

Szeroki zakres nowych możliwości: postępowanie u chorych z nawrotem raka gruczołu krokowego po leczeniu kastracyjnym na podstawie opisu przypadku

Douglas F. Beach, MD, Robert A. Somer, MD, Jean Hoffman-Censits, MD, Jianqing Lin, MD, Yu-Ning Wong, MD, MSCE, Elizabeth Plimack, MD, MS, Gary Hudes, MD, David J. Vaughn, MD, Guy T. Bernstein, MD, Gloria J. Morris, MD, PhD

Semin Oncol 2012, 39: 1-8.

Rak gruczołu krokowego jest najczęstszym nowotworem złośliwym występującym u mężczyzn. Dokonane w kolejnych latach postępy w leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego znacznie zmieniły naturalny przebieg tego nowotworu. Frapujące są najnowsze osiągnięcia, będące wykładnikiem spektakularnego rozwoju, jaki nastąpił od czasu przeprowadzenia pierwszych prostatektomii w początkach XX wieku oraz wdrożenia tzw. kastracji chemicznej za pomocą estrogenów w latach 40., a następnie agonistów hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH). Obecne techniki chirurgiczne i radioterapeutyczne cechuje większa precyzja dzięki wykorzystaniu robotyki podczas prostatektomii oraz napromieniania o modulowanej intensywności wiązki. Również metody postępowania systemowego, w tym aplikacja nowych leków hormonalnych i nowoczesnej chemioterapii, korzystnie wpłynęły na jakość życia chorych na raka gruczołu krokowego we wczesnym i znacznym stopniu zaawansowania, jednocześnie zmniejszając umieralność z powodu tego nowotworu.

Postępowanie terapeutyczne u chorych z przerzutami w przebiegu raka gruczołu krokowego rozpoczyna się zwykle od leczenia antyandrogenowego (androgen-deprivation therapy, ADT) z użyciem agonistów LHRH podawanych wyłącznie lub w skojarzeniu z antyandrogenami, np. bikalutamidem. U wielu chorych nieuchronnie dochodzi jednak do biochemicznej lub narządowej progresji nowotworu. Obecnie pojawiły się nowe metody leczenia chorych, u których nastąpił nawrót po hormonoterapii (castrate-recurrent prostate cancer, CRPC). W kwietniu 2010 r. zarejestrowano immunoterapię sipuleucelem-T do leczenia chorych na bezobjawowego CRPC, u których nie wykryto przerzutów w narządach trzewnych. Podczas IMPACT (Immunotherapy for Prostate Adenocarcinoma Treatment), wieloośrodkowego randomizowanego badania III fazy z grupą kontrolną, w grupie otrzymującej sipuleucel-T wykazano wydłużenie czasu przeżycia (25,8 miesiąca w porównaniu z 21,7 miesiąca w ramieniu kontrolnym), chociaż nie obserwowano poprawy biochemicznej ani zmniejszenia liczby przerzutów kostnych w badaniach obrazowych.¹ Standardową metodą leczenia chorych na CRPC z objawami lub cechami progresji narządowej jest natomiast podawanie docetakselu co 3 tygodnie. Stwierdzono, że skojarzenie docetakselu z prednizonem tylko nieznacznie wydłuża przeżycie w porównaniu z obserwowanym po wcześniejszym standardowym leczeniu mitoksantronem i prednizonem.²⁻⁴ W czerwcu

Dr Beach,
Cooper Cancer Institute
of New Jersey,
Voorhees, NJ,
Stany Zjednoczone.

Dr Somer,
Cooper Cancer Institute
of New Jersey,
Voorhees, NJ,
Stany Zjednoczone.

Dr Hoffman-Censits,
Department of Medical Oncology
Kimmel Cancer Center
Thomas Jefferson University Hospital,
Filadelfia, PA,
Stany Zjednoczone.

Dr Lin,
Department of Medical Oncology
Kimmel Cancer Center
Thomas Jefferson University Hospital,
Filadelfia, PA,
Stany Zjednoczone.

Dr Wong,
Department of Medical Oncology
Fox Chase Cancer Center,
Filadelfia, PA,
Stany Zjednoczone.

Dr Plimack,

Department of Medical Oncology
Fox Chase Cancer Center,
Filadelfia, PA,
Stany Zjednoczone.

Dr Hudes,

Department of Medical Oncology
Fox Chase Cancer Center,
Filadelfia, PA,
Stany Zjednoczone.

Dr Vaughn,

Professor of Medicine Abramson
Cancer Center
of the University of Pennsylvania,
Filadelfia, PA,
Stany Zjednoczone.

Dr Bernstein,

Cancer for Urologic Care Urology
Health Specialists Bryn Mawr,
PA,
Stany Zjednoczone.

Dr Morris,

Department of Medicine,
Mount Sinai Hospital of Queens,
Long Island City,
NY,
Stany Zjednoczone.

Adres do korespondencji:

Gloria J. Morris, MD, PhD,
Editor, Current Clinical Practice,
Department of Medicine,
Mount Sinai Hospital of Queens,
Long Island City, NY 11102, USA;
e-mail: Dr.gjmorris@gmail.com

2010 r. zarejestrowano kolejny taksoid, kabazytaksel, do leczenia drugiej linii chorych na raka gruczołu krokowego z przerzutami. Podczas badania TROPIC wykazano, że podawanie leku chorym otrzymującym dotychczas docetaksel skutkowało wydłużeniem przeżycia całkowitego o 2,4 miesiąca w porównaniu z przeżyciem obserwowanym u chorych leczonych mitoksantronem.^{5,6} W kwietniu 2011 r. do leczenia w takiej sytuacji klinicznej zarejestrowano abirateron. W badaniu III fazy podawanie abirateronu skutkowało wydłużeniem mediany czasu przeżycia w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej wyłącznie kortykosteroidy (odpowiednio 14,8 i 10,9 miesiąca).⁷ Pojawienie się nowych możliwości terapeutycznych nasuwa pytania dotyczące optymalnego stosowania tych leków u chorych z CRPC.

PRZEDSTAWIENIE PRZYPADKU KLINICZNEGO

Przedstawiany przypadek dotyczy 58-letniego mężczyzny, u którego w październiku 2001 r. rozpoznano raka gruczołu krokowego w stopniu 4+4=8 w skali Gleasona. Rozpoznanie ustalono na podstawie oceny patomorfologicznej wycinków pobranych drogą biopsji z obu płatów gruczołu, wykonanej z powodu nieprawidłowości stwierdzonych w przedmiotowym badaniu przez odbytnicę. Pół roku później wdrożono brachyterapię, po której zastosowano napromienianie wiązkami zewnętrznymi i leczenie gozereliną podawaną co 3 miesiące. Tolerancja leczenia była dobra, a stężenie swoistego antygenu sterczowego (prostate-specific antygen, PSA) uległo redukcji do wartości nieoznaczalnych. W kolejnych badaniach kontrolnych nie stwierdzano odchyłań od normy przez niemal 5 lat od rozpoczęcia leczenia, czyli do stycznia 2007 r. Wówczas zaobserwowano wzrost stężenia PSA do 2,1 ng/ml i jednocześnie zwiększenie stężenia testosteronu do 36 ng/dl. Powtórzono biopsję gruczołu krokowego, która ujawniła przetrwałe ognisko raka gruczołowego. Podjęto próbę krioterapii. Następnie urolog prowadzący stosował różne leki hormonalne, m.in. antyandrogeny, ketokonazol i prednizon. Po 8 miesiącach stężenie PSA nadal wykazywało tendencję wzrostową, osiągając wartość 4,5 ng/ml. W ciągu kolejnych 3 miesięcy wartość ta wyniosła 10,9 ng/ml, co oznaczało dynamiczne narastanie stężenia PSA. Do schematu terapeutycznego złożonego z ketokonazolu, prednizonu i gozereliny dodano wówczas bikalutamid, po czym chory został skierowany do dalszego leczenia w ośrodku, w którym pracują autorzy.

Ważnymi informacjami z wywiadu były: współistnienie cukrzycy i nadciśnienia tętniczego oraz przebyty uraz ortopedyczny i 2 operacje z tego powodu. Chory nie palił tytoniu, nie nadużywał alkoholu, nie przyjmował narkotyków, a jego praca nie wiązała się z ekspozycją na drażniące środki chemiczne ani promieniowanie. Brat i ojciec chorego zmarli z powodu nowotworów narządów głowy i szyi, a matka z powodu raka płuca. Wszyscy zmarli byli palogowymi palaczami tytoniu. Chory zgłaszał okresowe występowanie bólu w zakresie bliższego odcinka prawej kości udowej, negował natomiast bóle kręgosłupa oraz inne objawy nasuwające podejrzenie przerzutów do kości. Ponadto nieco łatwiej się męczył i zaobserwował częstsze oddawanie moczu, również w nocy. Zaprzeczał występowaniu nietrzymania moczu lub stolca, miał dobry apetyt i nie zauważył utraty masy ciała.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono otyłość (masa ciała 147,9 kg), dobry stan ogólny i prawidłowe objawy życiowe. Podczas badania palpacyjnego układu mięśniowo-szkieletowego nie występowała tkliwość mięśni ani kości. Wynik badania neurologicznego był prawidłowy i nie wykazano cech neuropatii obwodowej ani osłabienia czucia. Podczas oceny pozostałych układów i narządów nie stwierdzono odchyłań od stanu prawidłowego.

Wśród badań obrazowych wykonanych wcześniej była scyntygrafia kości, w której uwidoczniono minimalne ogniska przerzutów w kościach. W tomografii rezonansu magnetycznego (MR) miednicy stwierdzono miękotkankowy obszar wielkości 2,4 cm sięgający dna pęcherza moczowego, który odpowiadał nawrotowi raka gruczołu krokowego.

Po uwzględnieniu ryzyka związanego z wysoką wyjściową punktacją w skali Gleasona, szybkim narastaniem stężenia PSA i nieskutecznością dotychczasowego leczenia uznano, że najwłaściwsze będzie rozpoczęcie leczenia systemowego, z intencją zahamowania progresji i zapewnienia dłuższego przeżycia. Rozpoczęto podawanie bisfosfonianu wraz z docetakselem stosowanym w standardowej dawce 75 mg/m². Przed wdrożeniem docetakselu stężenie PSA osiągnęło najwyższą wartość wynoszącą 16,8 ng/ml. Tolerancja pierwszego kursu leczenia była zła i z tego powodu zmieniono schemat podawania docetakselu, stosując dawkę 30 mg/m² raz w tygodniu przez 5 z 6 tygodni, w połączeniu z prednizonem i leuprolidem. Zmodyfikowane w ten sposób leczenie chory tolerował dobrze. Obserwowano dynamiczne

zmniejszenie stężenia PSA do 3,8 ng/ml w ciągu 4 miesięcy. Jedynym działaniem niepożądanym była łagodna neuropatia typu I w palcach obu stóp. Innych istotnych objawów nie stwierdzono. W listopadzie 2008 r. chory zakończył 30-tygodniowe leczenie (10 kursów), po czym podtrzymująco podawano leuprolid co 3 miesiące. W trakcie kolejnej wizyty kontrolnej w końcu 2010 r. ponownie stwierdzono zwiększenie stężenia PSA. Od stycznia 2011 r. stężenie PSA oznaczano co miesiąc i okazało się, że w ciągu zaledwie 3 miesięcy zwiększyło się ono z 4 do 10,4 ng/ml. Chory nadal nie zgłaszał żadnych dolegliwości i nie obserwowano wyraźnych cech progresji nowotworu.

Podjęto próbę odpowiedzi na następujące pytania dotyczące postępowania w omawianym przypadku: 1) Czy w 2007 r. należało rozpocząć chemioterapię, mimo braku objawów i minimalnego zaawansowania nawrotu? 2) Czy należało zakończyć leczenie docetakselem po podaniu 10 kursów (zgodnie z wynikami badania TAX 327), czy lepiej byłoby je kontynuować, opierając się na danych, że zmniejszenie stężenia PSA do wartości prawidłowych może się wiązać z wydłużeniem przeżycia?⁸ 3) Czy obecnie celowe jest włączenie ponownego leczenia docetakselem, czy też rozważenie wdrożenia kabazytakselu lub abirateronu? 4) Jakie postępowanie rekomendowaliby eksperci po ponownej ocenie stopnia zaawansowania nowotworu, gdyby okazało się, że ogniska przerzutowe mają minimalny zakres? Korzystniejsze byłoby leczenie kabazytakselami, abirateronem, czy sipuleucelem-T? 5) Czy po niepowodzeniu docetakselu lepiej wybrać abirateron, czy kabazytaksel, biorąc pod uwagę przypuszczalnie podobną skuteczność obu leków oraz fakt, że nie przeprowadzono jeszcze badań bezpośrednio je porównujących? 6) Czy leczenie docetakselem powinno być kontynuowane do czasu progresji nowotworu? A jeśli zastosowano przerwę w leczeniu, to czy ponownie podjąć próbę podawania docetakselu, skoro dostępne są dane dotyczące przeżycia chorych, u których po niepowodzeniu leczenia docetakselem zastosowano inny lek? Czy można wówczas wykorzystać sipuleucel-T? 7) Jak długo można stosować kwas zoledronowy u chorego z przerzutami do kości? Czy wybrać kwas zoledronowy, czy zarejestrowany ostatnio denozumab?

OPINIE ONKOLOGÓW KLINICZNYCH

Przedstawiony przypadek młodego mężczyzny obciążonego dużym ryzykiem kolejnego nawrotu CRPC jest przykładem trudności, jakie powstają w sytuacji konieczności wyważenia ryzyka i potencjalnych korzyści wynikających z podjęcia paliatywnego leczenia z powodu raka gruczołu krokowego. Przed skierowaniem

do ośrodka onkologicznego mężczyzna przebył 3-letnie pełne neoadiuwantowe i adiuwantowe leczenie agonistą LHRH, korzystnie wpływające na przeżycie u chorych na raka gruczołu krokowego po napromienianiu, którzy są obarczeni dużym ryzykiem nawrotu.^{9,10} Powtórzenie biopsji w 2007 r., kiedy to po raz pierwszy stwierdzono wzrost stężenia PSA, jest działaniem powszechnie praktykowanym, ponieważ zawsze warto wiedzieć (i mieć nadzieję), czy nowotwór nadal jest zaawansowany jedynie miejscowo i uleczalny. Jeśli badania diagnostyczne w tym czasie nie wykazują cech przerzutów odległych, rozważenie leczenia miejscowego jest uzasadnione. Niestety, próba krioterapii zakończyła się niepowodzeniem.

Podsumowując, można stwierdzić, że chory w skojarzeniu z radioterapią otrzymywał przez 2-3 lata ADT, i, co ciekawe, stężenie androgenów nie powróciło do wartości prawidłowych w ciągu lat od zakończenia leczenia. U młodych chorych stężenie testosteronu wraca ponownie do wartości prawidłowych zwykle po 6-9 miesiącach od podania ostatniej dawki LHRH, choć obserwuje się w tym zakresie pewną zmienność. W styczniu 2007 r., gdy stężenie PSA wyniosło 2,1 ng/ml, a stężenie testosteronu 36 ng/dl, można było uznać, że w przedstawianym przypadku rak stał się oporny na działania kastracyjne (stężenie testosteronu <50 ng/dl). Z uwagi na niemożność przeprowadzenia ratującej operacji ani radioterapii, uzasadnione jest ponowne wdrożenie leczenia agonistą LHRH, a następnie podanie bikalutamidu, ketokonazolu i prednizonu. Czy należało włączyć chemioterapię w 2007 r. mimo braku objawów i minimalnego zaawansowania nowotworu? Nie uzyskano dotąd danych pochodzących z randomizowanych badań, które świadczyłyby o tym, że wczesne wdrożenie chemioterapii przynosi w takiej sytuacji korzyść dla chorych. Trwa badanie III fazy CHAARTED (Chemohormonal Therapy *versus* Androgen Ablation Randomized Trial), w którym chorzy na raka gruczołu krokowego w fazie nawrotu lub z przerzutami są przydzielani losowo do grupy otrzymującej wyłącznie agonistę LHRH lub do grupy leczonej agonistą LHRH w połączeniu z 6 kursami docetakselu. Wyniki tego badania mogą dostarczyć dodatkowych danych, rozstrzygających o przydatności chemioterapii. Obecnie jednak postępowaniem standardowym jest terapia antyandrogenowa. Nie ustalono również, kiedy należałoby włączyć chemioterapię. Typowym wskazaniem byłoby wystąpienie u chorych na CRPC z przerzutami bólu, objawów ogólnych lub cech progresji nowotworu, zwłaszcza w narządach trzewnych. Chorzy, u których odpowiedź na hormonoterapię trwała krótko lub nie doszło do normalizacji stężenia PSA (<4 ng/ml), należą do grupy obciążonej dużym ryzykiem i mogą wymagać zastosowania bardziej agresywnego leczenia.^{11,12}

Nie określono optymalnej liczby kursów chemioterapii docetakselem. Podczas badania TAX 327 maksymalnie podawano 10 kursów leczenia w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia kardiotoxyczności w następstwie skumulowanego działania docetakselu, a także mitoksantronu w grupie kontrolnej.² Mediana liczby 3-tygodniowych kursów leczenia docetakselem wyniosła podczas TAX 327 9,5, a w grupie kontrolnej badania 90401, prowadzonego przez Cancer and Leukemia Group B (CALGB) – 8. Niektórzy uczestnicy badania CALGB 90401 otrzymali jednak nawet 40 kursów leczenia docetakselem.¹³ Przeprowadzono retrospektywną analizę porównującą wyniki u chorych na CRPC otrzymujących docetaksel w trakcie badania TAX 327 z wynikami leczonych docetakselem uczestników badania CS-205. Było to randomizowane badanie II fazy, w którym docetaksel skojarzono z inhibitorem bcl-2, AT-101, a dopuszczalna liczba kursów leczenia wyniosła 17. Retrospektywna analiza wyników tych badań, mająca na celu potwierdzenie słuszności założonej hipotezy, nie wykazała poprawy przeżycia u chorych otrzymujących więcej niż 10 kursów leczenia docetakselem.¹⁴ Stwierdzono również pewną skuteczność stosowania chemioterapii w rytmie przerywanym albo ponownego leczenia docetakselem samodzielnie lub w skojarzeniu, przy czym metody te mogą jednak stać się mniej użyteczne w erze wdrażania kabazytakselu i abirateronu.^{15,16} W związku z aplikacją nowych leków drugiej linii należy zachować czujność i rozważyć działania niepożądane w aspekcie potencjalnych korzyści wynikających z ich zastosowania.

Trzeba też dodać, że znamienne statystycznie korzystniejsze przeżycie po leczeniu pierwszej linii docetakselem w porównaniu z mitoksantronem obserwowano jedynie wtedy, gdy docetaksel podawano w schemacie 3-tygodniowym.² U chorych otrzymujących lek raz w tygodniu działania niepożądane były zbliżone do występujących u chorych leczonych co 3 tygodnie, a ich przeżycie nie było lepsze. W grupie mężczyzn, którzy nie tolerują podawania pełnej dawki docetakselu co 3 tygodnie, można było rozważać jej zmniejszenie lub dołączenie czynnika wzrostu. To zaskakujące, że omawiany młody mężczyzna początkowo źle tolerował lek powszechnie stosowany u chorych w podeszłym wieku. Nasuwa to pytanie o wpływ jego otyłości na należną dawkę leku i wynikające z niej nasilenie toksyczności.^{17,18}

Od czasu udowodnienia poprawy przeżycia chorych, u których po niepowodzeniu leczenia docetakselem zastosowano abirateron i kabazytaksel, uzasadnione stało się wykorzystywanie obu tych leków, przy czym nie porównywano bezpośrednio ich skuteczności. Przyszłe badania powinny koncentrować się na określeniu grup chorych, w których abirateron może się

okazać skuteczniejszy lub mniej skuteczny od kabazytakselu.⁵⁻⁷ Wybierając jeden z wymienionych leków, należy uwzględnić wcześniejszą ekspozycję na antyandrogeny, współistnienie innych chorób, występujące wcześniej i obecnie działania niepożądane leczenia (głównie w zakresie czynności szpiku kostnego i neuropatii obwodowych), a także stopień sprawności chorego. W dotychczas przeprowadzonych badaniach z użyciem abirateronu odpowiedzi terapeutyczne u chorych leczonych wcześniej ketokonazolem były gorsze w porównaniu z obserwowanymi u mężczyzn nigdy nieotrzymujących ketokonazolu, przy czym z udziałem w badaniu III fazy wykluczono chorych przyjmujących wcześniej ketokonazol.¹⁹ Dopóki nie zostanie określona dokładna zależność między zyskiem w zakresie przeżycia a uprzednią ekspozycją na ketokonazol, preferowane jest w tej grupie chorych stosowanie kabazytakselu, a nie abirateronu. Leczenie abirateronem może skutkować większą korzyścią w przypadku upośledzonego stopnia sprawności lub niestosowania wcześniej ketokonazolu, a także u chorych z utrzymującymi się oznaczalnymi stężeniami androgenów. Kabazytaksel może się okazać skuteczniejszy u chorych z większą masą nowotworu, ale niewielkim stężeniem PSA, przerzutami do narządów trzewnych, małym stężeniem testosteronu, będących w wieku <65 lat, z zachowaną prawidłową czynnością szpiku kostnego i w stopniu sprawności <2. Konieczność zmniejszenia dawki leku lub zastosowania czynnika wzrostu granulocytów należy uwzględnić u wszystkich chorych, ale zwłaszcza u mężczyzn w podeszłym wieku i cechujących się niewielką rezerwą czynnościową szpiku kostnego.

W przypadku omawianego chorego, u którego zmiany w kościach są mało zaawansowane, a przerzuty do narządów trzewnych nie występują, kolejną metodą korzystnie wpływającą na oczekiwany czas przeżycia może być leczenie sipuleucelem-T.^{1,20} Z udziałem w badaniu dotyczącym przydatności immunoterapii sipuleucelem-T w przypadku CRPC wykluczono chorych otrzymujących chemioterapię w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub podawane systemowo glikokortykoidy w ciągu 28 dni, dlatego obecnie chory nie mógłby być do takiego doświadczenia zakwalifikowany.²⁰ Wśród uczestników przedstawianego badania 15,5% otrzymywało wcześniej docetaksel i zostało włączonych do analizy przeżycia całkowitego. Nie oceniano dotąd wpływu długotrwałego stosowania chemioterapii i kortykosteroidów na aktywowane antygenowo dodatnie komórki ani na odpowiedź immunologiczną, dlatego rola immunoterapii u chorych leczonych wcześniej docetakselem pozostaje niewyjaśniona. Częstość występowania progresji nowotworu i czas do koniecznego włączenia kolejnej metody leczenia były podobne w grupie otrzy-

mującej sipuleucel-T i w ramieniu kontrolnym. Nadal celowe jest zdefiniowanie populacji chorych, którą można by uznać za optymalną do leczenia sipuleucel-T. Wydaje się, że dobrymi kandydatami są chorzy bez objawów lub z minimalnym nasileniem objawów klinicznych. Podejmowane są dalsze badania oceniające wpływ uprzedniej chemioterapii i radioterapii na skuteczność sipuleucel-T.

Wątpliwość dotyczącą leczenia wspomagającego u chorych z CRPC i przerzutami do kości budzi wybór między wdrożeniem bisfosfonianów a zarejestrowanego ostatnio przeciwciała RANKL, denozumabu. W badaniu III fazy, przeprowadzonym z udziałem chorych o takiej charakterystyce, leczenie denozumabem podawanym co 4 tygodnie skutkowało znamienym wydłużeniem średniego czasu do ujawnienia się zdarzeń związanych z przerzutami do kości w porównaniu z obserwowanego po podawaniu kwasu zoledronowego według tego samego schematu.²¹ Częstość występowania martwicy kości była w obu grupach podobna, ale u chorych z ramienia denozumabu stwierdzono znamienne większe ryzyko rozwoju hipokalcemii. We wcześniejszych badaniach porównujących te same schematy leczenia u chorych na inne nowotwory lite wykazano mniejsze ryzyko pojawienia się działań niepożądanych ze strony nerek w ramieniu denozumabu, zwłaszcza w przypadkach występowania klirensu kreatyniny wynoszącego <60 ml/min.^{22,23} U chorych z CRPC i przerzutami do kości zastosowanie denozumabu znajduje uzasadnienie, obecnie nie wiadomo jednak, czy wpływa na przeżycie całkowite. Łatwość podawania denozumabu i korzystny profil toksyczności sprawiają, że często zastępuje on dotychczasowe metody podtrzymujące dobry stan układu kostnego. Jeśli przerzuty w kościach są mało zaawansowane, intensywność dawkowania leku może być mniejsza, przy czym nie określono optymalnego czasu trwania leczenia.

Dostępność wielu aktywnych metod leczenia stwarza zapotrzebowanie na określenie przepowiadających odpowiedź markerów biologicznych, które ułatwiłyby indywidualny dobór strategii postępowania. Intensywnie badane są mechanizmy molekularnej regulacji syntezy androgenów i powstawania oporności na działania zmierzające do kastracji, mechanizmy oporności na docetaksel, a także potencjalne zmiany układu odpornościowego w następstwie leczenia prednizonem i taksoidami. Możliwości leczenia chorych z zaawansowanym CRPC stają się coraz szersze, co oczywiście jest korzystne, ale ustalenie optymalnego postępowania wymaga określenia, które metody, kiedy i w jakiej sekwencji należy zastosować.

*Jean Hoffman-Censits, MD,
Jianqing Lin, MD*

OPINIE ONKOLOGÓW KLINICZNYCH

Na pytanie, czy w 2007 r. należało zastosować systemową chemioterapię u chorego bez objawów klinicznych, u którego zaawansowanie nowotworu było niewielkie, odpowiadamy: nie. Progresję raka rozpoznano wówczas wyłącznie na podstawie zwiększenia stężenia PSA. W badaniach obrazowych nie uwidoczniiono przerzutów odległych, a jedynym dowodem aktywności nowotworu były miejscowe ogniska w gruczole krokowym, wykryte dzięki biopsji. Można wprawdzie zrozumieć dążenie do opanowania tak ograniczonych zmian nowotworowych za pomocą działań miejscowych, w tym wypadku krioterapii, ważny jest jednak staranny dobór chorych do zastosowania tej metody.²⁴ Stężenie PSA narastało po krioterapii, można zatem uznać, że już w 2007 r. u chorego występowały subkliniczne przerzuty. Brakuje danych potwierdzających słuszność stosowania leczenia cytotoksycznego w przypadku braku cech przerzutów w badaniach obrazowych i z tego powodu omawiany chory nie powinien go otrzymać.²⁵ Nie występowały objawy kliniczne ani mieralne przerzuty, więc naszą propozycją byłaby ponowna hormonoterapia, którą zresztą ostatecznie podjęto.

Podczas badania TAX 327 stwierdzono, że u chorych z przerzutami uwidocznionymi w badaniach obrazowych leczenie podjęte niezależnie od występowania lub niewystępowania bólów korzystnie wpływa na przeżycie. Przeżycie całkowite w badanych grupach było różne, co było zjawiskiem oczekiwanym, zaś w grupie chorych objawowych dolegliwości utrzymywały się w dalszym przebiegu nowotworu.²⁶ Opierając się na wynikach przytoczonego badania, można stwierdzić, że cytotoksyczna chemioterapia powinna być metodą preferowaną u chorych z objawami klinicznymi, zajęciem narządów trzewnych lub radiologicznie udowodnioną gwałtowną progresją nowotworu.² W innych opublikowanych doniesieniach również sugerowano takie postępowanie.^{27,28}

Decyzja o rozpoczęciu lub zmianie leczenia powinna zależeć od tego, czy udowodniono progresję nowotworu. Zdefiniowanie progresji raka gruczołu krokowego jest jednak trudne. W 2008 r. Prostate Cancer Clinical Trial Working Group (PCWG2) opracowała wytyczne projektowania badań klinicznych i ustalania ich punktów końcowych. Zalecono w nich kontynuowanie leczenia przez co najmniej 12 tygodni w celu zapewnienia właściwej ekspozycji na działanie leku. Odradzono zmianę metody postępowania jedynie na podstawie wczesnych zmian stężenia PSA lub pojawienia się bólu, bez innych dowodów progresji nowotworu. Jeśli kości są jedynym umiejscowieniem przerzutów, PCWG zaleca rozpoznanie progresji dopiero po uwidocznieniu co najmniej dwóch nowych ognisk przerzutowych

w porównaniu z oceną wyjściową oraz potwierdzenie tej zmiany w powtórzonym badaniu scyntygraficznym.²⁹

W omawianym przypadku można zastosować się do kilku wytycznych PCWG2. Gdyby jedyną cechą progresji nowotworu było zwiększenie stężenia PSA, można by było kontynuować ADT podawaną wyłącznie lub w skojarzeniu z prednizonem. Chory uniknąłby wówczas działań niepożądanych chemioterapii. Takie postępowanie wymaga jednak wnikliwej obserwacji, polegającej na okresowej ocenie klinicznej i wykonywaniu badań obrazowych. Pojawienie się kolejnych cech progresji nowotworu mogłoby być wskazaniem do ponownego leczenia z użyciem docetakselu.

Nie ustalono optymalnego czasu podawania docetakselu. W prospektywnych badaniach klinicznych nie stwierdzono korzystnego wpływu stosowania ponad 10 kursów leczenia z udziałem docetakselu. Zalety kontynuacji takiego postępowania (możliwość dłuższego trwania odpowiedzi) powinny przeważać nad ryzykiem z nim związanym (wczesną i późną toksycznością). Leczenie uczestników badania TAX 327 mogło trwać nawet 30 tygodni (10 kursów w rytmie co 3 tygodnie). Mediana liczby kursów wyniosła 9,5 (28,5 tygodnia), co wskazuje na dobrą tolerancję leczenia. W każdej z grup, w których docetaksel podawano co 3 tygodnie, u 11% chorych było konieczne przerwanie leczenia z powodu nasilenia działań niepożądanych, takich jak zmęczenie, zmiany w układzie mięśniowo-szkieletowym lub zmiany paznokci, neuropatia czuciowa albo zakażenie.² O ile zatem niektórzy chorzy z odpowiedzią terapeutyczną mogą odnieść korzyść dzięki przedłużeniu chemioterapii (opanowanie bólu, dłuższe trwanie odpowiedzi w zakresie przerzutów do narządów trzewnych), w przypadku nasilonych działań niepożądanych leku niezbędne jest zastosowanie przerwy w leczeniu.

W badaniu ASCENT (Androgen-Independent Prostate Cancer Study of Calcitriol Enhancing Taxotere), podczas którego docetaksel podawano raz w tygodniu przez 3 z 4 tygodni, wyłącznie lub wraz z dużą dawką kalcytriolu, było dopuszczalne zastosowanie przerwy w chemioterapii w przypadku obniżenia stężenia PSA do wartości ≤ 4 ng/ml. Leczenie wznawiano, gdy stężenie to zwiększało się o co najmniej 50% przy wartości ≥ 2 ng/ml lub pojawiały się inne cechy progresji nowotworu. Przerwę w chemioterapii zastosowano u 18% chorych, a mediana czasu jej trwania wyniosła 18 tygodni. Po wznowieniu leczenia stężenie PSA zmniejszyło się ogółem u 45,5% chorych, a u kolejnych 45,5% pozostało stabilne. Świadczy to o słuszności i celowości okresowego przerywania leczenia w wielu przypadkach, co pozwala na uniknięcie nasilenia działań niepożądanych związanych z ciągłą chemioterapią. Autorzy badania stwierdzili jednak, że nie określono dotąd optymalnej wartości stężenia PSA, upoważniającej do zastosowania

przerwy w chemioterapii.³⁰ Naszym zdaniem decyzję o wznowieniu podawania docetakselu należy podjąć, opierając się na ocenie stopnia sprawności chorego, nasilenia działań niepożądanych leczenia oraz wynikach badań obrazowych.

Jeśli u omawianego chorego nastąpi progresja po leczeniu docetakselem, można zastosować u niego jeden z dwóch nowych leków, czyli abirateron lub kabazytaksel. Na jakiej podstawie należy dokonać wyboru? Nie uzyskano dotąd danych dotyczących optymalnej sekwencji podawania wymienionych leków po stwierdzeniu nieskuteczności docetakselu. Decyzję należy uzależnić od profilu toksyczności i preferencji chorego. U wielu przypadkach ryzyko wystąpienia działań niepożądanych jest mniejsze po leczeniu abirateronem. Ten doustny lek podawany w skojarzeniu z prednizonem hamuje cytochrom P450 (CYP 17), enzym o zasadniczym znaczeniu dla syntezy testosteronu. Jak już wspomniano, mediana czasu przeżycia chorych na raka opornego na działanie docetakselu, którzy otrzymali abirateron z prednizonem, była o 3,9 miesiąca dłuższa w porównaniu z obserwowaną w przypadku podawania placebo z prednizonem (14,8 *vs* 10,9 miesiąca, iloraz zagrożeń 0,65, 95% przedział ufności [PU] 0,54-0,77, $p < 0,001$). Głównym działaniem niepożądanym występującym równie często w obu ramionach badania było zmęczenie. U chorych przyjmujących abirateron stwierdzono większe ryzyko pojawienia się działań niepożądanych wywołanych zwiększeniem stężeń mineralokortykoidów w następstwie zahamowania CYP 17. Należały do nich przewodnienie, hipokaliemia i nadciśnienie tętnicze. Nasilenie tych działań niepożądanych było na ogół 1 lub 2 stopnia.⁷

Abirateron jest inhibitorem metabolizującego leki enzymu wątrobowego CYP2D6 oraz substratu CYP3A4, dlatego u leczonych nim chorych należy unikać podawania substratów CYP2D6 oraz silnych inhibitorów i induktorów CYP3A4 albo też stosować je bardzo ostrożnie. W tej grupie jest wiele klas leków zapisywanych chorem w podeszłym wieku, m.in. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, β -adrenolityki, leki antyarytmiczne oraz antybiotyki makrolidowe. Onkolodzy muszą zebrać dokładny wywiad w zakresie przyjmowanych przez chorego leków. Przykłady substratów CYP2D6 oraz inhibitorów i induktorów CYP3A4 wymieniono w tabeli.^{31,32}

Kabazytaksel jest nowym taksoidem wiążącym tubulinę, podawanym doustnie. W badaniu TROPIC chorych z progresją nowotworu w trakcie lub po leczeniu docetakselem przydzielano losowo do grupy otrzymującej kabazytaksel lub do grupy leczonej mitoksantronem. Równolegle we wszystkich przypadkach stosowano również prednizon. W grupie kabazytakselu stwierdzono poprawę mediany czasu przeżycia całko-

TABELA

Przykłady leków, których łączenie z abirateronem wymaga zachowania ostrożności		
Substraty CYP2D6	Inhibitory CYP3A4	Induktory CYP3A4
Karwedylol	Amiodaron	Nafcylina
Metoprolol	Klarytromycyna	Fenobarbital
Propranolol	Flukonazol	Fenytoina
Kodeina	Werapamil	Pioglitazon
Tramadol	Erytromycyna	
Hydrokodon		

Uwaga. Nie uwzględniono wszystkich możliwych interakcji. Lekarz powinien się zapoznać z listą leków przyjmowanych przez chorego i omówić potencjalne interakcje z farmaceutą lub innymi lekarzami.

witego o 2,4 miesiąca (15,1 vs 12,7 miesiąca, iloraz zagrożenia 0,70, 95% PU 0,59-0,83, $p < 0,0001$).⁵ Odsetek odpowiedzi obiektywnych (ocenianych na podstawie Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) był większy w grupie otrzymującej kabazytaksel (14,4 vs 4,4%). Nie obserwowano natomiast różnicy w częstości łagodzenia lub ustępowania bólu (9,2 vs 7,7%). Działania niepożądane stopnia 3 lub wyższego, takie jak neutropenia (82 vs 58%), biegunka (6 vs <1%) oraz gorączka neutropeniczna (8 vs 1%), były częstsze w grupie kabazytakselu. Ponadto 4,8% chorych zmarło z przyczyn zależnych od leczenia kabazytakselem, a niemal połowa z tych zgonów była następstwem powikłań neutropenii. Onkolodzy powinni zatem rozważać zmianę dawkowania leku oraz profilaktyczne podanie czynnika stymulującego kolonie granulocytów (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) w celu ograniczenia ryzyka występowania ciężkiej neutropenii i wtórnych zakażeń.³³

Który z bisfosfonianów należy wybrać u chorych z przerzutami do kości? Denozumab jest inhibitorem ligandu RANK. Ostatnio został zarejestrowany do leczenia chorych z CRPC i przerzutami do kości. W porównaniu z kwasem zoledronowym denozumab skutkował opóźnieniem wystąpienia powikłań kostnych (mediana 17,1 vs 20,7 miesiąca, iloraz zagrożenia 0,79, 95% PU 0,59-0,83, $p < 0,0001$). Nie stwierdzono natomiast różnic w zakresie przeżycia całkowitego oraz czasu do wystąpienia progresji. W przeciwieństwie do kwasu zoledronowego denozumab nie wymaga dostosowania dawki do zmian w stężeniu kreatyniny. Odsetki martwicy zuchwy były podobne w obu ramionach badania. Natomiast hipokalcemię obserwowano częściej wśród chorych otrzymujących denozumab, dlatego w trakcie

tego typu leczenia konieczne jest monitorowanie stężeń elektrolitów (wapnia i fosforu).²¹

Przedmiotem burzliwej debaty jest rozstrzygnięcie, czy ograniczona korzyść wynikająca z odroczenia SRE, której nie towarzyszy poprawa przeżycia, uzasadnia stosowanie znacznie kosztowniejszego leczenia denozumabem.³⁴ Omawianie tego problemu wykracza poza ramy przedstawianej opinii, więc można jedynie stwierdzić, że onkolog musi brać pod uwagę koszty leczenia, zwłaszcza jeśli częściowo ponosi je chory.

Brakuje pochodzących z prospektywnych badań danych dotyczących optymalnego czasu podawania każdego z leków. W praktyce klinicznej stosuje się je tak długo, jak długo tolerancja ze strony chorego jest akceptowalna.

Yu-Ning Wong, MD, MSCE,
Elizabeth R. Plimack, MD, MS,
Gary R. Hudes, MD

OPINIA ONKOLOGA KLINICZNEGO

Przypadek chorego przedstawiony przez dr. Beacha i dr. Somera odzwierciedla wyraźny postęp, jaki dokonał się ostatnio w leczeniu chorych na CRPC z przerzutami. Gdyby chory o przedstawionej charakterystyce, z rozpoznaniem CRPC dużego ryzyka z przerzutami i gwałtownie narastającym stężeniem PSA w surowicy zgłosił się do mnie w 2007 r., wdrożyłbym chemioterapię z użyciem docetakselu i prednizonu. Leczenie przerwałbym po podaniu 10 kursów, by pozwolić choremu zregenerować organizm i pozbyć się skutków skumulowanych działań niepożądanych. Co ciekawe, u omawianego chorego progresja nowotworu nie nastąpiła przez niemal 2 lata. Chciałbym podkreślić, że uzyskano możliwie najlepszy wynik chemioterapii u chorego z CRPC z przerzutami, czyli dobrą odpowiedź przy minimalnej toksyczności, a także zahamowanie progresji nowotworu na stosunkowo długi czas. Z tego powodu skłaniałbym się do ponownego podania choremu docetakselu z prednizonem. Ostatnio autorzy francuscy³⁵ i włoscy³⁶ przedstawili zachęcające wyniki retrospektywnych badań oceniających ponowne leczenie docetakselem u chorych z odnotowaną wcześniej odpowiedzią terapeutyczną po tego typu chemioterapii. Rozsądną alternatywą jest podanie kabazytakselu lub abirateronu. Brakuje danych pochodzących z randomizowanych badań porównujących wyniki ponownego leczenia docetakselem ze skutecznością jednego z nowszych leków. Nie przeprowadzono również randomizowanych badań porównujących kabazytaksel i abirateron u chorych leczonych wcześniej docetakselem. Dokonując wyboru metody postępowania, należy starannie omówić z chorym aktywność

różnych leków, ich działania niepożądane oraz koszty. Moim zdaniem, korzyści z zastosowania sipuleucelu-T w omawianej grupie chorych są mniej wyraźne. Trzeba pamiętać, że niewielu uczestników badań randomizowanych otrzymywało wcześniej chemioterapię, a obserwowany u nich wpływ sipuleucelu-T na przeżycie nie był znamienity statystycznie.²⁰ Ponadto zdecydowałbym się na rozpoczęcie leczenia denozumabem, opierając się na wynikach jednego z ostatnich badań, które wykazały, że u chorych z CRPC i przerzutami lek ten w porównaniu z kwasem zoledronowym skutkuje opóźnieniem występowania pierwszych zdarzeń ze strony kości.⁷ Podsumowując, chorzy z CRPC i przerzutami oraz prowadzący ich onkolodzy mają obecnie zasób nowych, skutecznych leków, korzystnie wpływających na przeżycie i jakość życia.

David J. Vaughn, MD

OPINIA UROLOGA ONKOLOGA

Omawiany 58-letni mężczyzna z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego, początkowo w stopniu zaawansowania T2 i punktacją w skali Gleasona 4+4=8, otrzymał brachyterapię, a następnie napromienianie wiązkami zewnętrznymi i adiuwantową hormonoterapię w 2001 r. W styczniu 2007 r. odnotowano nawrót biochemiczny nowotworu wyrażony wzrostem stężenia PSA. Mimo wdrożenia pełnego leczenia przeciwandrogeńnego obserwowano dalszą progresję ujawniającą się narastaniem stężenia PSA. W ramach diagnostyki obrazowej wykonano między innymi scyntygrafię kości, w której uwidoczniono minimalne ogniska przerzutowe w kościach. W badaniu MR miednicy stwierdzono natomiast miękkotkankowy obszar średnicy 2,4 cm sięgający dna pęcherza moczowego, który odpowiadał nawrotowi raka gruczołu krokowego. Rozpoczęto chemioterapię docetakselem, podając także bifosfoniany. W ciągu 4 miesięcy stężenie PSA zmniejszyło się z wartości maksymalnej 16,8 do 3,8 ng/ml. Do listopada 2008 r. chory otrzymał 10 kursów docetakselu, po czym wdrożono podtrzymującą hormonoterapię agonistą LHRH.

W końcu 2010 r. stężenie PSA zaczęło ponownie narastać i wiosną 2011 r. osiągnęło wartość 10,4 ng/ml. Chory nie zgłaszał objawów klinicznych, nie stwierdzano też wyraźnych cech progresji nowotworu. Pojawia się pytanie, jakie leczenie należy zastosować.

Uważam, że omawiany chory byłby dobrym kandydatem do podania sipuleucelu-T. Sipuleucel-T jest autologicznym produktem immunoterapii komórkowej zaprojektowanym w celu pobudzania odpowiedzi immunologicznej przeciw rakowi gruczołu krokowego. Podawany jest we wlewie dożylnym co około 2 tygo-

dnie, w łącznie 3 dawkach.³⁷ W kwietniu 2010 r. lek został zarejestrowany przez amerykańską Food and Drug Administration do leczenia chorych na CRPC z przerzutami, u których objawy kliniczne nie występują lub są minimalnie nasilone.

W kluczowym badaniu III fazy IMPACT (D9902B) 512 uczestników przydzielono losowo w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej sipuleucel-T ($n=341$) lub do grupy kontrolnej ($n=171$). Głównym punktem końcowym było przeżycie całkowite, które analizowano za pomocą stratyfikowanego modelu regresji Coxa dostosowanego do wyjściowych wartości stężenia PSA i aktywności dehydrogenazy mleczanowej. Wśród chorych przydzielonych losowo do grupy sipuleucelu-T ryzyko zgonu zmniejszyło się o 22% w porównaniu z grupą kontrolną (iloraz zagrożeń 0,78, 95% PU 0,61-0,98, $p=0,03$). Wynik leczenia potwierdzono również na podstawie analiz z użyciem niedostosowanego modelu Coxa oraz testu logarytmicznego rang (log-rank) (iloraz zagrożeń 0,77, 95% PU 0,61-0,97, $p=0,02$). Poprawa mediany czasu przeżycia wyniosła 4,1 miesiąca (25,8 miesiąca w grupie sipuleucelu-T vs 21,7 miesiąca w grupie kontrolnej). Prawdopodobieństwo przeżycia 3-letniego wyniosło 31,7% w ramieniu sipuleucelu-T w porównaniu do 23,0% w ramieniu kontrolnym.²⁰

Sipuleucel-T jest ogólnie dobrze tolerowany przez chorych. Działania niepożądane obserwowane u uczestników badania IMPACT były co najmniej dwukrotnie częstsze w grupie sipuleucelu-T. Należały do nich dreszcze, gorączka, ból głowy, bóle mięśni, objawy rzekomogrypowe oraz nadmierne pocenie się.³⁸ Objawy te występowały głównie w pierwszym dniu podawania wlewu, ich nasilenie odpowiadało 1 lub 2 stopniowi i ustępowały na ogół w ciągu 1-2 dni, z wyjątkiem bólów mięśni i dolegliwości rzekomogrypowych, które zanikały w ciągu 2 tygodni po podaniu wlewu.

Przed włączeniem do badania IMPACT chemioterapię otrzymało około 19,6% uczestników należących do grupy badanej w porównaniu do 15,2% chorych z grupy kontrolnej. W praktyce klinicznej leczenie sipuleucelem-T stosuje od czerwca 2010 r. Około 50% leczonych nim chorych otrzymywało wcześniej docetaksel. Stężenie PSA nie jest przydatnym markerem dla oceny skuteczności sipuleucelu-T. Przebieg kliniczny choroby należałoby raczej monitorować za pomocą badań obrazowych, takich jak scyntygrafia kości i MR.

Guy T. Bernstein, MD

OMÓWIENIE

Po starannym omówieniu z chorym zagrożeń i korzyści związanych z poszczególnymi metodami leczenia

zdecydowano się na podanie abirateronu. Przed włączeniem tego leku stężenie PSA zwiększyło się do 23 ng/ml. Obecnie chory toleruje leczenie bardzo dobrze, a obserwowane u niego działania niepożądane są minimalnie nasilone i polegają na występowaniu uderzeń gorąca oraz potów. Po około 4 miesiącach stwierdzono bardzo dobrą odpowiedź biochemiczną, a stężenie PSA wynosi teraz 11 ng/ml.

Z opinii ekspertów jasno wynika, że chociaż jest pewna zgodność dotycząca skuteczności różnych metod leczenia, wątpliwości budzi to, która z nich byłaby optymalna w danej sytuacji. Co oczywiste, nie ma dobrej ani złej odpowiedzi na to pytanie. W miarę dostępności kolejnych nowych leków algorytm terapeutyczny prawdopodobnie będzie się zmieniał, a niektóre metody mogą zostać wykorzystane we wcześniejszym etapie przebiegu choroby. Obecnie pewne jest jedynie to, że praktykujący lekarze oraz chorzy na raka gruczołu krokowego mogą

być zadowoleni z powodu pojawienia się nowych możliwości terapeutycznych.

Pragniemy podziękować wszystkim współautorom tego artykułu za znakomite komentarze oraz zachęcić czytelników do dzielenia się własnymi opiniami na omawiany temat.

Douglas F. Beach, MD,
Robert A. Somer, MD

© 2012 Elsevier Inc. All rights reserved. This article from *Seminars in Oncology* 2012;39:1-8 A Wealth of New Options: A Case Presentation of the Management of Castration-Recurrent Prostate Cancer by Douglas F. Beach, Robert A. Somer, Jean Hoffman-Centsis, Jianqing Lin, Yuning Wong, Elizabeth Plimeck, Gary Hudes, David J. Vaughn, Guy T. Bernstein, Gloria Morris is translated and reprinted with permission of Elsevier.

PIŚMIENICTWO

- Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3089-94.
- 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;351:1502-12.
- Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513-20.
- 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;26:242-5.
- Sartor AO, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Cabazitaxel or mitoxantrone with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel: final results of a multinational phase III trial (TROPIc). Presented at the 2010 Genitourinary Cancers Symposium of the American Society of Clinical Oncology, San Francisco, CA, abstract 9.
- Oudard S. TROPIC: Phase III trial of cabazitaxel for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol* 2011;7:497-506.
- de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005.
- Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, Ou Yang Y-C, et al. Prostate-specific antigen and pain surrogacy analysis in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3965-3970.
- Bolla M, Gonzalez D, Warde P, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997;337:295-300.
- Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002;360:103-6.
- Hussain M, Goldman B, Tangen C, et al. Prostate-specific antigen progression predicts overall survival in patients with metastatic prostate cancer: Data from Southwest Oncology Group trials 9346 (intergroup study 0162) and 9916. *J Clin Oncol* 2009;27:2450-6.
- Hussain M, Tangen CM, Higano C, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: Data from Southwest Oncology Group trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006;24:3984-90.
- Kelly WK, Halabi S, Carducci MA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial comparing docetaxel, prednisone, and placebo with docetaxel, prednisone, and bevacizumab in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): survival results of CALGB 90401. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts). 2010;28 suppl:LBA4511.
- Pond GR, Armstrong AJ, Wood BA, et al. Evaluating the value of number of cycles of docetaxel and prednisone in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2012;61:363-9.
- Loriot Y, Massard C, Gross-Goupil M, et al. The interval from the last cycle of docetaxel-based chemotherapy to progression is associated with the efficacy of subsequent docetaxel in patients with prostate cancer. *Eur J Cancer* 2010;46:1770-2.
- Regan MM, O'Donnell EK, Kelly WK, et al. Efficacy of carboplatin-taxane combinations in the management of castration-resistant prostate cancer: a pooled analysis of seven prospective clinical trials. *Ann Oncol* 2010;21:312-8.
- Hunter RJ, Navo MA, Thaker PH, Bodurka DC, Wolf JK, Smith JA. Dosing chemotherapy in obese patients: Actual *versus* assigned body surface area (BSA). *Cancer Treat Rev* 2009;35:69-78.
- Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:71-87.
- Danila DC, Morris MJ, de Bono JS, et al. Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1496-501.
- Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411-22.
- Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab *versus* zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813-22.
- Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab *versus* zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29:1125-32.
- Stopeck AT, Lipton A, Body J, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010;28:5132-9.
- Nguyen PL, D'Amico AV, Lee AK, Suh WW. Patient selection, cancer control, and complications after salvage local therapy for postirradiation prostate-specific antigen failure: a systematic review of the literature. *Cancer* 2007;110:1417-28.
- Mohler J, Bahnon RR, Boston B, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8:162-200.
- Halabi S, Vogelzang NJ, Kornblith AB, et al. Pain predicts overall survival in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2544-9.
- Chin SN, Wang L, Moore M, Sridhar SS. A review of the patterns of docetaxel use for hormone-resistant

prostate cancer at the Princess Margaret Hospital. *Curr Oncol* 2010;17:24-9.

28. Hamberg R, Verhagen PC, de Wit R. When to start cytotoxic therapy in asymptomatic patients with hormone refractory prostate cancer? *Eur J Cancer* 2008;44:1193-7.

29. Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008;26:1148-59.

30. Beer TM, Ryan CW, Venner PM, et al. Intermittent chemotherapy in patients with metastatic androgen-independent prostate cancer. *Cancer* 2008;112:326-30.

31. <http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2008/2008-07/2008-07-8624>.

32. <http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2008/2008-09/2008-09-8687>.

33. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147-54.

34. West H. Denosumab for prevention of skeletal-related events in patients with bone metastases from solid tumors: incremental benefit, debatable value. *J Clin Oncol* 2011;29:1095-8.

35. Eymard J, Oudard S, Gravis G, et al. Docetaxel reintroduction in patients with metastatic castration-resistant

docetaxel sensitive prostate cancer: a retrospective multicentre study. *BJU Int* 2010;106:974-8.

36. Di Lorenzo G, Buonerba C, Faiella A, et al. Phase II study of docetaxel retreatment in docetaxel-pre-treated castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2010;107:234-9.

37. Drake CG. Prostate cancer as a model for tumour immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2010;10:580.

38. Hall SJ, Klotz L, Pantuck AJ, et al. Integrated safety data from 4 randomized, double-blind, controlled trials of autologous cellular immunotherapy with sipuleucel-T in patients with prostate cancer. *J Urol* 2011;186:877-81.

KOMENTARZ



*Prof. dr hab. n. med.
Maciej Krzakowski
Klinika Nowotworów Płuca
i Klatki Piersiowej,
Centrum Onkologii – Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie,
Warszawa*

Przedstawianie rzeczywistych sytuacji klinicznych i komentowanie podjętych decyzji przez ekspertów różnych specjalności może mieć bardzo istotną wartość dydaktyczną i kształtować właściwe zasady postępowania. Prezentowany przypadek chorego na raka gruczołu krokowego zawiera bardzo wiele elementów, które stwarzają okazję do interesującej dyskusji. Zagadnienia będące jej przedmiotem dotyczą etapu choroby, w którym wystąpiła oporność na leczenie kastracyjne.

Dawniej chorych na nowotwór w tym stadium zaawansowania poddawano chemioterapii mitoksantronem i prednizonem (jej celem było złagodzenie objawów i poprawa jakości życia, nie wpływała natomiast na wydłużenie przeżycia) lub leczeniu objawowemu. Wprowadzenie do praktyki klinicznej docetakselu rozszerzyło możliwości postępowania z chorymi na nowotwór, który nie poddaje się hormonoterapii. Docetaxel stosowany wraz z prednizonem w rytmie 21-dniowym zmniejsza dolegliwości bólowe i przyczynia się do poprawy jakości życia, wydłuża też czas przeżycia całkowitego, a leczenie nim jest stosunkowo dobrze tolerowane.¹

Kolejnym etapem w rozwoju możliwości paliatywnego leczenia chorych na zaawansowanego raka gruczołu krokowego, który stał się oporny na postępowanie kastracyjne, było wprowadzenie innego taksoidu, kabazytakselu,² a także abirateronu, inhibitora enzymu uczestniczącego w syntezie androgenów.³ Oba te leki zastosowane po chemioterapii

docetakselem pozwalają na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego. W trakcie leczenia kabazytakselem u znacznej części chorych występują działania niepożądane trzeciego lub wyższego stopnia (szczególnie często jest to neutropenia), co ogranicza możliwość uzyskania korzystnego wyniku. Abirateron jest tolerowany lepiej, a najczęstsze działania niepożądane jego stosowania są typowe dla powodowanych przez nadmiar mineralokortykosteroidów.

Uzupełnieniem możliwości postępowania paliatywnego w zaawansowanym raku gruczołu krokowego jest stosowanie kwasu zoledronowego i denozumabu w celu zapobiegania powikłaniom kostnym u chorych z przerzutami.^{4,5} Osiągnięciu tego celu nie towarzyszy jednak wydłużenie czasu przeżycia chorych.

Problemy poruszone w ramach prezentacji przypadku oraz podjęte przez ekspertów w komentarzach są bardzo istotne, ponieważ obecny stan wiedzy nie dostarcza odpowiedzi na wiele pytań. Na przykład nie określono formalnie, czyli na podstawie wyników badań z losowym doborem chorych, właściwej liczby kursów chemioterapii docetakselem. Wydaje się, że nie powinno ich być więcej niż 8 (średnia liczba kursów podanych w przeprowadzonych badaniach wyniosła 8-9).

Chemioterapia docetakselem jest obecnie standardowym postępowaniem u chorych, u których wystąpiła oporność na działania kastracyjne. Przedmiotem dyskusji jest natomiast wybór metody postępowania po niepowodzeniu leczenia docetakselem. Decyzję o zastosowaniu abirateronu lub kabazytakselu należy podejmować indywidualnie, uwzględniając stan ogólny chorego, zgłaszane objawy (w tym dynamikę ich narastania), tolerancję chemioterapii stosowanej wcześniej (w tym utrzymujące się działania niepożądane), umiejscowienie i zasięg przerzutów oraz stężenie androgenów. Na przykład chorzy z wykrywalnym stężeniem testosteronu wydają się właściwymi kandydatami do podania abirateronu. Obserwowane w badaniach pro-

spektywnych korzyści odnoszone dzięki leczeniu zarówno abirateronem, jak i kabazytakselem dotyczyły chorych w bardzo dobrym lub dobrym stopniu sprawności, natomiast u chorych w gorszym stopniu sprawności (2 według klasyfikacji ECOG) były mniej widoczne. Z pewnością jest konieczne określenie dodatkowych czynników predykcyjnych, które wskazywałyby chorych z największą szansą uzyskania korzyści i najmniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. W podejmowaniu decyzji ważną rolę odgrywają też preferencje chorych, którym należy szczegółowo przedstawić potencjalne korzyści i zagrożenia różnych metod postępowania.

Stosowanie wspomagającego leczenia kwasem zoledronowym lub denozumabem również jest przedmiotem kontrowersji, nie udowodniono bowiem wpływu tych leków na wydłużenie czasu przeżycia chorych. Wydaje się, że oba leki powinny być stosowane przede wszystkim u chorych z przerzutami do kości, u których wyczerpano dostępne możliwości farmakoterapii i paliatywnej radioterapii. Przy podejmowaniu decyzji o dalszym postępowaniu z chorym trzeba też uwzględnić jego obciążenia schorzeniami współistniejącymi (np. niewydolnością nerek), a także uwarunkowania finansowe.

Na podstawie aktualnego stanu wiedzy należy uznać, że zaawansowany rak gruczołu krokowego, nawet w stadium oporności na leczenie przeciwandrogenowe, stał się obecnie chorobą przewlekłą z wieloma możliwościami uzyskania kolejnych remisji. Omawiany artykuł wskazuje również obszary, które powinny być przedmiotem dalszych badań prospektywnych. Nie wszystkie z tych badań mogą być przeprowadzone, tym cenniejsze są zatem komentarze ekspertów o szerokim doświadczeniu w określonej dziedzinie onkologii.

PIŚMIENICTWO

1. Tannock IF, de Witt R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-1512.
2. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147-1154.
3. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005.
4. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1458-1468.
5. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab *versus* zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813-822.