

Chemoterapia hormonálne refraktérneho karcinómu prostaty

MUDr. Marta Škultétyová¹, MUDr. Andrea Mocná²

¹ Interná-onkologická klinika Onkologický ústav sv. Alžbety, s.r.o., Bratislava

² Klinika detskej hemato-onkológie DFNSP, Bratislava

Na Slovensku sa ročne diagnostikuje približne 1220 (v roku 2004) nových prípadov karcinómu prostaty a na toto ochorenie zomiera 500 – 550 postihnutých mužov. V európskom meradle sa Slovensko zaraďuje ku krajinám so strednými hodnotami incidencie a mortality. Chemoterapia zohráva úlohu iba v vysoko agresívnych nádoroch prostaty. Používa sa v liečbe diseminovaného hormonálne refraktérneho karcinómu prostaty. Odpoveď je často limitovaná a väčšinou prináša len zlepšenie subjektívnych ťažkostí. Až štúdie TAX 327 a SWOG 99-16 dokázali, že kombinovaná chemoterapia na báze docetaxelu môže viesť k predĺženiu prežívania.

Kľúčové slová: hormonálne refraktérny karcinóm prostaty, chemoterapia, PSA, biologická liečba.

Chemotherapy of hormone refractory prostate cancer

Prostate cancer is one of the most frequent malignancies in Slovakia with 1220 cases diagnosed in 2004 and approximately 500 – 550 men dying yearly. Among European countries Slovakia is country with mediate incidence and mortality. Chemotherapy plays role in aggressive prostate cancer. Hormone refractory prostate cancer is now regarded as a chemotherapy sensitive tumor. Response is limited. Chemotherapy improves quality of life. TAX 327 and SWOG 99-16 studies demonstrated that docetaxel-based combinations produced survival improvements.

Key words: chemotherapy of hormone refractory prostate cancer, chemotherapy, PSA, biological therapy.

Onkológia (Bratisl.), 2009; roč. 4 (5): 280–284

Úvod

Karcinóm prostaty (KP) je jedným z najčastejšie diagnostikovaných nádorových ochorení v mužskej populácii. Napriek pokrokom v diagnostike a liečbe sa však mortalita výraznejšie neznižila a incidencia KP má trvalý vzostup. Úplné vyliečenie je v súčasnosti možné len vo včasnom štádiu ochorenia pri lokalizovanom karcinóme prostaty. V čase diagnózy je len 55 % tumorov klinicky lokalizovaných na prostatickú žľazu a pri viac ako tretine už pozorujeme mikroskopické extrakapsulárne rozšírenie maligného procesu.

Hormonálne refraktérny karcinóm prostaty

Bunky prostaty fyziologicky závisia od androgénov, ktoré stimulujú ich rast, funkciu a proliferáciu. Ak prostatická bunka nemá dostatok androgénov, dochádza k apoptóze (programovanej smrti). Kľúčovú úlohu vo vývoji hormonálne refraktérneho karcinómu prostaty (HRKP) zohrávajú androgénne receptory (AR), ktoré sú exprimované na mnohých nádorových bunkách prostaty, napriek nízkej hodnote androgénov.

Aj keď približne 95 % pacientov má klinickú odpoveď na androgénovú depriváciu tumoru (ADT), u mnohých pacientov s diseminovaným ochorením sa v priebehu liečby vyvinie

rezistencia na hormonálnu liečbu (obrázok 1). Funkcia androgénnych receptorov môže byť ovplyvnená amplifikáciou, mutáciou, dereguláciou rastových faktorov, cytokínov, *insulin like growth factor* IGFI, IL-6 a zmenami koaktivátorov pri absencii androgénov (5). Inou cestou vývoja HRKP je obchádzka receptorov.

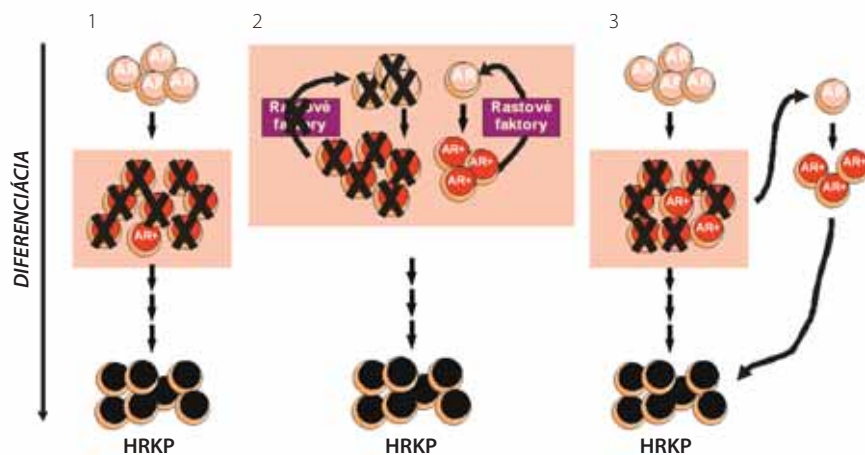
Vznik a rozvoj HRKP je spojený s neuroendokrinnou diferenciáciou buniek karcinómu prostaty. Neuroendokrinné bunky sú prítomné u 40 – 100 % pacientov s HRKP. Proliferujú pomaly, čo im umožňuje prežívať napriek liečbe. Secernujú neuropeptidy (serotonín, bombesin),

ktoré urýchľujú proliferáciu okolitých nádorových buniek a progresiu nádoru (12).

HRKP je podľa odporúčaných postupov EAU definovaný ako karcinóm prostaty, ktorý progreduje nezávisle na kastročnej hladine testosterónu (menej ako 20 ng/dl) pri adekvátnej androgénovej supresii, s kontinuálnym zvyšovaním prostatického špecifického antigénu (PSA) aspoň dvoma po sebe nasledujúcimi vzostupmi PSA (vyšetrených v dvojtýždňových intervaloch) (6).

Termín hormonálne refraktérny KP sa často nesprávne zamieňa s termínom androgén

Obrázok 1. Možné cesty rozvoja HRKP.



independentný KP. Za vznik androgén independentného KP zodpovedá subpopulácia nádorových buniek nezávislých na androgénoch, ktoré sa postupne objavujú pod vplyvom selekčného tlaku. Tieto nádory reagujú na sekundárnu hormonovú manipuláciu. Kľúčovú úlohu vo vývoji androgén independentných nádorov hrajú aj AR.

Hormonálne refraktérny KP je tumor, ktorý je rezistentný na všetky hormonálne postupy a je spájaný s nepriaznivou prognózou. Medián prežívania sa pohybuje od 9 – 12 mesiacov. Najčastejším miestom metastatického postihnutia pri HRKP sú kosti.

Liečba hormonálne refraktérneho karcinómu prostaty

Chemoterapia zohráva úlohu iba pri disseminovanom HRKP. Odpoveď na liečbu je často obmedzená a prináša len zlepšenie subjektívnych ťažkostí (2).

Neexistujú randomizované štúdie o optimálnom čase začatia chemoterapie. Štúdia TAX 327 odporúča začať chemoterapiu pri výraznej progresii ochorenia, buď v PSA aktivite, alebo v progresii pri zobrazovacích vyšetreniach u pacientov s minimálnou klinickou symptomatológiou. Optimálne trvanie chemoterapie tiež nie je zatiaľ jednoznačné. Štúdie SWOG odporúčajú 12 cyklov chemoterapie, TAX 327 10 cyklov.

Štúdie zaoberajúce sa karcinómom prostaty ukázali, že prednizón, ktorý patrí do glukokortikoidovej triedy kortikosteroidov a docetaxel – antimikrotubulové cytostatikum, predlžujú prežitie a zlepšujú klinickú odpoveď z hľadiska vplyvu na bolesť, hodnotu PSA a kvalitu života.

V roku 2004 došlo v štandardnej liečbe v prvej línii chemoterapie k zmene, kombinácia mitoxantron plus prednizón sa zmenila na docetaxel plus prednizón na základe výsledkov medzinárodných štúdií (TAX 327, SWOG 99-16) (tabuľka 1) (8). Benefit v prežívaní pacientov liečených chemoterapiou na báze docetaxelu je závislý od veku, prítomnosti alebo neprítomnosti bolesti, hodnoty PSA a PS v čase začatia liečby. Docetaxel indukuje apoptózu inhibíciou Bcl-2, inaktivácia Bcl-2 prebieha cez fosforyláciu. Dokázalo sa, že docetaxel *in vitro* 100x viac inaktivuje Bcl-2 fosforyláciu ako paclitaxel. Pacienti s HRKP exprimujú Bcl-2 približne v 65 % (obrázok 2).

Terapeutické alternatívy po zlyhaní chemoterapie na báze docetaxelu

Podľa NCCN je docetaxel rezervovaný ako záchranná „salvage“ liečba pre pacientov

s metastázujúcim HRKP. Medián prežívania je približne 14 mesiacov.

TAX 327 a SWOG 99-16 postavili docetaxelové rameno ako štandard pre týchto pacientov. Kombinácia docetaxelu v 3-týždňovom intervale s prednizónom denne má prednosť pred inými schémami, ako sú: týždenný docetaxel plus prednizón, mitoxantron plus prednizón, docetaxel plus estramustin; všetky v trojtýždňovom intervale podávania. Ďalšou možnosťou ako zlepšiť prežitie je prídanie nových liekov do kombinácie s docetaxelom. V klinických štúdiách

sú to napríklad calcitriol, inhibítory angioneogenézy, platínové deriváty, epotilóny (tabuľka 2).

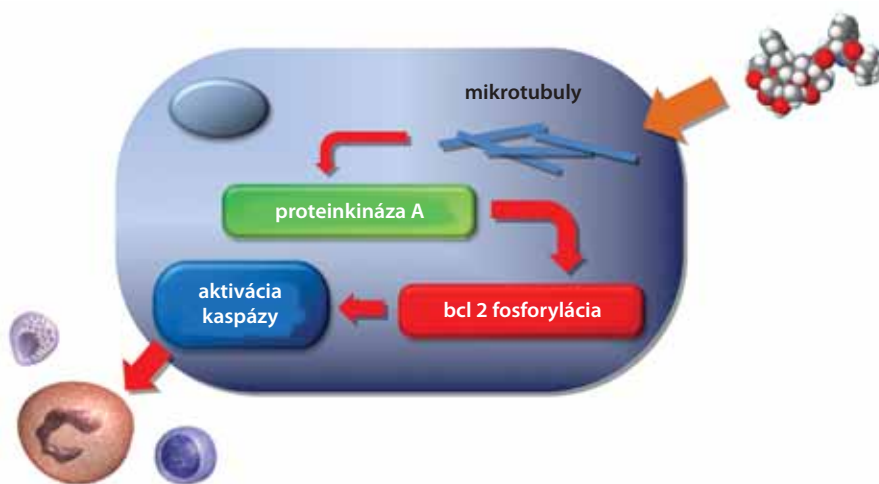
Satraplatina

Satraplatina je tretogeneračný platínový derivát, štruktúrou podobný cisplatine, biologicky dostupný po perorálnom podaní (12). SPARC štúdia, štúdia fázy III, sa zaoberala satraplatinou po zlyhaní taxánov ako liečbou 2. línie v roku 2007. V štúdiu sa porovnávala satraplatina + prednizón v porovnaní so samotným prednizónom; celkovo bolo do štúdie zahrnutých 950 pacientov. Objektívna

Tabuľka 1. Štúdie liečby pri HRKP.

Štúdia	Počet pacientov	Liečba	Medián prežívania
SWOG 99-16 10/1999-1/2003	770	Docetaxel + Estramustin	17,5 mes.
		Mitoxantrón + Prednizón	15,6 mes.
Hudes, 1999	161	Estramustin + Vinblastin	11,9 mes.
		Vinblastin	9,2 mes.
Abratt, 2004	242	Vinorelbin + Hydrokortizón	24 mes.
		Hydrokortizón	24,6 mes.
TAX 327 3/2000-6/2002	1006	Docetaxel 3 t. + Prednizón	18,9 mes.
		Docetaxel 1 t. + Prednizón	17,4 mes.
		Mitoxantrón + Prednizón	16,5 mes.
Small et al	350	Suramin + Hydrokortizón	10,2 mes.
		Placebo + Hydrokortizón	9,9 mes.
SPARC Sternberg AS- CO 2007	950	Satraplatina + Prednizón	11,1 t. čas do progresie
		Placebo + Prednizón	9,7 t. čas do progresie

Obrázok 2. Pôsobenie docetaxelu na nádorovú bunku.



Tabuľka 2. Druhá línia paliatívnej liečby pri HRKP.

Štúdia	Počet pacientov	Chemoterapeutické látky
CALGB 90401 4/2005-12/2007	1020	Avastin + Docetaxel + Prednizón
ASCENT 2	900	Calcitriol + Docetaxel + Prednizón
VITAL 1	600	GVAX
VITAL 2	600	GVAX + Docetaxel
SWOG 0421	930	Atrasentan + Docetaxel + Prednizón
ASCO, 2009	43	Docetaxel + Glivec

odpoveď hodnotená ako regresia tumoru sa znamenala v 7 % verus 1 %. Zmiernenie bolesti – 24 % verus 14 % (9).

Tubulárne polymerizujúce látky – epitolóny.

Tieto látky boli testované v liečbe pacientov s metastatickým HRKP. Pôsobia prostredníctvom stabilizácie bunkových mikrotubulov indukujúcich zastavenie delenia bunky vo fáze mitózy podobnou cestou ako taxány. Ukazujú sa efektívne i u taxán-rezistentných nádorových buniek.

Štúdia fázy II ixabepilonu (SWOG) dosiahla medián času do progresie 6 mesiacov a 39 % pacientov dosiahlo štatistický významný pokles PSA. V kombinácii ixabepilon + estramustin pacienti dosiahli vyššiu radiologickú odpoveď oproti monoterapii ixabepilonom (48 % pacientov verus 32 % pacientov) (3).

Antagonisty receptoru pre endotelín 1-atrasentan

Endotelín 1 podporuje rast a progresiu tumoru a má vplyv na vznik kostných metastáz.

Metaanalýza štúdií s atrasentanom poukazuje na signifikantne dlhší čas do progresie. Je účinný i v kombinácii s inými chemoterapeutickými látkami, napríklad s docetaxelom.

Inhibitory angiogenézy

Bevacizumab bol testovaný pri HRKP v kombinácii s docetaxelom a estramustinom. Výsledky CALGB 90006 štúdie poukazujú na veľmi vysokú PSA odpoveď, keď 81 % pacientov dosiahlo PSA odpoveď po kombinovanej liečbe v porovnaní so 68 % pri samotnom docetaxele alebo estramustine.

Talidomid je antiangiogénna a imunostimulačná látka. Kombinácia talidomidu s docetaxelom mala 53 % PSA odpoveď a čas do progresie 5,9 mesiacov.

Gefitinib je perorálny tyrozínkinázový inhibítor, s priemernou účinnosťou v liečbe HRKP.

Aktívny metabolit vitamínu D (1,25-dihydroxycholecalciferol) kalcitriol vykazuje antitumorovú aktivitu u karcinómu prostaty. Inhibuje proliferáciu a zastavuje bunkový cyklus indukciou apoptózy a redukciami angiogenézy. V klinickej štúdiu fázy II, ASCENT, sa podávali vysoké dávky calcitriolu v kombinácii s docetaxelom a dosiahlo sa 63 % PSA odpovedí v porovnaní s 52 % pri podávaní placebo (1).

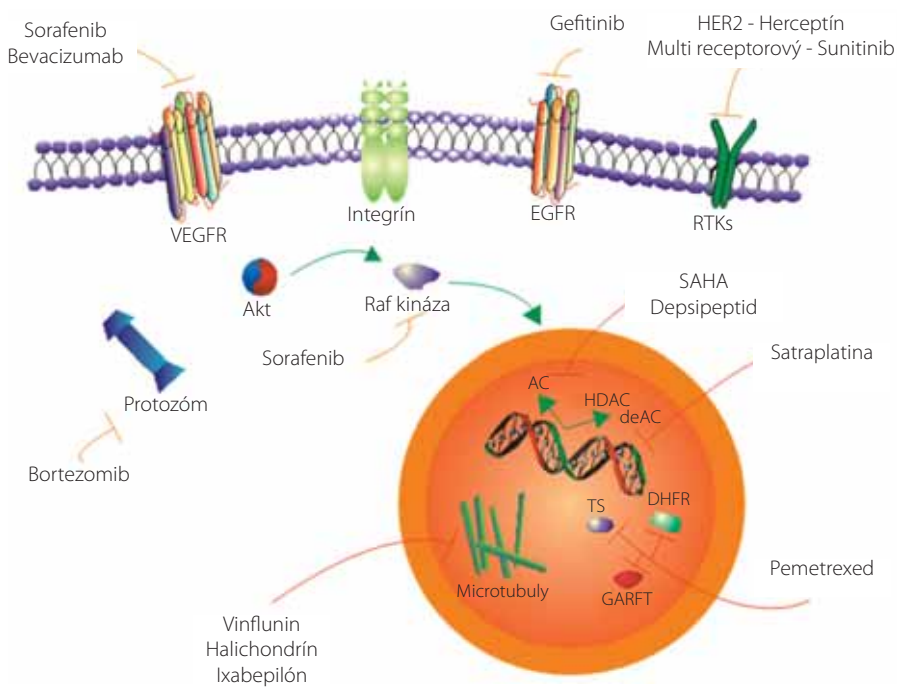
Imunoterapia

Imunoterapia predstavuje ďalšiu novú terapeutickú možnosť. Hlavnou charakteristikou väčšiny tumorov je ich schopnosť uniknúť imunologickému dozoru (obrázok 4). Hlavné imunoterapeutické modality zahŕňajú indukciu imunitného systému – vakcínami a blokadou imunosupresívnych signálov cez inhibitory. Karcinóm prostaty exprimuje diferenciačné asociované antigény. Niekoľko vakcín je vyvinutých proti PSA, zahŕňa prostatickú kyslú fosfatázu (PAP) a prostatický špecifický membránový antigén. Sipuleucel T je autolónna dendritická bunka, ktorá tvorí základ vakcíny priamo proti PAP. Fáza III štúdie IMPACT (imunoterapia metastatického karcinómu prostaty) zistila nevýznamné zlepšenie času do progresie v porovnaní s placebom. Medián celkového prežívania bol 25,9 mesiacov vs 21,4 mesiacov (10). Prost Vac je rekombinantná vakcína modifikovaného vírusu, ktorý exprimuje PSA. Skorá fáza štúdie i uverejňuje, že dávka je limitovaná pre protilátkami sprostredkovanú odpoveď spustenú proti vektorovej časti vakcíny (4).

Faktory ovplyvňujúce výber liečby

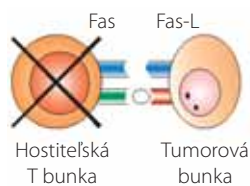
Musíme zvažovať niekoľko faktorov, kým sa rozhodneme pre liečbu. Zmeny PSA sú najčastejšie používaným markerom u pacientov s HRKP.

Obrázok 3. Chemoterapia a biologická liečba.

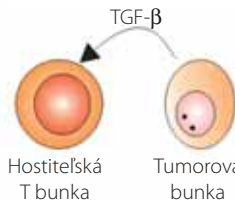


Obrázok 4. Mechanizmy možného úniku tumorových buniek imunitnému systému.

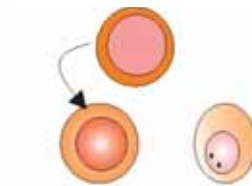
A. Priama delácia (smrť ligandol)



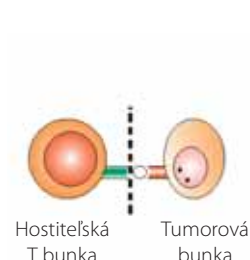
B. Priama tolerizácia tumorových buniek



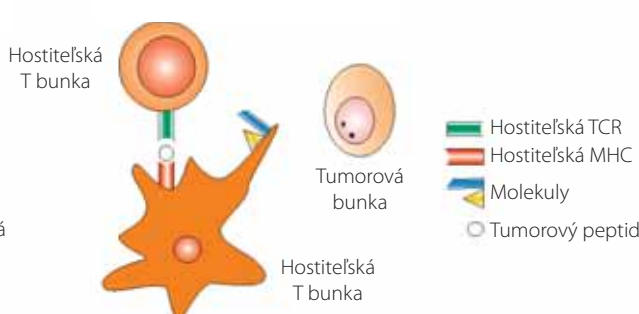
C. Supresia regulačnými T bunkami



D. Ignorancia



E. Tolerancia cez prekríženie



Smith a kol. posudzovali hodnoty PSA u 201 pacientov s HRKP. V tejto štúdii bola PSA hodnota viac ako 10 ng/ml významný prediktor skráteného času do vzniku kostných metastáz.

Bolesť je významne spojená s morbiditou u pacientov s metastatickým HRKP a patrí tiež k prognostickým faktorom prežívania. Štúdie SWOG 99-16 a TAX 327 predpokladajú, že docetaxel je rovnako efektívny ako mitoxantron v paliatívnej liečbe bolesti, ale docetaxel zlepšuje prežívanie.

Na celkové prežívanie má v neposlednom rade vplyv komorbidita. Najčastejšie ide o kardiovaskulárne ochorenia a chronické obštrukčné ochorenia pľúc. V štúdii 1337 pacientov s karcinómom prostaty mladších ako 75 rokov bola prítomnosť komorbidity významným prognostickým faktorom. Pacienti s HRKP, ktorí dostávajú hormonálnu liečbu, majú zvýšené riziko rozvinutia metabolického syndrómu (7).

Záver

Hormonálne refraktérny KP je závažným a ťažko liečiteľným ochorením. Objektívna odpoveď na liečbu hodnotená zmenšením tumoru je v týchto prípadoch veľmi ťažko dosiahnuteľná. Iba 20 – 30 % pacientov má merateľné ochorenie. Karcinóm prostaty patrí k nádorom,

kde je chemoterapia málo účinná. Stále prebiehajú klinické štúdie, ktorých cieľom je nájsť čo najúčinnšie kombinácie, ale bohužiaľ nemajú významný vplyv na celkové prežívanie. Vinorelbín a estramustín predlžujú OS, ale pri malom počte pacientov. Docetaxel v kombinácii s karboplatinou tiež aktívne ovplyvňuje PSA odpoveď. Chemoterapia na báze docetaxelu je v súčasnosti štandardnou liečbou HRCP. Napriek tomu väčšina pacientov progreduje, preto je nevyhnutné stále hľadať nové možnosti. Rozvoj molekulej „targetovej“ terapie vzbudzuje nádeje do budúcnosti.

Literatúra

1. Beer TM, Ryan CW, Venner PM, Petrylak DP et al. Double blinded randomized study of high dose calcitriol plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel in androgen independent prostate cancer. *J Clin Oncology* 2007; 25: 669–674.
2. Calabro F, Sternberg CN. Current indications for chemotherapy in prostate cancer patients. *Eur Urol*. 2007; 51: 17–26
3. Galsky MD, Small EJ, Oh WK, Chen I, Smith DC et al. Multi-institutional randomized phase II trial of the epothilone B analog ixabepilone with or without estramustine in patients with progressive castrate metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1439–1446.
4. Gulley J, Chen AP, Dahut W et al. Phase I study of a vaccine using recombinant virus expressing PSA in patients with metastatic androgen-independent prostate cancer. *Prostate* 2002; 53: 109–117.

5. Hai-Lei Mao, Zhi-Qi Zhu, Charlie Deguie Chen. The androgen receptor in hormone-refractory prostate cancer. *Asian Journal of Andrology* 2009; 11: 69–73.

6. Horňák M. Karcinóm prostaty- zásady hormonálnej liečby. *Onkológia* 2006: 188-192

7. Leahy Y. Risk of metabolic syndrome, cardiovascular disease, and diabetes in androgen deprivation therapy. *Clin J Oncology Nurs*. 2008;12: 771–776.

8. Michael A, Syrigos K, Pandha H. Prostate cancer chemotherapy in the era of targeted therapy. *Prostate Cancer and Prostatic Disease* 2009; 1: 13–15.

9. Petrylak DP, Sartor O, Witjes F, Ferrero J et al. a phase III randomized, double-blind trial of satraplatin and prednisone vs placebo and prednisone for patients with hormone refractory prostate cancer. *Prostate Cancer Symp*. 2007, Abstract 145.

10. Small EJ, Fratesi P, Reese DM et al. Immunotherapy of hormone refractory prostate cancer with antigen loaded dendritic cells. *J Clin Oncology* 2000; 18: 3894–3903.

11. 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(15): 1502–1512.

12. Wosikowski K, Lamphere L, Unteregger G, Jung V, Kaplan F et al. Preclinical antitumor activity of the oral platinum analog satraplatin. *Cancer Chemot Pharmacology* 2007; 60: 586–600.

MUDr. Marta Škultétyová

Interná-onkologická klinika OÚSA
Heydukova 10, 812 50 Bratislava
mskultet@ousa.sk

Tlačová správa

II. Fórum onkologických pacientov

29. – 30. októbra 2009 zorganizovala Liga proti rakovine II. Fórum onkologických pacientov v City Hotel Bratislava. Zúčastnili sa ho onkologickí pacienti zo všetkých regiónov Slovenska, odborníci – z onkológie, psychológie, či sociálneho poradenstva, ako aj zástupcovia rôznych inštitúcií.

Podujatie sa uskutočnilo pod záštitou Európskej asociácie Líg proti rakovine (ECL), Slovenskej lekárskej spoločnosti, Slovenskej onkologickej spoločnosti a v spolupráci s kanceláriou WHO v Bratislave. Cieľom II. ročníka tohto projektu bolo nadviazať na úspešný I. ročník (konal sa v roku 2006) a opäť vytvoriť priestor na osobný dialóg medzi onkologickými pacientmi, lekármi a zástupcami zdravotníckych či iných inštitúcií.

Pacienti prostredníctvom programu získali priamo od odborníkov informácie o najnovších trendoch v starostlivosti o pacienta v oblastiach geriatrickej onkológie, klinického skúšania, alternatívnej a komplementárnej medicíny, pohybovej aktivity a únavy, psychosociálnej pomoci, ale aj o *Linke pomoci* – informačnej a poradenskej službe LPR, o hepatitíde či význame očkovania proti HPV.

Jednotlivé témy prednášok i diskusie objasňovali prístupy v lekárskej starostlivosti s ohľadom na vek pacientov a tým aj odlišnosti aplikovaných liečebných protokolov. Za veľmi potrebné sa považovalo osvetlenie rôznych alternatívnych a komplementárnych spôsobov liečby v onkológii, aby nedochádzalo k zneužívaniu neinformovaného

pacienta. V rámci integratívnej onkológie boli predstavené nové metódy i techniky zlepšujúce pohybovú aktivitu a následne odbúravanie znepríjemňujúcich stavov, ako je depresia, nespavosť, nezájum o život, nechutenstvo. Zvláštna pozornosť sa venovala stále diskutovanému problému komunikácie s lekárom a nedostatku informácií.

Výsledkom II. Fóra onkologických pacientov bolo vypracovanie rezolúcie, ktorá bola plénom schválená. Jej hlavnou myšlienkou je na Slovensku vytvoriť integrovaný *Národný onkologický plán*, aby sa podľa požiadaviek Komisie EÚ a WHO upriamila pozornosť vlád členských štátov EÚ na potrebu zlepšenia súčasnej situácie smerom k informovanosti, prevencii, liečbe, rehabilitácii a výskumu. Rezolúcia bude zaslaná LPR na kompetentné inštitúcie (Úrad vlády SR, MZ SR, MPSVaR, Slovenskú onkologickú spoločnosť, Slovenskú lekársku spoločnosť, a pod.) a jej znenie sa nachádza aj na www.lpr.sk.

Celkovo sa II. Fóra onkologických pacientov sa zúčastnilo 212 pacientov z celého Slovenska. Náklady na ubytovanie a stravovanie hradila v plnom rozsahu LPR z darov fyzických a právnických osôb a z asignácie 2 % dane z príjmu.

Ing. Mgr. Martina Myjavcová
Liga proti rakovine
myjavcova@lpr.sk

