

# DOCETAXEL – NOVÁ MOŽNOST TERAPIE HORMONÁLNĚ REZISTENTNÍHO KARCINOMU PROSTATY

## DOCETAXEL - NEW THERAPEUTIC POSSIBILITY IN PROSTATE CARCINOMA RESISTANT TO HORMONAL THERAPY

KATOLICKÁ J.<sup>1</sup>, ROVNÝ A.<sup>2</sup>, FILIPENSKÝ P.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> AMBULANCE UROLOGICKÉ ONKOLOGIE, FN U SVATÉ ANNY, BRNO

<sup>2</sup> UROLOGICKÉ ODDĚLENÍ, FN U SVATÉ ANNY, BRNO

**Souhrn:** Chemoterapie je nejvíce prostudovanou možností terapie hormonálně refrakterního karcinomu prostaty (HRCP). Docetaxel je jedním z efektivních cytostatik v terapii HRCP. Ve studiích fáze II, v monoterapii, se pokles hladin PSA pohyboval v rozmezí 41 % - 64 %, a to u 42 % léčených nemocných. Týdenní režim je lépe tolerovatelný než třítýdenní, zejména z hlediska neutropenií. **Pacienti, metody a výsledky:** 32 nemocných bylo léčených docetaxelem v dávce 40 mg/m<sup>2</sup>/týden i. v. v podání 6 týdnů aplikace + 2 týdny pauza. 17 z 32 nemocných mělo pokles PSA  $\geq 50$  %, u 8 z 32 léčených byl zaznamenán  $\geq 25$  % pokles PSA. Medián doby do progresu PSA byl 22 týdnů a medián přežití 20 pacientů byl 16,8 měsíce. Toxicita byla nízká, G 3/4 pouze nehematologická, a to změny na nehtech a alopecie.

**Klíčová slova:** hormonálně refrakterní karcinom prostaty (HRCP), PSA, týdenní docetaxel

**Summary:** Chemotherapy has been studied extensively in advanced prostate cancer, especially in the hormone-refractory prostate cancer (HRCP) setting. Docetaxel is currently among the most active agents for managing HRCP. In phase II trials, single-agent docetaxel induced PSA response ( $\geq 50$  % decline of PSA, range 41%-64%) in 42% of treated men. In these trials, weekly administration of docetaxel appeared to be better tolerated than the 3-week dosing regimen, producing less neutropenia. **Patients, methods and results:** Thirty-two patients were treated with docetaxel 40 mg/m<sup>2</sup>, repeated weekly for 6 weeks of an 8-week cycle. Seventeen of 32 patients achieved  $\geq 50$  % decline of PSA, eight of 32 patients achieved  $\geq 25$  % decline of PSA. Time to progression of PSA levels was 22 weeks and median survival of 20 patients was 16.8 months. Toxicity was moderate, with following grade 3/4 toxicities: nail toxicity, alopecia.

**Key words:** hormone-refractory prostate cancer (HRCP), PSA, weekly docetaxel

Karcinom prostaty je jedním z nejčastěji diagnostikovaných nádorových onemocnění.

Je to především nemoc starších mužů, ale raritně může být diagnostikován i u mladších 40 let. Téměř v 80-100 % je mikroskopicky verifikován u mužů starších 80 let.

Významnou roli v detekci karcinomu prostaty má stanovení hladiny PSA – prostatického antigenu. Před jeho obecným zavedením do praxe byl relaps onemocnění diagnostikován pouze na základě klinických příznaků – nejčastěji bolestí při metastatickém postižení skeletu, dále potížemi s močením při lokální progresi nebo při postižení viscerálních orgánů, a to symptomy vyplývajícími z jejich funkčních poruch. Také samotná diagnosa byla stanovena ve vyšších stádiích nemoci. Hladiny PSA se dnes stanovují jak v stadiu tak v dispenzarizaci a umožňují časný záchyt nemoci nebo relapsu (1). Zvýšená hodnota PSA předchází u relapsu onemocnění radiologickou a klinickou progresi i o několik měsíců.

Také pokles PSA po terapii, a to zejména o 50 % a více, koreluje s prodloužením přežití (2).

V čase diagnosy je karcinom prostaty androgen sensitivním onemocněním. Androgenní deprivace je prvním krokem v terapii pacientů s metastatickým onemocněním (3). Tato deprivace ve většině případů znamená regresi tumoru a rozsahu postižení, ale v průběhu 12-18 měsíců postupně dochází k tomu, že tumor se stává androgenně independentním.

### Hormonálně refrakterní karcinom prostaty

je definován alespoň dvěma po sobě jdoucími vzestupy hladin PSA (vyšetřených ve dvoutýdenním intervalu) u pacientů s kastačními sérovými hladinami testosteronu (< 20 ng/ml) (4)

Potenciálními terapeutickými možnostmi u těchto nemocných jsou

- sekundární hormonální manipulace
- imunoterapie
- chemoterapie
- inhibice a/nebo blokace receptorů růstových faktorů
- inhibice neo-a ngiogenese

Pacienti, u kterých dojde k progresi onemocnění po androgenní ablaci, mohou ještě odpovědět na terapii ketokonazolem (5), kortikoidy, aminoglutetimidem, estramustin fosfátem (6) nebo prostestiny (7).

### Chemoterapie androgenně independentního karcinomu prostaty

Proběhla řada randomizovaných studií s chemoterapií u hormonálně refrakterního karcinomu prostaty. Základní přehled uvádí tab. I

Jako standardní chemoterapeutický režim je používán **mitoxantron s prednisonem** (8). S využitím cytostatik třetí generace u jiných malignit se jejich aplikace uplatňuje i u andro-

**Tabulka 1. Randomizované studie u hormonálně refrakterního karcinomu prostaty.**

| autor       | režim chemoterapie                                     | n   | odpověď                     |
|-------------|--|-----|-----------------------------|
| Tannock (8) | Prednison 10 mg/den vs mitoxantron + prednison         | 161 | zlepšení symptomů           |
| Kantoff (9) | Hydrocortison 40 mg/den vs mitoxantron + hydrocortison | 242 | zlepšení symptomů           |
| Hudes (6)   | Vinblastin a vs vinblastin + estramustin fosfát        | 201 | odpověď PSA 3,2 % vs 25,2 % |

n: počet nemocných

**Tabulka 2. Docetaxel monoterapie v léčbě androgen independentního karcinomu prostaty – publikované studie fáze II.**

| Autor                     | Dávka                                    | n  | Předléčeno CHT | Pokles PSA více 50 % | OR   | Přežití median měsíce |
|---------------------------|--|----|----------------|----------------------|------|-----------------------|
| Picus et al) (1999) (12)  | D:75 mg/m <sup>2</sup> den1, 21 dní      | 35 | ne             | 46 %                 | 28 % | 27                    |
| Berry W et al (2001) (13) | D: 36 mg/m <sup>2</sup> /týden 6týdnů/8  | 60 | 27 %           | 41 %                 | 33 % | 9,4                   |
| Beer T.M. (2001) (14)     | D:36 mg/m <sup>2</sup> /týden 6 týdnů/8  | 25 | ne             | 46 %                 | 40 % | 9,7                   |
| Gratis G.D. (Cancer 2003) | D: 35 mg/m <sup>2</sup> /týden 6 týdnů/8 | 30 | 50 %           | 48 %                 | –    | 20                    |
| Ferrero J.M. (2003)       | D: 40 mg/m <sup>2</sup> /týden 6 týdnů/8 | 64 | ne             | 64 %                 | –    | 16,2                  |

D: docetaxel, OR: objektivní odpověď, n: počet pacientů, CHT: chemoterapie

gen independentního karcinomu prostaty. Jedním z nich je **docetaxel**.

Docetaxel ve studiích fáze II. prokázal efektivitu jak v monoterapii, tak v kombinačních režimech nejčastěji s estramustin fosfátem (10,11). V terapeutických schématech v monoterapii byl aplikován v dávce 75 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týdny nebo v dávce 36 mg/m<sup>2</sup> týdně po dobu 6 týdnů z každých 8 týdnů. Pokles hladin PSA se v těchto studiích pohyboval v rozmezí 41 % - 64 %, a to u 42 % léčených nemocných. Odpověď ve formě hodnotitelných lézí byla zaznamenána u 28 % - 40 % pacientů. Doba do progresu byla u týdenních režimů 4,6 - 5,1 měsíce a celkové přežití stejného dávkovacího schématu 9,2 - 20 měsíců. Tyto studie fáze II. hodnotily také významné redukci bolesti. K poklesu bolesti došlo u 37 % nemocných a u 50 % k redukci analgetické medikace. Přehled uvádí tabulka 2.

ASCO 2004 přineslo příznivé výsledky dvou velkých randomizovaných studií fáze III, a to SWOG 9916 a společností Aventis sponzorovaného trialu TAX 327.

### Studie SWOG 9916,

má dvě ramena: mitoxantron 12 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týdny plus prednison 10 mg denně versus docetaxel 60-70 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týdny s estramustinem 280 mg po dobu 5 dní každé 3 týdny. Dle publikovaných údajů kombinace docetaxel+estramustin v porovnání s mitoxantron +prednison v léčbě androgen independentního karcinomu prostaty prodlužuje celkové přežití, což vedlo k 20 % snížení rizika úmrtí. 27 % rozdíl v prodloužení přežití bez známek progresu byl zaznamenán ve prospěch ramene s docetaxelem + estramustinem. (15)

### Ve studii TAX 327

bylo primárním cílem srovnání přežití u nemocných s androgen independentním karcinomem prostaty, jako sekundární cíle byly sledovány hodnocení poklesu hladin PSA, redukce bolesti, léčebné odpovědi měřitelných lézí a kvalita života.

Pacienti byli léčeni ve třech ramenech

- standardním ramenem s mitoxantronem 12 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týdny plus prednison 5 mg denně
- versus dvě ramena s docetaxelem
  - v dávce 75 mg/m<sup>2</sup> à 3 týdny s prednisonem 5 mg denně
  - v dávce 30 mg/m<sup>2</sup> týdně po dobu 5 týdnů každých 6 týdnů s prednisonem 5 mg denně.

Doba přežití nemocných léčených docetaxelem + prednisonem v 3týdenním podání ve srovnání s terapií mitoxantron + prednison byla významně delší (18,9 měsíce vs 16,5 měsíce) s 24 % snížením rizika úmrtí (95 % CI 0,62-0,94, P=0,009). Terapie 3týdenním docetaxelem je také spojená s vyšším poklesem hladin PSA (45 % vs 32 %) a obě větve s docetaxelem výrazně snížily bolest. Studie prokázala, že docetaxel v týdenním i 3týdenním režimu je dobře tolerovatelný a zlepšuje kvalitu života u nemocných s hormonálně refrakterním karcinomem prostaty. (16)

## Naše zkušenosti s monoterapií docetaxelem u androgen independentního karcinomu prostaty

### Charakteristika pacientů

V našem souboru je zařazeno 32 nemocných léčených v době od 11/2002 do 11/2004. Medián věku byl 67,4 let (55-79), ECOG Performans Status všech léčených 0-1. Všichni nemocní s hormonálně refrakterním adenokarcinomem prostaty – kombinace pulpectomie a antiandrogen byla užita u 26 (81 %) nemocných, aplikace LHRH analoga + antiandrogen u 6 (18 %) nemocných.

8 (25 %) nemocných bylo před aplikací docetaxelu předléčeno estramustinem. U 4 pacientů (12,5 %) byl docetaxel aplikován v II. linii – v I. linii byli tito nemocní předléčení kombinací mitoxantron + prednison

v běžném dávkování. Tabulka 3 + 4 uvádí charakteristiku souboru.

V době zahájení terapie mělo 26 (81 %) nemocných měřitelnou lézi – postižení skeletu bylo scintigraficky prokázáno u 26 (81 %) nemocných, dále 8 (25 %) mělo jak metastatické postižení skeletu, tak pomocí CT scanu prokázanou diseminaci v lymfatických uzlinách v oblasti retroperitonea a pánve. Další 8 (25 %) pacientů bylo léčeno pouze na základě elevace PSA bez prokazatelně měřitelné léze – tabulka 5

**Tabulka 3: Charakteristika pacientů I.**

|                       |              |
|-----------------------|--------------|
| Pacientů celkem       | 32           |
| Performans status 0-1 | 32           |
| Median Gleason score  | 8 (5-10)     |
| Median PSA ( ng/ml)   | 58 (26-286)  |
| Median věku - let     | 67,4 (55-79) |

**Tabulka 4: Charakteristika pacientů II.**

| Předchozí terapie         | Počet pacientů |
|---------------------------|----------------|
| Pulpectomie +antiandrogen | 26             |
| LHRH +antiandrogen        | 6              |
| Estramustin               | 8              |
| Mitoxantron + prednison   | 4              |

**Tabulka 5: Rozsah postižení.**

| Rozsah postižení     | Počet pacientů |
|----------------------|----------------|
| Meta skeletu         | 26             |
| Meta skeletu + uzlin | 8              |
| Pouze elevace PSA    | 8              |

### Terapie

Chemoterapeutický režim – docetaxel 40 mg/m<sup>2</sup>/týden i.v. v podání 6 týdnů aplikace + 2 týdny pauza. V premedikaci byl dexamethason v dávce 16 mg i.v./aplikaci. Podání probíhalo dle daného schématu do vzestupu hodnot PSA nebo případné intolerance. Hodnocení hladin PSA probíhalo každých 8 týdnů. Celkem bylo provedeno 322 aplikací, tj. 10,5 podání na jednoho pacienta.

### Toxicita

#### Hematologická toxicita

Leukopenie G I u 4 nemocných (12,5 %), leukopenie G II u 2 (4 %). Trombopenie G I u 2 (4 %) pacientů. Anemie G I u 17 léčených (54 %). Hematologická toxicita G III-IV, febrilní neutropenie nebo neutropenická seps nebyla zaznamenána u žádného pacienta viz tab. 6.

**Tabulka 6: Hematologická toxicita.**

| Hematologická toxicita | G I<br>n | G II<br>n | G III-IV<br>n |
|------------------------|----------|-----------|---------------|
| Anemie                 | 17       | -         | -             |
| Leukopenie             | 4        | 2         | -             |
| Trombocytopenie        | 2        | -         | -             |

n: počet nemocných

### Nehematologická toxicita:

Nejčastěji byla zaznamenána změna nehtů, a to v 54 % tj. u 17 nemocných, a to u 8 (25 %) ve stupni G III, dále úplná alopecie u 28 pacientů (89 %), částečná u 2 (4 %) nemocných. Na myalgie si stěžovali 4 (12,5 %) nemocní, slizniční toxicita jako průjem a konjunktivitida se objevily v 26 %, dále mírná epistaxe zejména při ranní toaletě dutiny nosní u 12 (37,5 %) léčených. Nechutenství udávalo 8 (25 %) nemocných. Zvracení a nevolnost G III-IV zaznamenáno nebylo viz tabulka 7.

**Tabulka 7: Nehematologická toxicita.**

| Nehematologická toxicita | G I<br>n | G II<br>n | G III-IV<br>n |
|--------------------------|----------|-----------|---------------|
| Alopecie                 | -        | 2         | 28            |
| Nausea                   | 2        | -         | -             |
| Zvracení                 | -        | -         | -             |
| Změny nehtů              | 2        | 7         | 8             |
| Epistaxe                 | 12       | -         | -             |
| Průjem                   | 4        | 1         | -             |
| Konjunktivitida          | 4        | -         | -             |
| Myalgie                  | 4        | -         | -             |

n: počet nemocných

### Pokles hladin PSA:

Hodnocení odpovědi PSA na danou terapii probíhalo každých 8 týdnů. Pokles více jak 80 % byl zaznamenán u 4 (12,5 %) léčených. Snížení hladiny PSA nad 50 % bylo po prvních 8 týdnech prokázáno u 12 (37,5 %) nemocných. Nejvyšší pokles byl 96 % oproti vstupní hodnotě PSA.

Při dalším hodnocení odpovědi na chemoterapii v hladinách PSA bylo parciální remise tj. poklesu nad 50 %, v následujících 8 až 24 týdnech dosaženo u 12 (37,5 %) léčených nemocných.

U 4 (12,5 %) pacientů byla již po prvních 8 týdnech zaznamenána zvýšená hladina PSA oproti výchozí hodnotě. Ve všech případech byli tyto nemocní léčeni v I. linii mitoxantronem s prednisonem.

### Literatura

- Jhaveri F, Kleine E, Kupelian P et al: Decline in rates of extra capsular extension after radical prostatectomy: evidence of continued stage migration. J Clin Oncol 1999; 17: 3167-3172
- Leo ME, Bilhartz DL, Bergstralh EJ et al.: Prostate specific antigen in hormonally treated stage D2 prostate cancer: is it always an accurate indicator of disease status? J Urol 1991; 145: 802-806
- Schalcken J, Visakorpi T, Thalmann G et al.: Molecular biology for urologists. Eur Urol 2001; 39: (curric urol 7.2) 1-11
- Iversen P: Current topics in the treatment of hormone refractory prostate cancer. Eur Urol Suppl, 1, 2003 č 3, s 3-8
- Trachtenberg J, Pont A: Ketocenazole therapy for advanced prostate cancer. Lancet 1984; 2: 433-435
- Hudes G. Estramustine-based chemotherapy. Semin Urol Oncol 1997; 15: 13-19
- Sasagawa I, Satoni S: Effects of high dose medroxyprogesterone acetate on plasma hormone levels and pain relief in patient with advanced prostatic cancer Br J Urol 1990; 65: 278-281
- Tannock IF, Osoba D, Stockler MR et al.: 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
- Kantoff PW, Halabi S, Conway M et al: Hydrocortisone with or without

U 8 nemocných (25 %) předléčených estramustinem byli poklesy hladin PSA po 8 týdnech aplikace kolem 30 %-40 % oproti výchozí hodnotě. Viz tabulka 8.

Parciální remisí v snížení hladin PSA nejlépe odpovídali nemocní předléčení pouze hormonální blokádou. Celková doba trvání poklesu PSA se pohybovala v rozmezí 10-26 týdnů s mediánem 22 týdnů.

**Tabulka 8: Hodnocení poklesu hladin PSA po 8-24 týdnech podání.**

| Týdny/pokles PSA % | 80 %   | 50 %   | méně | progrese |
|--------------------|--------|--------|------|----------|
| 8 týdnů            | 12,5 % | 37,5 % | 25 % | 12,5 %   |
| 16 týdnů           | 9 %    | 18,5 % | 13 % | 15 %     |
| 24 týdnů           | 3 %    | 8 %    | 8 %  | NR       |

### Benefit pro pacienta.

Benefit pro pacienty je především v redukci analgetické terapie. U 26 (81 %) nemocných došlo k změně medikace - 12 (37,5 %) z nich vysadilo silné opioidy a přešlo na slabší opioidy typu tramadolu nebo dihydrokodeinu. 6 (18 %) pacientů postupně užívalo pouze nesteroidní antiflogistika. Úplně léky proti bolesti vysadilo 8 (25 %) léčených. Celkově k omezení spotřeby analgetik o 50 % došlo u 12 (37,5 %) nemocných. Viz tabulka 9.

**Tabulka 9: Benefit pro pacienta.**

| Změna analgetické medikace | Počet pacientů |
|----------------------------|----------------|
| Omezení analgetik celkem   | 26             |
| Vysazení silných opioidů   | 12             |
| Přechod na NSA             | 6              |
| Úplně vysazení analgetik   | 8              |

Z hlediska doby přežití jsme zatím hodnotili 20 nemocných, medián je 16,8 měsíce.

### Závěr

Chemoterapie docetaxelem u androgen independentního karcinomu prostaty přináší benefit pro nemocné z několika hledisek:

- ústup algického syndromu při metastatickém postižení skeletu
  - prodloužení doby do progrese nemoci
  - celkové prodloužení přežití
- Docetaxel v dávce 40 mg/m<sup>2</sup> i.v. v týdenním podání v monoterapii je dle našich zkušeností dobře tolerovatelný režim, s minimální toxicitou i pro vyšší věkovou kategorii pacientů. Redukce spotřeby analgetik a ústup algického syndromu zlepšují kvalitu života nemocných.

- mitoxantrone in men hormone.refractory prostate cancer: Results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 study. J Clin Oncol 1999; 17:2505-2513
- Savarese D, Halabi S, Hars V et al: A phase II study of docetaxel, estramustine, and low-dose hydrocortisone in men with hormone-refractory prostate cancer: a final report CALGB 9780. J Clin Oncol 2001; 19:2509-2515
  - Beer TM, Pierce WC, Lowe BA, Henner WD: Phase II study of weekly docetaxel (Taxotere) in hormone refractory metastatic prostate cancer (HRPC). Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19: 348a (Abstr 1368)
  - Picus J, Schultz M: Docetaxel (Taxotere) as monotherapy in the treatment of hormone-refractory prostate cancer: Preliminary results. Semin Oncol 26:14-18, 1999
  - Berry W, Dakhil S, Gregurich MA, et al: Phase II trial of si ngle-agent weekly docetaxel in hormone-refractory, symptomatic, metastatic carcinoma of the prostate. Semin Oncol 28:8-15, 2001
  - Beer TM, Pierce WC, Lowe BA, et al: Phase II study of weekly docetaxel in symptomatic androgen-independent prostate cancer. Ann Oncol 12:1273-1279, 2001
  - Petrylak DP, Tannock CM et al: Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer N E ng J Med 2004; 351:1513-1520
  - Tannock IF, de Witt R et al: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N E ng J Med 2004; 351:1502-1512