

Maciej Krzakowski

Centrum Onkologii, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Chemioterapia raka gruczołu krokowego

Prostate cancer chemotherapy

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski
Centrum Onkologii, Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
ul. Rentgena 5, 02-781 Warszawa
tel.: (022) 546 21 69
faks: (022) 644 76 25
e-mail: maciekk@coi.waw.pl

STRESZCZENIE

Mediana przeżycia chorych na raka gruczołu krokowego w okresie hormonooporności wynosi 10–12 miesięcy, z czego wynika konieczność poszukiwania nowych możliwości leczenia systemowego. Do niedawna większość leków cytotoksycznych wykorzystywanych w tej sytuacji pozwalała na osiągnięcie niskiego wskaźnika odpowiedzi i nie umożliwiała zadowalającej poprawy subiektywnej. Nowy etap chemioterapii hormonoopornego raka gruczołu krokowego wiąże się z badaniami nad wykorzystaniem taksonidów. Chociaż badania te wykazały przewagę chemioterapii z udziałem docetakselu, to jednak mitoksantron w skojarzeniu z hydrokortyzonem nadal pozostaje podstawową metodą leczenia, podczas gdy zastosowanie docetakselu powinno być ograniczone do chorych bez obciążeń w zakresie układu sercowo-naczyniowego i obecności czynników ryzyka wystąpienia neurotoksyczności.

Słowa kluczowe: rak gruczołu krokowego, chemioterapia, taksonidy, docetaxel

ABSTRACT

Median survival of hormone-refractory prostate cancer patients is in a range of 10–12 months and a search for new options of systemic therapy is required. Until recently, the vast majority of cytotoxic agents provided low response rate and produced unsatisfactory palliation of symptoms. A new stage in prostate cancer chemotherapy is related to trials with the use of taxoids. Although these trials documented the superiority of docetaxel-based therapy, mitoxantrone combined with hydrocortisone remains standard therapeutic option, whereas the use of docetaxel should be limited to patients without cardiovascular comorbidities and risk factors for neurotoxicity.

Key words: prostate cancer, chemotherapy, taxoids, docetaxel

Onkologia w Praktyce Klinicznej
Tom 1, nr 2, 72–75
Copyright © 2005 Via Medica
ISSN 1734-3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Leczenie uogólnionego raka gruczołu krokowego polega przede wszystkim na wykorzystaniu metod ablacji androgenowej, które pozwalają uzyskać kontrolę dolegliwości i istotne (> 50%) obniżenie stężenia antygenu swoistego dla prostaty (PSA, *prostate-specific antigen*) w surowicy u około 80% chorych. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie hormonalne wynosi 18–24 miesiące i po tym okresie dochodzi do wystąpienia stanu

hormonooporności. Możliwości leczenia chorych na uogólnionego raka gruczołu krokowego w tym okresie choroby obejmują stosowanie paliatywnej radioterapii i terapii radioizotopowej w celu łagodzenia bólu, optymalnego przeciwbólowego leczenia farmakologicznego, bisfosfonianów, kortykosteroidów oraz chemioterapii. Wszystkie wymienione metody mają charakter postępowania paliatywnego, a mediana przeżycia chorych na uogólnionego raka gruczołu krokowego w okresie hormonooporności wynosi 10–12 miesięcy [1].

Chemioterapia z zastosowaniem leków konwencjonalnych

Stosowanie chemioterapii z wykorzystaniem leków konwencjonalnych budziło wiele wątpliwości. Mimo możliwości uzyskania obniżenia stężenia PSA o 50% lub więcej od wartości wyjściowej u 20–75% chorych i złagodzenia bólu u około 30% chorych, zastosowanie chemioterapii nie wpływało w znaczącym stopniu na ich czas przeżycia [2]. Wątpliwości potęgował fakt występowania znacznych różnic w zakresie wskaźników odpowiedzi obserwowanych w badaniach II i III fazy, w których stosowano chemioterapię z użyciem leków konwencjonalnych oraz częste objawy nietolerancji tego leczenia związane z powszechnym współwystępowaniem innych chorób u chorych w podeszłym wieku [1].

Spośród badań III fazy, w których u chorych na hormonoopornego raka gruczołu krokowego porównywano skuteczność chemioterapii z leczeniem hormonalnym (prednizon lub hydrokortyzon) lub placebo, znamienne różnice w zakresie czasu przeżycia do progresji wykazano jedynie w przypadku stosowania mitoksantronu podawanego łącznie z prednizonem w niskich dawkach [3, 4]. Wydłużenie czasu przeżycia w wyniku zastosowania tego schematu chemioterapii w porównaniu z leczeniem wyłącznie prednizonem mieściło się w granicach 4–5 miesięcy, ale nie znalazło odbicia w wydłużeniu całkowitego czasu przeżycia. Czas przeżycia do wystąpienia progresji nowotworu wynosił w wymienionych badaniach odpowiednio: 10,7 i 4,5 miesiąca [3] oraz 8,1 i 4,1 miesiąca [4], a czas całkowitego przeżycia 23 i 19 miesięcy [4].

Badania randomizowane z wykorzystaniem innych leków konwencjonalnych (winblastyna, estramustyna) w monoterapii lub schematach dwulekowych nie wykazały korzyści znamiennej statystycznie [5–7]. W kolejnym badaniu z mitoksantronem nie udało się potwierdzić znamiennej statystycznie wpływu na czas przeżycia [8], ale mimo to do 2004 roku schemat z udziałem mitoksantronu (12 mg/m²) i prednizonu (5 mg 2 razy dziennie) uważano za referencyjny w ramach chemioterapii hormonoopornego raka gruczołu krokowego w stadium uogólnienia.

Chemioterapia z udziałem docetakselu

W 2004 roku, w postaci doniesień zjazdowych i wkrótce również w postaci pełnych artykułów na łamach czasopiśma przedstawiono wyniki dwóch przeprowadzonych niezależnie badań III fazy, w których u chorych na hormonoopornego raka gruczołu krokowego w stadium uogólnienia zastosowano docetaksel [9, 10]. Przesłanki do podjęcia tych badań stanowiły korzystne wyniki badań przedklinicznych, które wykazały proapoptotyczne działanie

docetakselu w następstwie inaktywacji białka Bcl-2 (czynnik uczestniczący w hamowaniu procesów apoptozy) oraz wyniki badań I i II fazy, w których docetaksel prowadził do obniżenia stężenia PSA w surowicy krwi u niemal 50% chorych, a w przypadku skojarzenia z estramustyną nawet u 80% pacjentów ze wskaźnikami obiektywnych odpowiedzi w granicach 28–55% i medianą czasu całkowitego przeżycia do 23 miesięcy [11–13].

Pierwsze z randomizowanych badań przedstawionych w 2004 roku miało charakter wieloośrodkowy i objęło 1006 chorych (ostateczna ocena objęła 700 chorych), u których wyczerpano metody ablacji androgenowej [9]. Na podstawie losowego doboru stosowano mitoksantron z prednizonem (337 chorych), docetaksel w dawce 75 mg/m² w odstępach 21-dniowych (335 chorych) lub docetaksel w dawce 30 mg/m² w odstępach 7-dniowych przez pięć z sześciu kolejnych tygodni (334 chorych). Głównym celem badania było wykazanie różnicy w zakresie czasu całkowitego przeżycia, natomiast celem drugorzędym była cena stopnia złagodzenia bólu, obniżenia stężenia PSA w surowicy i wpływu na wskaźniki jakości życia chorych. Chorzy leczeni docetakselem w wyższej dawce powtarzanej w odstępach 21-dniowych uzyskali wynoszące nieco ponad dwa miesiące i statystycznie znamienne wydłużenie czasu całkowitego przeżycia w porównaniu z chorymi leczonymi mitoksantronem i prednizonem (odpowiednio: 18,9 i 16,5 miesiąca; $p = 0,009$), natomiast docetaksel w dawce niższej podawany w odstępach 7-dniowych nie poprawiał znamiennej czasu całkowitego przeżycia chorych. Bardziej korzystny wpływ leczenia docetakselem na wskaźniki jakości życia i stopień obniżenia stężenia PSA nie zależał od schematu podawania leku, natomiast w odniesieniu do kontroli bólu znamienne korzyści w porównaniu z leczeniem mitoksantronem i prednizonem wykazano jedynie dla dawki 75 mg/m². Działania niepożądane były ogólnie częstsze w grupach chorych otrzymujących docetaksel. Znamienne statystycznie różnice w porównaniu ze schematem referencyjnym dotyczyły częstszego występowania obrzęków, zapaleń błon śluzowych, objawów neuropatii obwodowej i stanów osłabienia. Natomiast w grupie chorych leczonych mitoksantronem znacznie częściej obserwowano obniżenie wartości frakcji wyrzutowej lewej komory serca.

W wieloośrodkowym badaniu grup amerykańskich (*Cancer and Leukemia Group B, Southwest Oncology Group i North Central Cancer Treatment Group*) randomizacji poddano 770 chorych (ostatecznej ocenie poddano 674 chorych), u których do progresji doszło po zastosowaniu androgenowej ablacji oraz odstąpieniu antyandrogenów [10]. Docetaksel (60 mg/m² w drugim dniu cyklu) i estramustynę (280 mg trzy razy dziennie od pierwszego do piątego dnia cyklu) otrzymało 338 chorych, natomiast mitoksantron i prednizon stosowano u 336 chorych. Obydwa schematy stosowano w rytmie 21-dniowym. Celem

głównym badania była ocena wpływu na czas całkowitego przeżycia (celami drugorzędowymi były określenie wpływu na czas przeżycia do progresji, możliwość uzyskania obiektywnej odpowiedzi i obniżenia o przynajmniej 50% wyjściowego stężenia PSA w surowicy). Mediana czasu całkowitego przeżycia była o niemal 2 miesiące dłuższa (różnica znamienna statystycznie) w grupie chorych leczonych docetakselem i estramustyną (odpowiednio: 17,5 i 15,6 miesiąca; $p = 0,02$). Różnicę znamieną statystycznie stwierdzono również w zakresie mediany czasu przeżycia do progresji (odpowiednio: 6,3 i 3,2 miesiąca; $p < 0,001$) i odsetka chorych z większym niż 50% obniżeniem stężenia PSA w surowicy krwi (odpowiednio: 50% i 27%; $p < 0,001$). Różnicę znamieną statystycznie nie obserwowano natomiast w zakresie porównania odsetka chorych z odpowiedzią obiektywną (odpowiednio: 17% i 11%; $p = 0,30$) i złagodzeniem bólu. W grupie chorych leczonych docetakselem i estramustyną znamienne częściej występowały epizody gorączki neutropenicznej, zaburzenia sercowo-naczyniowe, objawy neurotoksyczności, zaburzenia metaboliczne oraz nudności i wymioty. Wśród chorych leczonych docetakselem i estramustyną stwierdzono osiem zgonów związanych z leczeniem, podczas gdy w grupie kontrolnej wystąpiły trzy takie zgony. W analizie działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego w grupie chorych leczonych docetakselem i estramustyną wykazano, że wynikały one przede wszystkim z epizodów niewydolności wieńcowej i zawału serca, powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz krwawień z przewodu pokarmowego i krwiomoczu. Nie stwierdzono jednak związku ich występowania z profilaktycznym stosowaniem leków przeciwkrzepliwych (warfaryna i kwas acetylosalicylowy) podawanych u części chorych otrzymujących estramustynę w celu zmniejszenia ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych.

W badaniach I i II fazy oceniano również paklitaksel w skojarzeniu z estramustyną i otrzymano obiecujące wyniki w zakresie możliwości uzyskania obiektywnej odpowiedzi oraz obniżenia stężenia PSA [14]. Podejmowano również próby kliniczne wykorzystania paklitakselu stosowanym w rytmie 7-dniowym w skojarzeniu z estramustyną i etopozydem podawanym doustnie w sposób wydłużony (10 dni) w celu zmniejszenia ryzyka toksyczności paklitakselu i uzyskania addytywnego efektu dwóch leków działających na wrzeciono podziałowe komórki. W jednym z takich badań II fazy obiektywną odpowiedź lub odpowiedź serologiczną (obniżenie stężenia PSA o przynajmniej 50%) stwierdzono u 35% chorych. Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 9,5 miesiąca, a rok, dwa i trzy lata przeżyło odpowiednio: 38%, 12% i 10% chorych. Najpoważniejszym działaniem niepożądanym była neutropenia w 3. lub 4. stopniu, którą obserwowano u 38% chorych [15]. Cytowane wyniki uznano za dostateczne uzasadnienie dla podjęcia badania III fazy.

Omówienie

Dotychczasowe wyniki badań nad chemioterapią chorych z rozpoznaniem uogólnionego raka gruczołu krokowego w okresie hormonooporności wskazują na ograniczoną skuteczność schematów z udziałem konwencjonalnych leków (w tym również mitoksantronu w skojarzeniu z prednizonem). Leczenie z zastosowaniem tych schematów prowadzi jedynie do umiarkowanego łagodzenia dolegliwości i obniżenia stężenia PSA w surowicy krwi oraz nie wydłuża znamienne czasu całkowitego przeżycia. Jednocześnie wiąże się z występowaniem działań niepożądanych (przede wszystkim powikłań ze strony układu krwiotwórczego). Zastosowanie docetakselu w monoterapii lub w skojarzeniu z estramustyną prowadzi do uzyskania niewielkiego (wynoszącego 2–3 miesiące), ale znamienego statystycznie wydłużenia czasu całkowitego przeżycia chorych w porównaniu z leczeniem mitoksantronem i prednizonem. Leczenie docetakselem w monoterapii lub w skojarzeniu z estramustyną w porównaniu z leczeniem mitoksantronem i prednizonem umożliwia również uzyskanie znamienne bardziej korzystnego efektu w zakresie łagodzenia bólu oraz obniżenia stężenia PSA w surowicy, przy czym w przypadku cotygodniowego stosowania docetakselu w niższej dawce różnica nie jest znamieną statystycznie w odniesieniu do kontroli dolegliwości bólowych. Wpływ premedykacji deksametazonem (niezbędny element leczenia docetakselem) nie wydaje się wpływać na ogólny wynik chemioterapii, ponieważ wyłączenie stosowania kortykosteroidów prowadzi do uzyskania serologicznej odpowiedzi u mniejszego odsetka chorych (16–24%) [1, 16].

Stosowanie docetakselu (szczególnie w skojarzeniu z estramustyną) jest niewątpliwie związane z wyraźnie większym ryzykiem występowania działań niepożądanych. Ich częstość nie zmniejsza się w wypadku podawania docetakselu w niższej dawce i w rytmie tygodniowym. Szczególnie należy podkreślić ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz sercowo-naczyniowych podczas stosowania docetakselu w skojarzeniu z estramustyną oraz objawów neurotoksyczności, zarówno podczas stosowania docetakselu w monoterapii, jak i leczenia docetakselem i estramustyną. W związku z tym wydaje się, że leczenie z zastosowaniem docetakselu nie powinno być stosowane u chorych z obciążeniami w zakresie układu sercowo-naczyniowego oraz współistnieniem czynników ryzyka neurotoksyczności. Dla wymienionych chorych bardziej uzasadnione jest leczenie mitoksantronem i prednizonem.

Trzeba podkreślić, że chorzy poddawani leczeniu w obu cytowanych badaniach z zastosowaniem docetakselu [9, 10] stanowili grupę starannie dobraną pod względem stopnia sprawności i współistniejących chorób. Bezpośrednie przenoszenie uzyskanych w tych badaniach wyników do praktyki klinicznej powinno być ostrożne. Niemniej jednak, w świetle przedstawionych informacji uzasadnione jest roz-

ważanie leczenia docetaksem u starannie zakwalifikowanych chorych z rozpoznaniem uogólnionego raka gruczołu krokowego w okresie hormonooporności.

Wnioski

Leczenie chorych na uogólnionego raka gruczołu krokowego w okresie hormonooporności powinno uwzględniać możliwość stosowania paliatywnej radioterapii, radioizotopów, odpowiedniego farmakologicznego leczenia przeciwbólowego i stosowania bisfosfonianów oraz kortykosteroidów, a także chemioterapii. Chemioterapia powinna być rozważana w wypadku braku możliwości uzyskania kontroli dolegliwości w wyniku zastosowania innych metod postępowania paliatywnego u chorych sprawnych i bez istotnych obciążeń w zakresie układu sercowo-naczyniowego, nerek i wątroby oraz układu krwiotwórczego. Standardowym schematem chemioterapii pozostaje mitoksantron w skojarzeniu z prednizonem. Stosowanie docetakselu powinno być ograniczone do chorych bez jakichkolwiek obciążeń w zakresie układu sercowo-naczyniowego oraz czynników ryzyka wystąpienia neurotoksyczności. W wypadku podjęcia decyzji o leczeniu docetaksem lek ten powinien być stosowany w monoterapii (dawka 75 mg/m² powtarzana w odstępach 21-dniowych) z monitorowaniem odpowiedzi (w tym serologicznej) oraz tolerancji. Stosowanie docetakselu w trymie tygodniowym lub w połączeniu z estramustyną nie wydaje się bardziej skutecznym i bezpiecznym postępowaniem paliatywnym. Stosowanie docetakselu powinno być ograniczone do specjalistycznych ośrodków.

Piśmiennictwo

- Martel C.L., Gumerlock P.H., Meyers F.J., Lara P.N. Jr. Current strategies in the management of hormone refractory prostate cancer. *Cancer Treat. Rev.* 2003; 29: 171–187.
- Yagoda A., Petrylak D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer. *Cancer* 1993; 71: 1098–1109.
- Tannock I.F., Osoba D., Stockler M.R. i wsp. 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; 14: 1756–1764.
- Berry W., Dakhil S., Modiano M., Gregurich M., Asmar L. Phase III study of mitoxantrone plus low-dose prednisone versus low-dose prednisone alone in patients with asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J. Urol.* 2002; 168: 2439–2443.
- Osborne C.K., Blumenstein B., Crawford E.D. i wsp. Combined versus sequential chemo-endocrine therapy in advanced prostate cancer: final results of a randomized Southwest Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 1990; 8: 1675–1682.
- Iversen P., Rasmussen F., Asmussen C. i wsp. 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; 157: 929–934.
- Hudes G., Einhorn L., Ross E. i wsp. 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.
- Kantoff P.W., Halabi S., Conaway M. i wsp. 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.* 1999; 17: 2506–2513.
- Tannock I.F., de Witt R., Berry W.R. i wsp. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1502–1512.
- Petrylak D.P., Tangen C.M., Hussain M.H.A. i wsp. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1513–1520.
- Beer T.M., Pierce W.C., Lowe B.A., Henner W.D. Phase II study of weekly docetaxel in symptomatic androgen-independent prostate cancer. *Ann. Oncol.* 2001; 12: 1273–1279.
- Berry W., Dakhil S., Gregurich M.A., Asmar L. Phase II trial of single-agent weekly docetaxel in hormone-refractory, symptomatic, metastatic carcinoma of the prostate. *Semin. Oncol.* 2001; 28 (supl. 15): 8–15.
- Petrylak D.P., MacArthur R., O'Connor J. i wsp. Phase I/II studies of docetaxel (Taxcotere) combined with estramustine in men with hormone-refractory prostate cancer. *Semin. Oncol.* 1999; 26 (supl. 17): 28–33.
- Hudes G.R., Nathan F.E., Khater C. i wsp. Paclitaxel plus estramustine in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Semin. Oncol.* 1995; 22 (supl. 5): 41–45.
- Meluch A.A., Greco F.A., Morrissey L.H. i wsp. Weekly paclitaxel, estramustine phosphate, and oral etoposide in the treatment of hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer* 2003; 98: 2192–2198.
- Weitzman A.L., Shelton G., Zuech N. i wsp. Dexamethasone does not significantly contribute to the response rate of docetaxel and estramustine in androgen independent prostate cancer. *J. Urol.* 2000; 163: 834–837.