

## ZPRÁVA Z KONGRESU ASCO REPORT FROM THE 2004 ASCO MEETING

MACKOVÁ D., PETRÁKOVÁ K., KOCÁKOVÁ I., KOCÁK I.

KLINIKA KOMPLEXNÍ ONKOLOGICKÉ PÉČE  
MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

Na 40. ASCO konferenci v New Orleans, konané od 5. do 8. června 2004 bylo demonstrováno více než 3 700 sdělení týkající se pokroků v léčbě nádorových onemocnění. Z množství sdělení vybíráme pouze nejvýznamnější informace, které by mohly ovlivnit zaužívané terapeutické postupy, či se dotýkají některých kontroverzních témat.

Letošní prezentace týkající se problematiky karcinomu prsu se zabývaly zvláště neoadjuvantní chemoterapeutickou či hormonální léčbou.

V rámci orální prezentace vystoupil prof. Buzdar z M.D. Anderson Hospital s neoadjuvantním podáním paclitaxelu, doxorubicinu a trastuzumabu u pacientek s karcinomem prsu. Cílem studie bylo dokázat o 20% vyšší pCR a bylo dokonce prokázáno daleko větší procento.

Pacientky s potenciálně operabilním Ca prsu /Her 2 neu +++ či FISH + byly randomizovány do dvou ramen:

1. skupina: 4x paclitaxel 175 mg i.v. na m<sup>2</sup> následováno 4x FEC

2. skupina: 4x paclitaxel 175 mg i.v. na m<sup>2</sup>, následováno 4x FEC + simultánně weekly podání Herceptinu 2 mg/kg váhy po iniciační dávce 4 mg/kg váhy. Celkově 24 týdnů.

Poté se pacientky podrobily chirurgickému výkonu. Původně se plánovalo zavítat do studie 164 pacientek. Při počtu pacientek 34 došlo ke kontrole Data Monitoring Committee a studie byla zastavena pro naprosto lepší výsledky v rameni s Herceptinem.

V rameni pouze s chemoterapií byla pCR 25% a v rameni se simultánně podávaným Herceptinem byla pCR 67%.

Komplikace nebyly závažné, febrilní neutropenie byla u 9 pacientek u samotné chemoterapie a v kombinaci s trastuzumabem pouze 11x.

Tento výsledek komentoval prof. Buzdar jako svůj dosavadní nejlepší výsledek a velké překvapení v jeho lékařské praxi. Všechny výsledky nebyly tak přesvědčivé jako předcházející. Prof. Evans a kolektiv (U.K.) prezentoval III. fázi randomizované studie porovnávající neoadjuvantní podání doxorubicinu + docetaxelu s konvenčním podáním AC u pacientek s rozsáhlým lokálním karcinomem prsu.

Do studie bylo zařazeno 363 pacientek s lokálně pokročilým karcinomem prsu a byly randomizovány do dvou ramen:

1. skupina: 6x AD: doxorubicin 50 mg i.v. na m<sup>2</sup> + docetaxel 75 mg i.v. na m<sup>2</sup>

2. skupina: 6x AC: doxorubicin 60 mg i.v. na m<sup>2</sup> + CFA 600 mg i.v. na m<sup>2</sup>

Do studie bylo randomizováno 8% pacientek s lokálně pokročilým karcinomem prsu, 15% pacientek s inflamatorním a 77% pacientek s potenciálně operabilním karcinomem prsu bez evidentních vzdálených metastáz.

Sledoval se ORR, který byl pro první rameno 61% a pro druhé 71%. Shodně po 4% v obou ramenech byla zjištěna progresivní onemocnění během neoadjuvantní chemoterapie.

Po chirurgickém výkonu byly uzlinové metastazy nalezeny v rameni AC u 61% pacientek a v rameni AD u 66% pacientek. Při follow up 32 měsíců nebyl zjištěn žádný rozdíl u obou ramenech v počtu relapsů či u OS.

Obě ramena byla dobře tolerována, nebyla nalezena signifikantní výhoda v podání neoadjuvantní chemoterapie s docetaxelem.

LeeHg a kolektiv korejských autorů zaujali neoadjuvantní chemoterapií v rámci III. fáze randomizované studie. Pacientky s diagnostikovaným a biopticky potvrzeným karcinomem prsu II./III. klinického stadia s klinicky evidentním postižením axilárních uzlin byly zařazeny do dvou ramen neoadjuvantní studie:

1. rameno: (TX) docetaxel 75 mg i.v. na m<sup>2</sup> den 1 + capecitabin 1000 mg /m<sup>2</sup> 2x denně den 1-4

2. rameno: (AC) doxorubicin 60 mg i.v./m<sup>2</sup> den 1 + cyclophosphamid 600 mg/m<sup>2</sup> i.v. den 1

Po 4 cyklech byly pacientky operovány a byla nasazena chemoterapie zkříženě.

Cílem bylo opět sledování pCR lokálně a v axile. U lokálního nádoru v prsu bylo sledováno 6% pCR v rameni AC a 23% v rameni TX. V případě uzlinových metastáz bylo 28% pCR v rameni AC a 34% v rameni TX. Jednoznačně lepší výsledky byly u pacientek v rameni s docetaxelem. Toxicita byla v obou ramenech podobná, pouze v rameni s Xelodou se vyskytl hand-foot syndrom a nehtové změny.

Tato práce potvrdila pCR vyšší u docetaxelu než u klasické neoadjuvantní chemoterapie AC. V práci Evana a kol. toto nebylo potvrzeno, ale byly sledovány stejné parametry?

Prof. Semiglazov (St. Petersburg) ve svém sdělení se zabýval porovnáním neoadjuvantní hormono a chemoterapií u postmenopauzálních žen s pozitivními hormonálními receptory. Mezi březnem 1998 a březnem 2003 byla u pacientek T2, N1-2, T3, N0-1, T4 N0 M0 podána neoadjuvantní chemoterapie 4x doxorubicin/paclitaxel v dávce 60 mg doxorubicinu i.v./m<sup>2</sup> a paclitaxel 200 mg i.v./m<sup>2</sup> versus anastrozol 1 mg per os denně celkově 3 měsíce.

Pacientek s chemoterapií bylo do studie zavzato 62 a s hormonoterapií 32. Primárním cílem studie byla ORR a sekundárním konzervativní chirurgický výkon následovaný radioterapií.

Klinická OR v rameni s chemoterapií byla 75,8% oproti hormonoterapii 89,8%. Mammograficky potvrzená OR v rameni s chemoterapií 62,9% versus s hormonoterapií 69,4%.

Konzervativní výkon byl proveden ve 20,9% pacientek s neoadjuvantně podanou chemoterapií a u 37,2% pacientek s neoadjuvantním podáváním anastrozolu 3 měsíce.

V závěru bylo potvrzeno, že neoadjuvantně podávaná hormonoterapie u postmenopauzálních pacientek se SR pozitivitou je dobrá alternativa k neoadjuvantní chemoterapii.

Zajímavou oblastí je diagnostika karcinomu prsu. V rámci edukačních přednášek vystoupila prof. Liebermannová s porovnáním dvou diagnostických metod - mammografie a NMR. Všeobecně je známo, že mammografický screening snižuje mortalitu o 24%, ale často neodhaluje multicentrické leze nebo je obtížné diagnostikuje. Uvedla příklady na svém pracovišti. Po vyšetření MG metodou při odhalení karcinomu prsu byla ve 27% případech odhalena další nádorová leze v ipsilaterální mammě za pomoci NMR. Další skupinou byly pacientky, které po lumpectomii pro TU byly vyšetřeny ještě na NMR a byl zjištěn v 86% residuální karcinom prsu. Senzitivita NMR je 86% a specificita 69%. Toto velké procento residuálních lezí je značným impulsem k zařazení NMR k běžným diagnostickým metodám. Při NMR negativitě byl pouze ve 4% zjištěn biopticky karcinom prsu a v případě negativní MG až 24%.

Další citlivou diagnostickou metodou se jeví pozitronová emisní tomografie (PET).

Zajímavý byl poster prof. Hargona z L.A., který se zabýval výtěžností PET scanu po konzervativním chirurgickém výkonu na prsu. Při suspektním nálezu na PET scanu byla provedena bioptická vyšetření s výsledkem:

58 % negativních nálezů

42% pozitivních nálezů

Vyskytl se i falešně negativní PET scan

Senzitivita PETu je 92,3%

Specifita 94,4%

Stran dalších topik bylo zajímavé sdělení zabývající se nádory CNS. Medián přežívání pacientů s nově diagnostikovaným glioblastoma multiforme léčených chirurgicky, radioterapií a chemoterapií je přibližně 11 až 12 měsíců. Pět let přežívá pouze 3% pacientů. Účinnost chemoterapie je u této diagnózy malá. Přínosem v léčbě proto mohou být výsledky multicentrické studie III. fáze prezentované R. Stuppem (abstr. č.2), srovnávající konkomitantní léčbu temozolomidem s radioterapií proti radioterapii samotné u těchto pacientů. Do studie bylo zahrnuto celkem 537 pacientů s histologicky potvrzenou diagnózou (biopsie nebo debulking). Pacienti byli léčeni buď konkomitantně chemoterapií temozolomidem 75 mg/m<sup>2</sup> po dobu 42 dní konkomitantně s radioterapií (60 Gy v 30 frakcích) s následnou adjuvantní léčbou temozolomidem v dávce 150-200 mg /m<sup>2</sup> každých 28 dní celkem 6x nebo radioterapií samotnou. Medián sledování je 2 roky. Pacienti léčení konkomitantně léčbou měli signifikantně delší dobu do progresu (o 2,2 měsíce) a medián přežívání (o 2,5 měsíce). Na základě těchto výsledků se kombinovaná léčba v budoucnu stane standardní léčbou.

Zhoubný nádor hlavy a krku se prezentuje nejčastěji jako lokoregionální onemocnění, které vyžaduje multidisciplinární přístup vzhledem k léčebným postupům (operace, radioterapie, chemoterapie). Vzhledem k většímu počtu malých studií byly zajímavé aktualizované výsledky metaanalýzy skupiny MACH-NC (Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer, abstr. č. 5505). Bylo hodnoceno celkem 87 klinických studií III. fáze z let 1965-2000, celkem 16 tisíc pacientů. Lepší celkové přežívání měli pacienti léčení konkomitantní chemoradioterapií (HR 0,81, absolutní benefit 8% v 5 letech). Nebyl prokázán benefit polychemoterapeutických režimů (HR=0,77) použitých v konkomitaci proti monoterapii (HR=0,84). Lepší výsledky však dosahovaly režimy s použitím platiny (HR=0,75) proti režimům bez platiny (HR=0,86). Pacienti se zhoubným nádorem v oblasti hypofaryngu měli horší přežívání. Přínos chemoradioterapie potvrdila i prezentovaná studie III. fáze srovnávající léčbu inoperabilního nádoru orofaryngu konkomitantní chemoradioterapií versus radioterapie (abstr.č.5504). Za chemoterapií byl použit platinový režim (cisplatin 100 mg/ m<sup>2</sup>, fluorouracil 750mg/m<sup>2</sup>). Pacienti léčení konkomitantní léčbou měli lepší DFS (54% vs 37%). Rozdíl v celkovém přežívání v mediánu sledování 18 měsíců nebyl signifikantní. Slibnou léčbou u pacientů rezistentních na platinovou chemoterapii se jeví monoklonální protilátka proti EGFR (cetuximab). Do klinické studie fáze II (abstr.č.5502) bylo zařazeno celkem 103 pacientů. Léčebná odpověď byla u 16,5% pacientů, kontrola onemocnění celkem u 53,5% pacientů.

Indikace adjuvantní léčby u pacientů po resekci nemalobuněčného karcinomu plic je stále častěji diskutována. Zajímavé výsledky přinesla metaanalýza klinických studií III. fáze z japonských pracovišť (abstr.č.7002). Analýza zahrnuje všechny adjuvantní studie III. fáze, kde byli pacienti po resekci nemalobuněčného karcinomu plic léčení adjuvantní chemoterapií UFT (perorální fluoropyrimidin). Hodnoceno bylo celkem 2003 pacientů. Pacienti léčení adjuvantní chemoterapií měli signifikantně lepší celkové přežívání (HR =0,77, CI 95%). Podobné výsledky byly dosaženy ve studii JBR10, kde pacienti léčení adjuvantní chemoterapií vinorelbín/cisplatinou měli lepší 5-leté přežívání proti pacientům bez adjuvantní léčby (94 měsíců vs 73 měsíců).

Poslední dekáda zaznamenala v léčbě kolorektálního karcinomu významný pokrok zavedením nových cytostatik, kombinovaných režimů a cílené biologické léčby. Tyto změny se zákonitě odráží i v inkorporaci nových léčiv do adjuvantního podání.

Obecná shoda panuje v aplikaci pooperační chemoterapie u karcinomu kolon klinického stádia III. První dvě studie (NCCTG 784852 z roku 1978 a INT 0035 z r. 1985) srovnávaly režim 5-fluorouracil/levamizol versus observace a prokázaly benefit adjuvantní léčby ve smyslu delšího přežití bez příznaků nemoci (disease free survival, DFS) a lepšího celkové přežití (OS). O několik málo let později bylo prokázáno, že režim 5-fluorouracil/leukovorin (5-FU/FA) je lepší než kombinace 5-FU s levamizolem, že je srovnatelná účinnost při podávání nízké dávky leukovorinu versus vysoké, a že jsou srovnatelné výsledky při 6-ti měsíční versus 12-ti měsíční léčbě. Rovněž srovnatelné výsledky byly při týdenní aplikaci 5-FU (režim Roswell Park) versus měsíční schéma (Mayo režim). Vzhledem k tomu, že drtivá většina pacientů s karcinomem kolon je starší 70 let, bylo v roce 2001 na základě metaanalýzy klinických studií velkým přínosem konstatování, že tito pacienti profitují z adjuvantní léčby stejně jako nemocní ve věku 40-50 let. Tím se toto onemocnění odlišuje například od nádoru prsu.

GERCOR C96-1 studie srovnávala bolusový 5-FU/FA Mayo režim s infuzním režimem (de Gramont) u pacientů po resekci karcinomu kolon klinického stádia II/III. Cílem této studie bylo srovnání účinnosti a tolerability režimů. Bylo zařazeno přes 900 pacientů, při mediánu sledování 41 měsíců byla konstatována rekurence nemoci u 127 pacientů (de Gramont) vs 124 pacientů (Mayo režim) a 3-letý OS byl 86% vs. 88%. Stran účinnosti tedy nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl, stran toxicity však byla prokázána signifikantně nižší grade 3/4 toxicita pro infuzní režim (na pacienta: 11% vs. 26%, p < 0,001, na cyklus chemoterapie: 8% vs. 19%, p < 0,001). Lepší bezpečnostní profil infuzní varianty prokazují i předběžné výsledky studií PETACC-2 a finské studie LIPSYT.

*Co nového v adjuvantní léčbě karcinomu kolon bylo prezentováno na letošním ASCO kongresu?*

### **I. Xeloda v adjuvantní léčbě karcinomu tračníku – Studie X-ACT**

Této studii se účastnilo celkem 1987 pacientů z 164 center z celého světa. Z České republiky se účastnily: onkologická klinika FN Hradec Králové (MUDr. Josef Dvořák), radioterapeutická klinika FN Ostrava-Poruba (prim. MUDr. Pavel Vodvářka, Ph.D.), oddělení onkologie České Budějovice (MUDr. Ivo Bustová), klinika komplexní onkologické péče MOÚ Brno (MUDr. Iлона Kocáková), nemocnice Chomutov (prim. MUDr. Milan Kůta), oddělení radioterapie FN Plzeň (prim. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D.).

#### Popis studie:

Záměrem studie bylo zjistit bezpečnost a účinnost přípravku capecitabine (Xeloda) ve srovnání se standardní léčbou 5-FU/leukovorin (režim Mayo) u pacientů po předchozí radikální chirurgické léčbě karcinomu kolon klinického stádia III. Podrobnější charakteristika léčených nemocných je uvedena v tabulce č. 1. Pacienti byli léčení buď Xelodou v dávce 1250 mg/m<sup>2</sup> 2x denně, den 1.-14., interval 3 týdny, celkem 8 sérií chemoterapie, anebo FU/FA Mayo režimem: bolusové podání 5-FU 425mg/m<sup>2</sup> a leukovorinu 20 mg/m<sup>2</sup> den 1.-5., interval 4 týdny, celkem 6 cyklů.

#### Cíle studie:

Cílem studie bylo prokázat, že přežití bez příznaků nemoci (DFS) při léčbě Xelodou je přinejmenším stejné jako při léčbě Mayo režimem. Dalšími parametry odpovědi na léčbu, které byly sledovány, byly doba přežití bez relapsu (relaps-free survival, RFS), celkové přežití (OS), bezpečnost přípravku, farmakoekonomické parametry a kvalita života pacienta.

**Tabulka č. 1: Charakteristika léčených nemocných.**

	Capecitabine n=1 004 (%)	Bolus 5-FU/LV n=983 (%)
Věk, medián (rozmezí)	62 (25–80)	63 (22–82)
ECOG 0/1	85/15	85/15
Muži/ Ženy	54 / 46	54 / 46
Normální hladina CEA	83	84
T1-2	10	10
T3	76	76
T4	14	14
N1/2	70/30	71/29
Dobře diferencovaný	9	10
Středně diferencovaný	65	63
Nízce diferencovaný	17	20

**Tabulka č. 2: Srovnání léčebných výsledků capecitabinu s bolusovým FU/FA režimem při 3letém sledování.**

	Capecitabine n=1 004 (%)	Bolus 5-FU/LV n=983 (%)
DFS	64,2%	60,6%
13% redukce rizika (p=0,0528), 3,6% absolutní rozdíl v 3letém sledování ve prospěch capecitabinu (signifikantní rozdíl)		
RFS	65,5%	61,9%
14% redukce rizika (p=0,0407), 3,6% rozdíl v 3-letém sledování ve prospěch capecitabinu (signifikantní rozdíl)		
OS	81,3%	77,6%
16% redukce rizika (p=0,0706), 3,7% rozdíl v 3-letém sledování ve prospěch capecitabinu (signifikantní rozdíl)		

**Výsledky studie:**

Studie dosáhla svého primárního cíle. Znamená to, že obě léčby jsou si z pohledu DFS rovnocenné. Daleko zajímavějším poznatkem, na který studie poukazuje však je fakt, že Xeloda snižuje riziko relapsu onemocnění ve srovnání s Mayo režimem o působivých 14% (tabulka č. 2). V celosvětovém měřítku to znamená, že by mohlo být vyléčeno o 4000 pacientů více. Výsledky velmi příznivého bezpečnostního profilu léčby Xelodou byly prezentovány již o pár měsíců dříve a hovoří o menším výskytu průjmů, stomatitis, nausea, zvracení, alopecie a neutropenie u pacientů léčených Xelodou ve srovnání s 5-FU/FA. Hand-foot syndrom, který byl více zaznamenán ve spojení s Xelodou, nabýval relativně menší důležitosti vzhledem k možnosti jeho snadného zvládnutí při dodržení správného preventivně-léčebného postupu.

**Závěr:**

Závěrem bylo naznačeno, že na základě prokázané účinnosti a bezpečnostního profilu přípravku by měla Xeloda nahradit stávající standardní adjuvantní režim jako jeho pohodlná a přinejmenším srovnatelně účinná alternativa.

**2. FOLFOX 4 v adjuvantní léčbě karcinomu kolon, klinického stádia II (MOSAIC trial) – subpopulační analýza dat – T. Hickish**

Bylo prokázáno, že kombinovaná chemoterapie FOLFOX4 (5-FU, leukovorin a oxaliplatin) signifikantně zlepšuje ve srovnání se samotným 5-FU/FA (de Gramont) DFS u pacientů s karcinomem kolon klinického stádia II. a III. Režim s kontinuálním podáním 5-FU byl zvolen na základě prokazatelně lepšího bezpečnostního profilu jak demonstrovaly výše uvedené studie (GERCOR C96-1, PETACC-2 a studie LIPSYT). Na kongresu ASCO 2004 byly prezentovány výsledky nové analýzy subpopulace pacientů se stádiem II.

**Popis studie:**

Do multicentrické randomizované studie fáze III bylo zařazeno 2246 pacientů s karcinomem tlustého střeva stádia II a III,

kteří se podrobili radikálnímu chirurgickému výkonu. Pacienti byli následně léčeni 12 cykly 5-FU/FA (bolus a kontinuální infuze 5-FU) bez anebo v kombinaci s oxaliplatinou (FOLFOX4). Primárním cílem studie bylo zhodnotit dobu přežití bez příznaků nemoci (DFS).

**Výsledky studie:**

Výsledky léčby byly poprvé prezentovány na ASCO 2003 profesorem de Gramontem a to pro skupinu pacientů se stádiem II i III, kteří byli sledováni 3 roky od uplynutí chirurgické léčby. Skupina pacientů léčených kombinovanou léčbou FOLFOX4 vykázala přežití bez relapsu v 77,8 %, zatímco druhá skupina léčená 5-FU/FA přeživala pouze v 72,9 % (p=0,002). Signifikantní pokles v riziku recidivy byl zaznamenán v 23%. Na ASCO 2004 T.Hickish prezentoval výsledky subpopulace pacientů se stádiem II. Pacienti této skupiny léčení FOLFOX4 vykazovali také vyšší pravděpodobnost 3 letého přežití bez příznaků nemoci ve srovnání s ramenem 5-FU/FA. Skupinu pacientů stádia II tvořili pacienti s vysokým rizikem relapsu (T4, známky střevní obstrukce, nízký grading tumoru, perforace nádoru, cévní invaze, méně než 10 vyšetřených uzlin). Výsledkem bylo 3 leté přežití bez příznaků nemoci u 84,9% ve skupině FOLFOX zatímco u 5-FU/FA pouze 79,8%. Znamená to snížení rizika relapsu o 24% u pacientů léčených kombinací FOLFOX4.

**Závěrem:**

Na základě těchto dat představuje kombinovaný režim FOLFOX4 u pacientů s karcinomem kolon klinického stádia III nejlepší adjuvantní léčbu. Podle profesora de Gramonta lze tímto přístupem v celosvětovém měřítku ročně zachránit o 8000 nemocných více. Problémem tohoto režimu však je vyšší toxicita, zejména neurotoxicita (tabulka č. 3), která u 29% léčených perzistuje déle než 1 rok. Vzhledem k tomu, že se jedná ve většině případů o neurotoxicitu nízkého stupně, objevuje se režim FOLFOX 4 u karcinomu kolon klinického stádia III i v poslední verzi NCCN Guidelines (2/2004). U pacientů se stádiem II a vysokým rizikem relapsu onemocnění může v budoucnosti přidání oxaliplatiny k stávajícímu standardně používanému režimu znamenat zlepšení jejich prognózy.

**Tabulka č. 3: Charakteristika toxicity u léčených pacientů.**

Počet léčených pacientů	Stádium II 891	Stádium III 1328
Medián N° podaných cyklů/plánovaných	12/12	11/12
Pacienti s jakýmkoliv nežádoucími účinky léčby (SAE)		
Celkově	144 (16.2)	270 (20.3)
FOLFOX4	84 (18.8)	168 (25.4)
FU/FA de Gramont	60 (13.5)	102 (15.3)
Přerušeni léčby pro toxicitu		
Celkově	80 (9.0)	141 (10.6)
FOLFOX4	54 (12.1)	106 (16)
FU/FA de Gramont	26 (5.8)	35 (5.3)
Úmrtí v průběhu léčby		
Celkově	4 (0.4)	8 (0.6)
FOLFOX4	1 (0.2)	5 (0.8)
FU/FA de Gramont	3 (0.7)	3 (0.5)

V přehledném sdělení se W.K Oh zabýval dosud kontroverzním tématem vysoce rizikového lokalizovaného a recidivujícího karcinomu prostaty. Vysoce rizikový karcinom prostaty bývá definován Gleason score 8-10, PSA nad 20 ng/ml nebo klinické stadium T3, T4. Pacienti s tímto onemocněním jsou vystaveni vysokému riziku recidivy během následujících pěti let po lokální terapii. Definitivní lokální terapie jako radikální prostatektomie či kurativní radioterapie jsou řešením pouze pro minoritní skupinu pacientů. Je

snaha redukovat riziko recidivy a oddálit progresi k symptomatické hormonální terapii začleněním hormonoterapie či chemoterapie před, během a po lokální terapii. Chemoterapie je dosud začleňována jako standard v léčbě pokročilého, hormonorefrakterního onemocnění. Následující randomizované trialy mají za cíl zhodnotit roli chemoterapie v adjuvantním a neoadjuvantním podávání u vysoce rizikových pacientů. Pokud byla dosud zvažována neoadjuvantní léčba u rizikového karcinomu prostaty, zvažovala se hormonální terapie. Jestliže hormonální léčba předcházela radikální prostatektomií, neměla žádný benefit na prodloužení doby do progresu či celkové přežití. Předcházela-li hormonální léčba radioterapii na oblast prostaty, byly zaznamenány pozitivní výsledky ve srovnání s jen radioterapií jako jedinou léčebnou metodou. Co se týče chemoterapie, dřívější studie poukázaly na možnost začlenění chemoterapie před a nebo těsně po ukončení lokální terapie u rizikových pacientů se zvýšenou hodnotou PSA. Zatím však začlenění chemoterapie u hormonodependentního, byť rizikového onemocnění, nedoznalo standardního použití. V Trialu 9023 organizovaném Cancer and Leukemia and Group B je cílem srovnání neoadjuvantní chemoterapie před radikální prostatektomií s radikální prostatektomií samotnou. Stran adjuvantní chemoterapie jsou organizovány dva randomizované trialy. Southwest Oncology Group trial 9921 srovnává skupinu vysoce rizikových pacientů po radikální prostatektomií a nasazenou hormonální terapii s nebo bez adjuvantní chemoterapií. Z hormonální léčby byl pacientům nasazen bicalutamid a gosorelin acetát na dva roky, z chemoterapie bylo použito schema mitoxantron a prednison na 6 cyklů. Cílem je stanovit celkové přežití, očekávaný je nábor 1 360 pacientů. RTOG 9902 má za cíl hodnotit benefit přidání adjuvantní chemoterapie estramustin/etoposid/paclitaxel k hormonoterapii po dokončené kurativní radioterapii.

Taxany jsou vysoce aktivní látkou v paliaci karcinomu prostaty. Ze studií fáze II je patrné, že lze očekávat výrazný pokles PSA (o 50% a více) u pacientů s metastatickým, hormonorefrakterním karcinomem prostaty při chemoterapii estramustin/paclitaxel v 50%-65% a při chemoterapii estramustin/docetaxel v 39%-82%.

Následující dvě randomizované klinické studie přinesly první důkazy, že paliativní chemoterapie může prodloužit přežití u pacientů s pokročilým, hormonorefrakterním karcinomem prostaty. Trial fáze III TAX 327 zařadil celkem 1006 pacientů. Randomizováno bylo do třech skupin. Standardní chemoterapie mitoxantron/prednison byla srovnávána s chemoterapií docetaxel a 3 týdny s prednisonem a docetaxel týdně s prednisonem. Výhodou tohoto trialu bylo konzistentní složení jednotlivých ramen umožňující přímé porovnání použitých cytostatik a terapeutických schémat.

Přežití shrnuje následující tabulka:

chemoterapie	medián celkového přežití (měsíce)
mitoxantron/prednison	16,5
docetaxel a týden /prednison	17,4
docetaxel a 3 týdny /prednison	18,9

Na základě výsledků této studie US FDA doporučil kombinaci docetaxel/prednison do léčby pokročilého karcinomu prostaty, neodpovídajícího již dále na hormonální léčbu.

Další studie III. fáze Trial Southwest Oncology Group zahrnoval celkem 770 pacientů s hormonorezistentním karcinomem prostaty. Randomisace byla provedena do dvou skupin: mitoxantron/prednison a docetaxel/estramustin/prednison. Byly prezentovány dosažené mediány přežití v jednotlivých ramenech. Ve skupině léčených mitoxantronem/prednisonem byl medián přežití 16 měsíců, zatímco ve skupině léčených docetaxelem/estramustinem byl medián přežití 18 měsíců. Závažné nežádoucí účinky jako gastrointestinální a kardiální toxicita se vyskytly častěji v rameni docetaxel/estramustin, ale úmrtí ve vztahu k toxicitě chemoterapie byla v obou ramenech stejná.

Stran germinativních nádorů byly prezentovány výsledky randomizovaného trialu u pacientů se seminomem I. klinického stadia. Seminom je onemocnění vysoce senzitivní k radioterapii i k chemoterapii. Objektem zájmu byl výskyt sekundárních malignit a srovnání léčebných výsledků radioterapie a chemoterapie. Adjuvantní radioterapie může zvyšovat riziko sekundárních malignit, zvláště žaludku, kolorekta, močového měchýře a pankreatu. Jako adjuvantní chemoterapie byla podávána jedna série karboplatiny. Do klinického trialu bylo zařazeno celkem 1 400 pacientů.

Dosažené výsledky shrnuje následující tabulka:

doba sledování	bez výskytu malignity	
	adjuvantní karboplatina	adjuvantní radioterapie
2 roky	96,7 %	97,7 %
3 roky	94,5 %	95,9 %

Stran výskytu recidivy onemocnění ve 4-letém sledování bylo zaznamenáno 36 rekurencí ve skupině léčených radioterapií ve srovnání s 27 rekurencemi ve skupině léčených karboplatinou. Pouze jeden tumor byl zachycen v kontralaterálním varleti ve skupině s adjuvantní karboplatinou ve srovnání se sedmi tumory v kontralaterálním varleti ve skupině s adjuvantní radioterapií. Výsledky studie jsou tedy v obou sledovaných parametrech pozitivní pro adjuvantní aplikaci karboplatiny. Studie je však limitována dosud krátkou dobou sledování, proto výsledky nelze považovat za potvrzené.