

Jakub Żołnierek¹, Wojciech Poborski², Wojciech Rogowski³, Bogumiła Arłukowicz-Czartoryska⁴, Karolina Skalska⁵, Małgorzata Gola⁶, Jakub Kucharz⁷, Piotr J. Wysocki⁸

¹Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

²Specjalistyczna Praktyka Lekarska, dr n. med. Wojciech Poborski, Onkologia i Choroby Wewnętrzne w Katowicach

³Katedra Onkologii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

⁴Klinika Onkologii, Białostockie Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie

⁵Oddział Onkologii, Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach

⁶Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 4 w Bytomiu

⁷Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

⁸Katedra i Klinika Onkologii, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Retrospektywna analiza skuteczności i bezpieczeństwa leczenia kabazytakselem chorych z rozsianym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację po niepowodzeniu leczenia docetakselem

Retrospective analysis of the efficacy and safety of cabazitaxel treatment in castration-resistant prostate cancer after docetaxel failure

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Żołnierek J, Poborski W, Rogowski W et al. Retrospective analysis of the efficacy and safety of cabazitaxel treatment in castration-resistant prostate cancer after docetaxel failure. *Oncol Clin Pract* 2019; 15: 281–288. DOI: 10.5603/OCP.2019.0033.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Piotr J. Wysocki
Oddział Kliniczny Onkologii
ul. Śniadeckich 10, 31–531 Kraków
Tel.: 12 424 89 12
e-mail: klinikaonkologii@su.krakow.pl

STRESZCZENIE

Wstęp. Kabazytaksel został zarejestrowany przez FDA i EMEA do leczenia chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (mCRPC) po niepowodzeniu chemioterapii opartej na docetakselu. W okresie od czerwca 2011 do listopada 2013 roku kabazytaksel był dostępny dla polskich pacjentów z mCRPC w ramach programu refundacji chemioterapii niestandardowej. Celem pracy jest retrospektywna analiza danych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii kabazytakselem prowadzonej w tym okresie.

Materiał i metody. Zebrano retrospektywnie dane 48 chorych na mCRPC, którzy otrzymali kabazytaksel jako chemioterapię drugiej lub trzeciej linii, po niepowodzeniu leczenia docetakselem. Dane dotyczyły: wyjściowej charakterystyki chorych, historii choroby nowotworowej oraz przebiegu leczenia kabazytakselem w zakresie skutków i bezpieczeństwa. Przeżycie wolne od (radiologicznej/klinicznej/biochemicznej) progresji (PFS) i czas całkowitego przeżycia (OS) oceniono przy pomocy metody Kaplana–Meiera; oceniono również odsetki objektywnych odpowiedzi i korzyści klinicznych.

Wyniki. W badanej grupie 48 chorych mediana PFS wyniosła 4,2 (95% CI 3,4–5,1) miesiąca, a OS — 15,1 (95% CI 12,7–17,4) miesiąca. Wartość OS liczona od momentu rozpoczęcia leczenia docetakselem u chorych, którzy otrzymali kabazytaksel w ramach drugiej linii leczenia, wyniósł 28,7 (95% CI 25,3–32,1) miesiąca. Odsetki przeżyć 1-, 2- i 3-letnich wyniosły odpowiednio 65%, 25% i 15%. Ogółem podano 289 cykli kabazytakselu (średnio 6 na chorego). U 41 chorych dokonano oceny odpowiedzi biochemicznej. Redukcję PSA > 50% w porównaniu z wartościami wyjściowymi uzyskano u 19/41 (46%) pacjentów, w tym u 3/41 zaobserwowano obniżenie stężenia PSA > 50% po początkowym wzroście. Zdarzenia niepożądane dotyczyły najczęściej układu krwiotwórczego (26 chorych) i pokarmowego (14 chorych). Zgłoszono 10 poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym jeden zgon z powodu ostrej niewydolności nerek.

Wniosek. Leczenie kabazytaksem chorych na uogólnionego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu leczenia docetaksem stanowi wartościową opcję terapeutyczną, o akceptowalnej toksyczności, w aspekcie stabilizacji stanu klinicznego i możliwości wydłużenia czasu przeżycia.

Słowa kluczowe: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację, kabazytaksel, specyficzny antygen sterczowy, chemioterapia, lek cytotoksyczny, przeżycie wolne od progresji, całkowite przeżycie, czas do niepowodzenia leczenia

ABSTRACT

Introduction. Cabazitaxel has been approved by the FDA and EMEA for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) after failure of docetaxel-based chemotherapy. Between June 2011 and November 2013 cabazitaxel was reimbursed for Polish mCRPC patients as a non-standard chemotherapy. The study objective was a retrospective analysis of the efficacy and safety data of mCRPC patients treated with cabazitaxel in this period.

Material and methods. Collection of retrospective data on 48 consecutive mCRPC patients treated with cabazitaxel after docetaxel failure. Data on baseline characteristics, cancer history, and the efficacy and safety of cabazitaxel treatment were collected. Progression-free survival (PFS) (radiological/clinical/biochemical) and overall survival (OS) were estimated by the Kaplan-Meier method. Objective response rate and clinical benefit were also assessed.

Results. Forty-eight patients were included. Median PFS was 4.2 (95% CI 3.4–5.1) months, and median OS was 15.1 (95% CI 12.7–17.4) months. OS since docetaxel initiation in patients treated with cabazitaxel as second-line chemotherapy (n = 47) was 28.7 (95% CI 25.3–32.1) months. OS rates at 1, 2, and 3 years after first cabazitaxel cycle were 65%, 25%, and 15%, respectively. In total, 289 cycles of cabazitaxel were administered (mean six per patient). There were 41 patients evaluable for biochemical response, 19/41 (46%) of whom had a PSA decrease of at least 50% from baseline, including 3/41 who had an initial PSA flare followed by a decrease of at least 50% from baseline. Adverse events comprised predominantly haematological (26 patients) and gastrointestinal (14 patients) toxicities. Ten SAEs were reported, including one death due to acute renal failure.

Conclusions. Treatment of mCRPC patients with cabazitaxel after docetaxel failure is an important therapeutic option with acceptable toxicity with respect to clinical stabilisation and possibly increased survival.

Key words: castration-resistant prostate cancer, cabazitaxel, prostate-specific antigen, chemotherapy, cytotoxic agent, progression-free survival, overall survival, time to treatment failure

Copyright © 2019 Via Medica

ISSN 2450-1646

Onkol Prakt Klin Edu 2019; 5: 367–376

Wstęp

Rak gruczołu krokowego to najczęściej rozpoznawany u mężczyzn nowotwór, stanowiący trzecią pod względem częstości przyczynę zgonów z przyczyn nowotworowych u mężczyzn w Europie — po raku płuc i jelita grubego [1].

Leczenie zaawansowanego/rozszianego raka gruczołu krokowego jest postępowaniem paliatywnym, a ablacja androgenowa (chirurgiczna lub hormonalna) pozostaje jego główną metodą. Hormonoterapia zaawansowanego objawowego raka gruczołu krokowego pozwala na uzyskanie szybkiej odpowiedzi klinicznej (zmniejszenie natężenia związanych z przerzutami dolegliwości bólowych ze strony układu kostnego, zmniejszenie masy guza) oraz biochemicznej [obniżenie stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA, *prostate specific antigen*)]. Niemniej jednak u prawie wszystkich chorych po pewnym okresie (z medianą rzędu 18–24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia hormonalnego) proces nowotworowy staje się oporny na kastrację (CRPC, *castration-resistant prostate cancer*) [2].

Do 2010 roku chemioterapia z zastosowaniem docetakselu (75 mg/m² co 21 dni) w skojarzeniu z pred-

nizonem stanowiła jedyną opcję leczenia systemowego z zamiennym wydłużającą czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*). Na podstawie wyników dwóch prospektywnych badań III fazy z losowym doбором próby (TAX-327 i SWOG 99-16), do których włączono około 2000 mężczyzn [3–5], stwierdzono znamienne korzyść z zastosowania docetakselu w porównaniu z mitoksantronem u chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC, *metastatic castration-resistant prostate cancer*). Docetaksel podawany co 21 dni z prednizonem zmniejszył o 24% ryzyko zgonu w porównaniu z aktywnym komparatorem — terapią złożoną: mitoksantron plus prednizon [ryzyko względne (HR, *hazard ratio*) zgonu 0,76; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,62–0,92], jednocześnie zmniejszając natężenie dolegliwości bólowych i pozytywnie wpływając na jakość życia pacjentów.

Kabazytaksel to taksan nowej generacji, który opracowano *de novo* w celu przełamania oporności na docetaksel. Wykazano, że kabazytaksel cechuje się skutecznością porównywalną do docetakselu w odniesieniu do komórek wrażliwych na ten ostatni, ale charakteryzuje się 10-krotnie silniejszym działaniem

przeciwnowotworowym niż docetaksel względem linii komórkowych i guzów opornych na chemioterapię docetaksem [6]. Ponadto wykazano, że kabazytaksel, w przeciwieństwie do paklitakselu i docetakselu, przenika przez barierę krew–mózg w warunkach *in vivo*, dlatego może wykazywać aktywność przeciwnowotworową u chorych z przerzutami do mózgu lub nowotworowym zajęciem opon mózgowo-rdzeniowych. Skuteczność kabazytakselu w leczeniu mCRPC wykazano w badaniu TROPIC — międzynarodowym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu III fazy. Do analizy tej włączono 755 mężczyzn, u których wystąpiła progresja procesu nowotworowego w czasie trwania lub po zakończeniu leczenia docetaksem. Chorzy, po losowym podziale na grupy, otrzymywali dożylnie kabazytaksel w dawce 25 mg/m² we wlewach co 3 tygodnie + prednizon 10 mg/d. lub mitoksantron w dawce 12 mg/m² we wlewie powtarzanym co 3 tygodnie + prednizon 10 mg/d. W obu grupach terapeutycznych leczenie kontynuowano do 10 cykli podanej chemioterapii [7]. W badaniu osiągnięto główny punkt końcowy, uzyskując istotną statystycznie poprawę całkowitego czasu przeżycia u chorych przyjmujących kabazytaksel w porównaniu z przyjmującymi mitoksantron (odpowiednio 15,1 miesiąca wobec 12,7 miesiąca; 95% CI 11,6–13,7 miesiąca, co przełożyło się na istotne zmniejszenie HR zgonu — o 30% (HR 0,70; 95% CI 0,59–0,83). Mediana czasu wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*), złożony punkt końcowy definiowany jako czas pomiędzy randomizacją a datą stwierdzenia progresji choroby (progresja na podstawie PSA, wielkości guza lub nasilenia bólu) albo zgonu, wyniosła 2,8 miesiąca w grupie przyjmującej kabazytaksel i 1,4 miesiąca w grupie przyjmującej mitoksantron (HR, 0,74; 95% CI 0,64–0,86). Odpowiedź biochemiczna oraz radiologiczna także były znamienne częstsze w przypadku stosowania kabazytakselu niż mitoksantronu. Zaktualizowane dane dotyczące całkowitego czasu przeżycia potwierdziły, że korzyści pod względem czasu przeżycia przy stosowaniu kabazytakselu utrzymywały się długoterminowo: 2-letni czas przeżycia osiągnęło 15,9% pacjentów stosujących kabazytaksel w porównaniu z zaledwie 8,2% pacjentów przyjmujących mitoksantron [8]. Na podstawie wyników badania klinicznego TROPIC kabazytaksel został zatwierdzony przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) i Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) do leczenia chorych z mCRPC po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii z użyciem docetakselu. W publikowanych później wynikach prospektywnego badania klinicznego II fazy z losowym doбором próby stwierdzono, że kabazytaksel pozostaje aktywny w grupie chorych z progresją procesu nowotworowego w trakcie leczenia lekami nowej generacji wpływającymi na szlaki zależne od receptora androgenowego [9].

W okresie od czerwca 2011 do listopada 2013 roku kabazytaksel był dostępny na polskim rynku w ramach programu refundacji chemioterapii niestandardowej. Celem niniejszego wieloosrodkowego, retrospektywnego badania obserwacyjnego była ocena danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia z zastosowaniem kabazytakselu w populacji polskich chorych z mCRPC po niepowodzeniu leczenia docetaksem.

Materiał i metody

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia z wykorzystaniem kabazytakselu zostały zebrane od chorych, którzy w okresie od 1 czerwca 2011 do 31 sierpnia 2013 roku otrzymali przynajmniej 1 kurs chemioterapii (z kabazytaksem po docetakselu) refundowanej w ramach procedury tzw. chemioterapii niestandardowej.

Przeprowadzona analiza miała charakter opisowy [10, 11]. Pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena PFS, zdefiniowanego jako czas do progresji stężenia PSA i/lub progresji radiologicznej, i/lub progresji klinicznej, i/lub zgonu chorego. Do drugorzędowych punktów końcowych należały: odpowiedź biochemiczna — odpowiedź PSA (zdefiniowana jako zmniejszenie stężenia PSA o $\geq 50\%$ po zastosowaniu 3 kursów leczenia w stosunku do wartości stężenia wyjściowego); liczba chorych ze stwierdzonym wzrostem stężenia PSA (*PSA flare*) w okresie pierwszych 12 tygodni leczenia; liczba chorych, u których w ocenie badacza uzyskano korzyść kliniczną (na podstawie oceny stanu sprawności ogólnej, natężenia dolegliwości bólowych i spożycia analgetyków); czas całkowitego przeżycia; ocena bezpieczeństwa leczenia (częstość obserwowanych działań niepożądanych oraz poważnych działań niepożądanych) oraz konieczność stosowania preparatów czynników wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*).

Liczebność grupy

Docelowo zaplanowano zgromadzenie danych dotyczących co najmniej 50 chorych. Liczba ta opiera się na szacowanej liczbie chorych leczonych kabazytaksem (Jevtana) w latach 2011–2013 w ramach refundacji programu chemioterapii niestandardowej w Polsce.

Badanie zostało pozytywnie zaopiniowane przez Komisję Bioetyki Centrum Onkologii — Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

Zebrane dane

Informacje gromadzono na podstawie przeglądu medycznej dokumentacji źródłowej chorych poddanych

leczeniu kabazytaksem z powodu mCRPC. W przypadku każdego chorego włączanego do analizy dokonano oceny danych z okresu co najmniej 12-miesięcznego, począwszy od rozpoczęcia leczenia kabazytaksem. Plan przebiegu badania odzwierciedlał prowadzenie tych pacjentów w warunkach rzeczywistych. Gromadzone retrospektywnie dane dotyczyły informacji na temat utkania histologicznego guza pierwotnego, wcześniejszego leczenia przyczynowego o założeniu radykalnym i paliatywnym (leczenie chirurgiczne, radioterapia, leczenie hormonalne, chemioterapia), zmian stężenia PSA w przebiegu choroby oraz leczenia kabazytaksem chorych z CRPC — szczegóły przedstawiono w dalszej części artykułu.

W okresie kwalifikacji do leczenia kabazytaksem zbierano następujące dane: wiek chorego; obecność i lokalizacja zmian przerzutowych (kości, węzły chłonne, przerzuty do narządów trzewnych) oraz zaawansowanie choroby (masywny rozsiew zdefiniowany jako obecność przerzutów w narządach trzewnych i/lub ≥ 4 przerzuty w kośćcu, w tym przynajmniej 1 przerzut poza strukturami kostnymi miednicy i kręgosłupa); typ progresji (biochemiczna/kliniczna/radiologiczna); obecność choroby mierzalnej [zgodnie ze standardowymi kryteriami stosowanymi w danym ośrodku lub zgodnie z kryteriami RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*)]; obecność objawów klinicznych choroby nowotworowej; stan sprawności ogólnej [zgodnie z klasyfikacją skali sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)]; zmiany wartości stężenia PSA; inne parametry oznaczeń laboratoryjnych. W przypadku stwierdzanych dolegliwości bólowych pozyskiwano także informacje dotyczące stosowanych leków przeciwbólowych (nazwa handlowa, liczba dawek stosowanych na dobę i/lub dawka dobową).

Ponadto dla okresu leczenia kabazytaksem zbierano dodatkowo następujące dane: wszystkie zdarzenia niepożądane (AE, *adverse events*) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, *severe adverse events*); działania niepożądane 3.–4. stopnia według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) dotyczące hormonoterapii i chemioterapii kabazytaksem w okresie obserwacji; data ostatniej wizyty w ramach obserwacji; progresja choroby: tak lub nie; rodzaj i data progresji; data podania ostatniej dawki leku; stan pacjenta podczas ostatniej wizyty w ramach obserwacji: pozostający przy życiu, zgon (określić datę), przyczyna zgonu.

Wyniki

W siedmiu polskich ośrodkach onkologicznych biorących udział w badaniu zidentyfikowano 48 chorych z mCRPC po niepowodzeniu leczenia docetakselem, leczonych kabazytaksem.

Wywiad chorobowy pacjentów włączonych do analizy prezentuje tabela 1. U większości chorych stwierdzono pierwotnie rozsiany proces nowotworowy o wysokim stopniu złośliwości w skali Gleasona (≥ 8).

W większości przypadków hormonoterapia pierwszej linii polegała na kastracji farmakologicznej — tylko 1 chory został poddany orchiektomii (2%). U połowy ocenianej grupy zastosowano manipulacje hormonalne w ramach hormonoterapii drugiej linii (głównie z wykorzystaniem maksymalnej blokady androgenowej — przy zastosowaniu flutamidu, bikalutamidu); 7 mężczyzn (15%) było leczonych octanem abirateronu. U 47 z 48 chorych chemioterapię pierwszej linii stanowił docetaksel; 1 chory otrzymał leczenie mitoksantronem. Niespełna połowa spośród włączonych chorych (17 z 48; 35%) przed zastosowaniem kabazytakselu otrzymało chemioterapię drugiej linii (głównie docetaksel i mitoksantron).

Okres leczenia kabazytaksem został poprzedzony ponowną oceną zaawansowania choroby, liczby i lokalizacji przerzutów, stanu sprawności ogólnej chorych, sposobu rozpoznania progresji choroby, stężenia PSA w surowicy krwi, zastosowania środków przeciwbólowych. Powodem kwalifikacji do leczenia kabazytaksem w 35% przypadków była progresja kliniczna, a w 29% przypadków — progresja radiologiczna. Znaczny odsetek chorych (25 spośród 48 mężczyzn) spełniał kryteria rozpoznania znacznie zaawansowanej choroby rozsianej.

Tabela 1. Charakterystyka grupy włączonej do badania

Charakterystyka chorych	Liczba chorych (n = 48)
Rozpoznanie histopatologiczne	
Gruzołakorak	45
N/A	3
Stopień złośliwości histologicznej wg skali Gleasona (2–10)	
< 7	13
7	11
8	11
9	9
N/A	4
Stopień zaawansowania klinicznego w momencie rozpoznania	
T2, M0	9
T3–T4, M0	6
M1	16
N/A	17
Upřednie leczenie o założeniu radykalnym	
Radykalna prostatektomia	9
Radykalna radioterapia z pól zewnętrznych	20
Brachyterapia	1

N/A — brak informacji

nej (kategoria „Liczne ogniska przerzutowe”). Stan sprawności ogólnej według skali ECOG oceniono na co najmniej 2 ($n = 30$). Szczegółowe dane dotyczące charakterystyki analizowanej populacji przedstawia tabela 2.

Ogółem w grupie badanej podano 289 cykli leczenia kabazytaksem (średnio 6 kursów chemioterapii na każdego chorego), a 16 spośród 48 włączonych do analizy mężczyzn (33%) otrzymało zaplanowaną liczbę cykli chemioterapii. W 230 cyklach (80%) zastosowano należną dawkę kabazytakselu 25 mg/m² powierzchni ciała, w 40 cyklach (14%) — dawkę obniżoną do 20 mg/m² powierzchni ciała, natomiast w przypadku pozostałych 19 cykli leczenia — inną dawkę. Redukcja dawki leku spowodowana działaniami niepożądanymi była konieczna u 8 chorych (ogółem 19 cykli chemioterapii, stanowiących 7% podanych kursów). Odroczenie chemioterapii miało miejsce w przypadku 46 cykli leczenia, z czego tylko 20 (7%) opóźniono z powodu toksyczności chemioterapii. Opóźnienia w podaniu chemioterapii spowodowane innymi przyczynami, włączając w to chwilową niedostępność leku, odnotowano w 26/289 (9%) cyklach. Prednizon zastosowano w 253/289 (88%) cyklach. Tabela 3 prezentuje sposób dawkowania kabazytakselu. Lekami najczęściej stosowanymi w ramach terapii towarzyszącej były bisfosfoniary (34/48) oraz denosumab (2/48) — u 85% chorych stwierdzono obecność

Tabela 2. Charakterystyka grupy w momencie rozpoczęcia leczenia kabazytaksem

	n = 48
Wiek (lata) [mediana (zakres)]	65 (45–80)
Przerzuty — lokalizacja	
Kości	41
Węzły chłonne	15
Narządy trzewne	7
Liczne przerzuty	25
Brak danych	4
Progresja	
Biochemiczna	44
Kliniczna	17
Radiologiczna	14
Na podstawie scyntygrafii	12
Analgetyki opioidowe stosowane regularnie	9
Analgetyki nieopiodowe stosowane regularnie	6
ECOG	
0–1	14
2	24
> 2	6
N/A	5
PSA [ng/ml] (średnia; mediana)	326; 186

N/A — brak informacji; ECOG — ocena w skali sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group*

przerzutów do kośćca. Leczenie wspomagające G-CSF zastosowano u 19/48 chorych. Analgetyki opioidowe podawano w sposób regularny i codziennie u 9/48 chorych (19%), a leki nieopiodowe — u 6/48 pacjentów (13%).

Przyczyny zakończenia leczenia kabazytaksem wymieniono w tabeli 4. W większości przypadków chemioterapię kończono z powodu podania zaplanowanej liczby kursów lub stwierdzenia progresji biochemicznej — odpowiednio w 33,3% i 35,4% przypadków. Kolejną pod względem częstości występowania przyczyną odstawienia kabazytakselu było pogorszenie stanu sprawności ogólnej chorych (21%). W 2 przypadkach leczenia nie

Tabela 3. Przebieg leczenia kabazytaksem

Parametr	Liczba chorych/ /liczba cykli
Liczba podanych cykli leczenia	289
Średnia (\pm SD); zakres	6,0 (3,4); 1–18
Mediana	5,0
1–6	31
7–10	14
> 10	3
Liczba chorych, którzy otrzymali zaplanowaną liczbę cykli leczenia (4–13 cykli)	25
Liczba chorych z redukcją dawki	8/48 (16,7%)
Liczba cykli/całkowita liczba cykli z redukcją dawki	19/289 (7%)
Liczba cykli odroczone/całkowita liczba cykli leczenia (%)	46/289 (16%)
Z powodu toksyczności	20 (7%)
Z innych względów (głównie z powodu niedostępności leku)	26 (9%)
Prednizon (liczba cykli/całkowita liczba cykli)	253/289 (88%)

SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe

Tabela 4. Powód zakończenia chemioterapii kabazytaksem¹

	Liczba chorych (n = 48)
Podanie zaplanowanej liczby cykli leczenia	16
Progresja biochemiczna	17
Progresja kliniczna	6
Progresja radiologiczna	1
Pogorszenie stanu sprawności ogólnej	10
Toksyczność (3.–4. stopień natężenia działania niepożądanego wg WHO)	5
Inne (np. zgon)	3 (2)

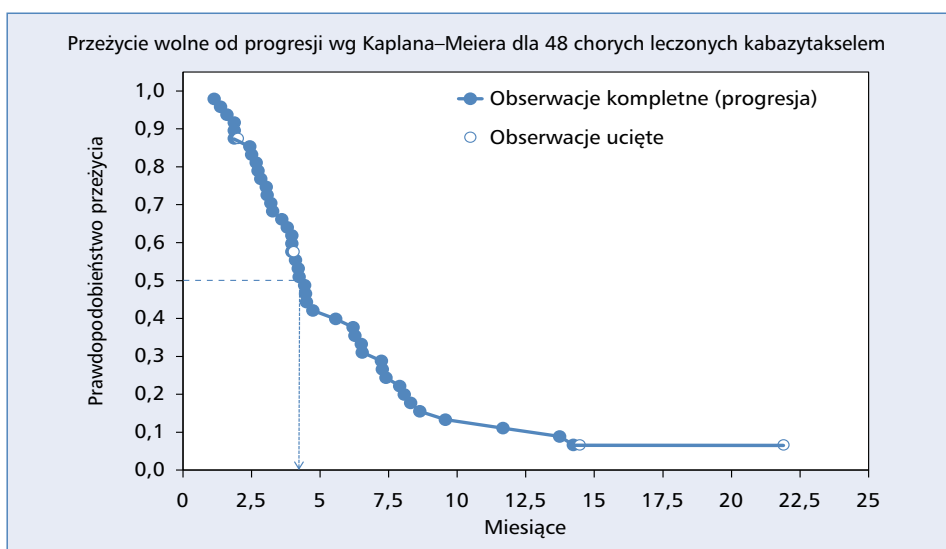
¹Możliwe jest występowanie więcej niż jednej przyczyny u jednego chorego WHO (*World Health Organization*) — Światowa Organizacja Zdrowia

Tabela 5. Ocena skuteczności leczenia kabazytaksem — czas wolny od progresji choroby nowotworowej (PFS) (od momentu rozpoczęcia leczenia kabazytaksem do rozpoznania progresji, niezależnie od jej rodzaju) oraz czas przeżycia całkowitego (OS) w miesiącach

PFS	Liczba chorych	Mediana	95% CI
Potwierdzone	44	4,2	3,4–5,1
Ogółem ¹	48	4,1	3,3–5,1
OS	Liczba chorych	Mediana	95% CI
Ze znaną datą	14	12,8	9,7–15,9
Potwierdzone ²	19	10,5	7,9–13,1
Ogółem ¹	48	15,1	12,7–17,4

¹W obu przypadkach uogólnienia danych wykorzystano datę ostatniego kontaktu z chorym

²W przypadku braku danych dotyczących daty zgonu wykorzystano datę ostatniego kontaktu z chorym



Rycina 1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby nowotworowej w trakcie leczenia kabazytaksem w ocenie metodą Kaplana–Meiera

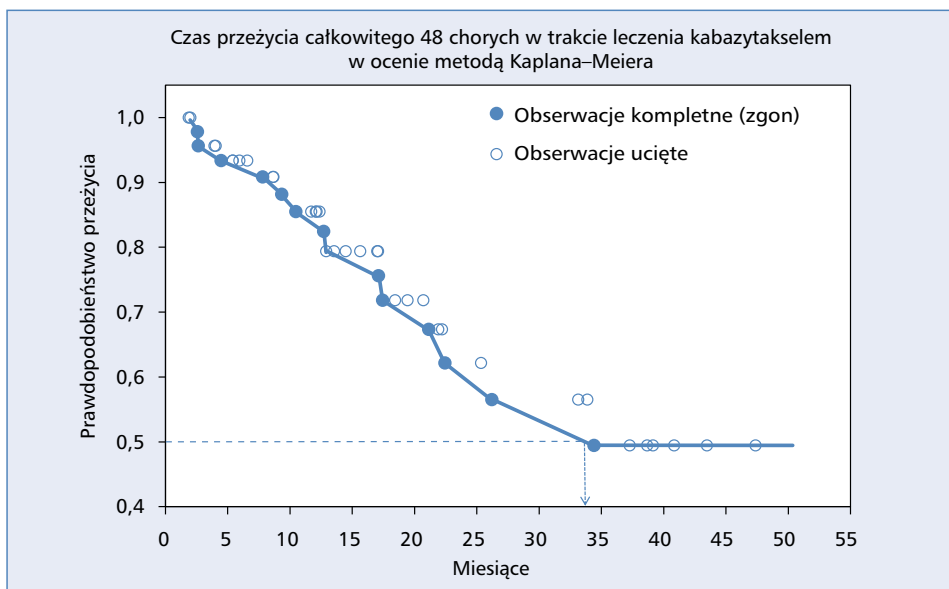
ukończono z powodu zgonu chorego. Ostatecznie progresję choroby nowotworowej stwierdzono u 41 z 48 (85%) mężczyzn włączonych do analizy. Najczęstszymi jej postaciami były progresja biochemiczna (wzrost stężenia PSA powyżej zdefiniowanej wartości) — 17/48 chorych (35%) oraz progresja kliniczna (pogorszenie stanu sprawności ogólnej i wzrost natężenia dolegliwości bólowych) — 6/48 chorych (13%). U 7 chorych (15%) odnotowano poważne zdarzenia kostne (SRE, *skeletal-related events*).

Ocena odpowiedzi biochemicznej PSA zgodnie z kryteriami Grupy Roboczej Raka Prostaty (PCWR, *Prostate Cancer Working Group*) była możliwa do przeprowadzenia w grupie 41 chorych (którzy otrzymali przynajmniej 3 cykle leczenia kabazytaksem). Spośród tych 41 chorych u 19 (46%) stwierdzono zmniejszenie stężenia PSA o $\geq 50\%$, włączając w to 3 przypadki, w których po początkowym gwałtownym wzroście stężenia PSA

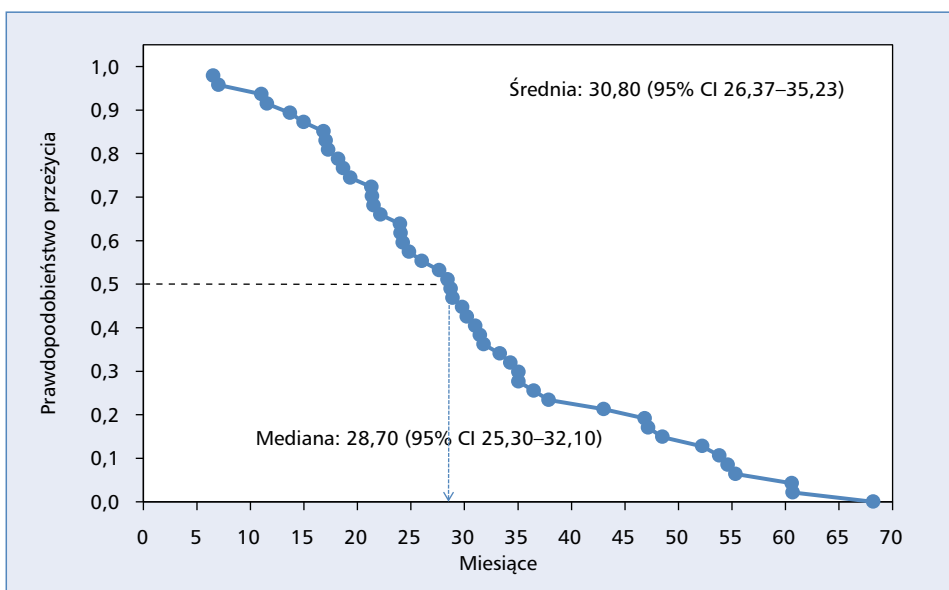
(*PSA flare*) odnotowano następnie spadek do wartości niższych niż 50% wyjściowego stężenia PSA. Mediana PFS wyniosła 4,2 miesiąca (95% CI 3,4–5,1), a mediana OS — 12,8 miesiąca (95% CI 9,7–15,9). Szczegółowe dane dotyczące pierwszorzędnego punktu końcowego (PFS) oraz OS prezentuje tabela 5. Odsetek przeżyć rocznych w grupie badanej wyniósł 65% a 2-letnich i 3-letnich — odpowiednio 25% i 15%. Na rycinach 1 i 2 przedstawiono graficznie ocenę PFS i OS przy użyciu metody Kaplana–Meiera.

Analizę OS liczonego od momentu rozpoczęcia leczenia docetakselem zaprezentowano na rycinie 3. Mediana OS wyniosła 28,7 miesiąca (95% CI 25,3–32,1).

W celu dokonania rzetelnej oceny czasu przeżycia oraz potencjalnego wpływu leczenia kabazytaksem na ten parametr zebrano dane dotyczące sposobu leczenia systemowego kolejnej linii (po zakończeniu chemioterapii badanym lekiem) zastosowanego u cho-



Rycina 2. Czas przeżycia całkowitego w trakcie leczenia kabazytakselem w ocenie metodą Kaplana–Meiera (n = 48)



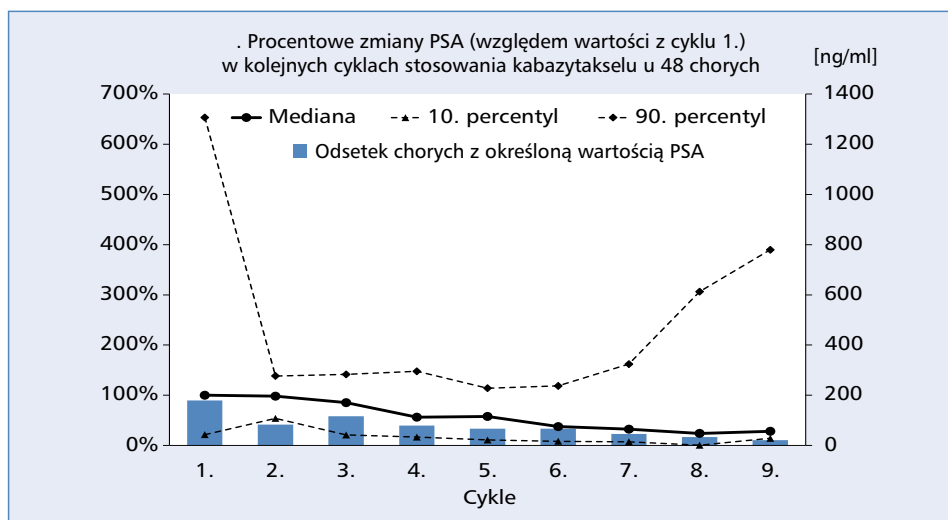
Rycina 3. Czas przeżycia całkowitego w trakcie leczenia kabazytakselem jako chemioterapią drugiej linii w ocenie metodą Kaplana–Meiera (n = 47)

rych z badanej grupy. Czterdziestu siedmiu chorych (u 1 chorego data rozpoczęcia leczenia docetakselom była nieznana) otrzymało sekwencyjne leczenie docetaksel–kabazytaksel po niepowodzeniu wcześniejszej hormonoterapii. W okresie po stwierdzeniu progresji w trakcie leczenia kabazytakselem 9 chorych (19%) chorych otrzymało octan abirateronu. Jeden z nich (6 cykli leczenia przed stwierdzeniem progresji biochemicznej; wcześniej 10 cykli leczenia) po odstawieniu abirateronu otrzymał ponownie kabazytaksel. Nie zebrano danych

dotyczących skuteczności leczenia octanem abirateronu u tych pacjentów.

Zmiany stężenia PSA obserwowane w trakcie leczenia kabazytakselem, ich zakres oraz dynamikę zaprezentowano na rycinie 4.

Korzyść kliniczną ze stosowania kabazytakselu, definiowaną jako uzyskanie odpowiedzi obiektywnej lub stabilizacji choroby nowotworowej, poddawano ocenie po każdym cyklu chemioterapii (tab. 6). Co więcej, odpowiedź kliniczna (poprawa stanu sprawności ogólnej cho-



Rycina 4. Procentowa zmiana stężenia PSA w stosunku do wartości wyjściowych w kolejnych cyklach leczenia kabazytaksem. PSA (prostate specific antigen) — swoisty antygen sterczowy

rego i/lub zmniejszenie natężenia dolegliwości bólowych, i/lub zmniejszenie spożycia analgetyków) stwierdzono w trakcie 53 spośród 289 cykli leczenia kabazytaksem. Czterech spośród 9 chorych leczonych narkotycznymi lekami przeciwbólowymi oraz 4/6 chorych otrzymujących nienarkotyczne leki przeciwbólowe w trakcie rozpoczęcia leczenia kabazytaksem zgłosiło zmniejszenie zapotrzebowanie na analgetyki.

Analiza zgłaszanych przez badaczy AE związanych z prowadzonym w badanej grupie leczeniem kabazytaksem ujawniła przewagę powikłań hematologicznych z niedokrwistością [10 przypadków — 20,8%; w tym 3 przypadki (6,3%) w 3. stopniu natężenia wg skali WHO], neutropenią [9 przypadków — 18,8%; w tym 2 przypadki (4,2%) w 3. oraz 2. przypadki w 4. stopniu natężenia] oraz trombocytopenią (10,4%), głównie w 1. i 2. stopniu natężenia jako najczęstszymi. Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego [9 przypadków biegunki (18,8%) i po 1 przypadku wymiotów oraz bólów brzucha (łącznie 4,2%)] były drugimi co do częstości AE; niemniej ich stopień natężenia nie przekraczał 2. według klasyfikacji WHO. Objawy polineuropatii (wyłącznie sensorycznej) stwierdzono tylko u 2 chorych (4,2%), a ich natężenie nie przekroczyło stopnia 2. według WHO. Z powyższych względów podjęto następujące działania interwencyjne: wydłużenie odstępów pomiędzy kursami leczenia (14 chorych, 29 cykli), redukcja dawki (8 chorych, 19 cykli), zakończenie leczenia (8 chorych). Szczegółowe dane dotyczące działań niepożądanych zawiera tabela 7.

Zgłoszono 10 SAE związanych z podawaniem kabazytakselu, w tym 1 zakończony zgonem z powodu ostrej niewydolności nerek 8 miesięcy po rozpoczęciu leczenia kabazytaksem (po 9 cyklach terapii). Pozostałymi były:

Tabela 6. Kliniczna skuteczność leczenia kabazytaksem

	Liczba cykli (n = 289)
Korzyść kliniczna w trakcie terapii kabazytaksem — ocena po zakończeniu każdego cyklu leczenia	
Poprawa stanu sprawności ogólnej w skali ECOG ¹	21
Zmniejszenie natężenia dolegliwości bólowych	24
Zmniejszenie zapotrzebowania na analgetyki ²	53
Stabilizacja stanu ogólnego	174 (60%)
Brak odpowiedzi	22 (7%)
N/A	59 (20%)

¹Stan sprawności ogólnej wg skali ECOG uległ poprawie u 4 chorych z wyjściowym ECOG-3, u 5 chorych z wyjściowym ECOG-2 i u 1 chorego z ECOG-1

²Zmniejszenie zapotrzebowania na narkotyczne i nienarkotyczne leki przeciwbólowe w stosunku do stanu przed rozpoczęciem leczenia kabazytaksem stwierdzono odpowiednio u 4/9 oraz 4/6 chorych

N/A — brak informacji; ECOG — ocena w skali sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group

niedokrwistość (w tym 3 razy u tego samego chorego), gorączka neutropeniczna (1), gorączka neutropeniczna z biegunką i krwimoczem (1), neutropenia wtórna (1), biegunka z towarzyszącymi bólami brzucha oraz wymiotami (1), zawał serca (1), niestabilna choroba wieńcowa (1).

Dyskusja

Dane pochodzące z siedmiu ośrodków onkologicznych w Polsce, zebrane w grupie 48 chorych z mCRPC otrzymujących kabazytaksel, pozwoliły na dokonanie retrospektywnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa tego leku w codziennej praktyce klinicznej.

Tabela 7. Ocena toksyczności leczenia kabazytaksem — zgłoszone działania niepożądane

Działania niepożądane	Liczba przypadków n = 50*	3. stopnia n = 12	4. stopnia n = 5
Hematologiczne			
Niedokrwistość	10	3	–
Neutropenia	8	2	2
Trombocytopenia	4	1	–
Leukopenia	2	1	1
Gorączka neutropeniczna	2	1	–
Przewód pokarmowy			
Biegunka	10	–	–
Wymioty	2	–	–
Bóle brzucha	2	–	–
Zapalenie jelit	1	1	–
Układ moczowy			
Ostra niewydolność nerek	1	–	1
Nietrzymanie moczu	1	1	–
Zakażenia dróg moczowych	1	–	–
Układ sercowo-naczyniowy			
Zawał serca	1	–	1
Niestabilna choroba wieńcowa	1	1	–
Inne			
Parestezje	2	1	–
Odwodnienie	1	–	–
Wtórna neutropenia	1	–	–

*W trakcie leczenia kabazytaksem stwierdzono 44 działania niepożądane

Na podstawie przeprowadzonej analizy wykazano, że u znaczącej większości chorych kabazytaksel był dawko- wany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (w skojarzeniu z prednizonem), a u ponad połowy pa- cjentów liczba cykli kabazytakselu była zgodna z planem. Redukcja dawki lub opóźnienia w podaniu kolejnego zaplanowanego cyklu chemioterapii były powodowane zarówno działaniami niepożądanymi, jak i problemami z dostępnością leku. U większości chorych nie podjęto działań profilaktycznych w odniesieniu do pierwotnej gorączki neutropenicznej. W okresie objętym oceną retrospektywną u większości chorych doszło do progresji choroby nowotworowej. Wartości mediany OS oraz mediany PFS w ocenianej populacji były zbliżone do war- tości znanych z wyników badania rejestracyjnego [12].

Zastosowanie kabazytakselu wiązało się z występo- waniem działań niepożądanych we wszystkich stopniach natężenia; niemniej ich częstość była porównywalna, a częstość poważnych działań niepożądanych względnie niższa w porównaniu z wartościami tych parametrów odnotowanymi w opublikowanych wynikach badania rejestracyjnego.

Kabazytaksel, podobnie jak docetaksel, jest jednym z dwóch leków cytotoksycznych, które znacząco po- prawiają rokowanie chorych z CRPC. Lek ten, łącznie z dwoma lekami hormonalnymi (octanem abirateronu i enzalutamidem), stanowi opcję leczenia systemowe- go dla chorych z mCRPC po niepowodzeniu leczenia docetaksem. To wyjątkowo skuteczny lek u chorych z progresją w trakcie trwania lub po zakończeniu leczenia docetaksem [12, 13], zachowujący swoją aktywność także u chorych, u których progresja nastę- puje po zastosowaniu nowych leków ukierunkowanych na szlaki sygnałowe zależne od aktywności receptora androgenowego (*AR-targeted agents*) [9]. W przeci- wieństwie do kabazytakselu zarówno octan abirateronu, jak i enzalutamid mogą być stosowane zgodnie z ich zarejestrowanymi wskazaniami u chorych z mCRPC, którzy nadal nie wymagają stosowania docetakselu. Zatem nie należy nie doceniać roli kabazytakselu jako leku o udokumentowanej skuteczności u chorych po niepowodzeniu leczenia chemioterapią z docetakse- lem oraz po niepowodzeniu mimo zastosowania leków hormonalnych nowej generacji. Bardzo ważne dane

zaprezentowano na Kongresie Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) w roku 2016. Wyniki prospektywnego badania III fazy porównującego dwie dawki kabazytakselu (25 mg/m² oraz 20 mg/m²) w leczeniu chorych z mCRPC po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia docetakselem wykazały ich porównywalną skuteczność, z wyraźnym zmniejszeniem częstości obserwowanych działań niepożądanych prowadzonego leczenia w grupie osób otrzymujących niższą dawkę cytostatyku. Ponadto, biorąc pod uwagę korzystny wpływ kabazytakselu na jakość życia chorych z mCRPC, który wykazano między innymi w przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii badaniu rozszerzonego dostępu do leku [14], lek ten z pewnością można uważać za wartościową opcję terapeutyczną możliwą do zastosowania w codziennej praktyce klinicznej. Na jednej z konferencji ESMO (*European Society of Medical Oncology*) zaprezentowano wyniki prospektywnego badania klinicznego z losowym doborem próby i zastosowaniem kabazytakselu, które wykazało znacząco wyższą aktywność cytostatyku w porównaniu z abirateronem i enzalutamidem u chorych z mCRPC oraz czynnikami wysokiego ryzyka [przerzuty do wątroby, czas do pojawienia się oporności na kastrację krótszy niż rok prowadzonej deprywacji androgenowej, wysoka aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) — Kim Chi ESMO 2018 [15].

Wniosek

Leczenie z zastosowaniem kabazytakselu chorych z rozsiałym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia docetakselem jest istotną opcją terapeutyczną, która charakteryzuje się akceptowalną toksycznością i oferuje możliwość uzyskania klinicznej stabilizacji procesu nowotworowego oraz wydłużenia czasu przeżycia chorych.

Podziękowanie

Autorzy dziękują wszystkim pacjentom, którzy wzięli udział w tym badaniu.

Konflikt interesów

Wszyscy autorzy otrzymali honoraria od Sanofi związane z prowadzeniem badań.

PJW — doradca naukowy, prezydent, mówca (Astellas, Janssen); dotacje na podróż (Janssen).

JŻ — doradca naukowy, prezydent, mówca (Janssen); dotacje na podróż (Janssen).

Etyka

Praca opisana w tym artykule została przeprowadzona zgodnie z Kodeksem Etyki Światowego Stowarzyszenia Medycznego (Deklaracja z Helsinek) do eksperymentów z udziałem ludzi; Dyrektywa UE 2010/63/UE do doświadczeń na zwierzętach; jednolite wymagania dotyczące rękopisów przesłane do czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol.* 2007; 18(3): 581–592, doi: [10.1093/annonc/mdl498](https://doi.org/10.1093/annonc/mdl498), indexed in Pubmed: [17287242](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17287242/).
2. de Wit R. Chemotherapy in hormone-refractory prostate cancer. *BJU Int.* 2008; 101 Suppl 2: 11–15, doi: [10.1111/j.1464-410X.2007.07485.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.07485.x), indexed in Pubmed: [18307687](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18307687/).
3. Pond GR, Sonpavde G, de Wit R, et al. TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351(15): 1502–1512, doi: [10.1056/NEJMoa040720](https://doi.org/10.1056/NEJMoa040720), indexed in Pubmed: [15470213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15470213/).
4. 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; 351(15): 1513–1520, doi: [10.1056/NEJMoa041318](https://doi.org/10.1056/NEJMoa041318), indexed in Pubmed: [15470214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15470214/).
5. Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol.* 2008; 26(2): 242–245, doi: [10.1200/JCO.2007.12.4008](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.4008), indexed in Pubmed: [18182665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18182665/).
6. Vrignaud P, Sémiand D, Lejeune P et al. Preclinical antitumor activity of cabazitaxel, a semisynthetic taxane active in taxane-resistant tumors. *Clin Cancer Res.* 2013; 19(11): 2973–2983, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-12-3146](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-3146), indexed in Pubmed: [23589177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23589177/).
7. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010; 376(9747): 1147–1154, doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)61389-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61389-X), indexed in Pubmed: [20888992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20888992/).
8. Bahl A, Oudard S, Tombal B, et al. TROPIC Investigators. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. *Ann Oncol.* 2013; 24(9): 2402–2408, doi: [10.1093/annonc/mdt194](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt194), indexed in Pubmed: [23723295](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23723295/).
9. Soest RV, Nieuweboer A, Morrée Ede, et al. 2564 The influence of prior novel androgen receptor targeted therapy on the efficacy of cabazitaxel in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *European Journal of Cancer.* 2015; 51: S499, doi: [10.1016/s0959-8049\(16\)31383-1](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(16)31383-1).
10. ICH Harmonized Tripartite Guideline E2D: Post Approval Safety Data Management: Note for Guidance on Definitions and Standards for Expedited Reporting, 12 November 2003 (CPMP/ICH/3945/03)".
11. International Society for Pharmacoepidemiology, April 2007, 'Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices'.
12. Good Epidemiological Practice (GEP) proper conduct in epidemiology research – IEA European Federation (April 2007).
13. de Bono JS, Sartor O, Geffriaud-Ricouard C, Joulain F, Anders Widmark A. Cabazitaxel shows a consistently greater survival benefit compared to mitoxantrone in patients with mCRPC. *NOWOTWORY Journal of Oncology.* 2014; 64(1): 1–6.
14. de Bono JS, Hardy-Bessard AC, Kim CS, et al. Phase III non-inferiority study of cabazitaxel (C) 20 mg/m² (C20) versus 25 mg/m² (C25) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel (D). *J Clin Oncol.* 2016; 34(15_suppl): 5008, doi: [10.1200/jco.2016.34.15_suppl.5008](https://doi.org/10.1200/jco.2016.34.15_suppl.5008).
15. Bahl A, Masson S, Malik Z, et al. Final quality of life and safety data for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with cabazitaxel in the UK Early Access Programme (EAP) (NCT01254279). *BJU Int.* 2015; 116(6): 880–887, doi: [10.1111/bju.13069](https://doi.org/10.1111/bju.13069), indexed in Pubmed: [25639506](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25639506/).