemocnice Praha
U Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6, belejkam@uvn.cz