

Kemoterapija raka prostate

prim. mr. sc. Rudolf Tomek

Služba za internističku onkologiju i kemoterapiju, Klinika za tumore, Zagreb

Kemoterapija se tradicionalno smatrala nedjelotvornom kod androgen-neovisnog uznapredovalog karcinoma prostate. Novija istraživanja s novim citostaticima, prvenstveno taksanima, pokazala su da se kemoterapijom i u bolesnika s uznapredovalim hormonsko neovisnim karcinomom prostate može postići produljenje preživljenja. Standardnom se smatra kombinacija docetaksela i pronisona

Progredira li karcinom prostate usprkos kastracijskoj razini testosterona u serumu i nakon hormonoterapije drugog reda, smatra se da se radi androgen neovisnom ili hormonsko neovisnom tumoru. Za liječenje takvih bolesnika na raspolaganju nam je više sredstva, od kojih se kemoterapija najčešće upotrebljava.^{1,2}

Kemoterapija se tradicionalno smatrala nedjelotvornom u liječenju raka prostate. U starijim izvještajima o monokemoterapiji obično se navodila učestalost kompletnih i parcijanih povlačenja bolesti između 4,5 i 9%. U posljednje vrijeme sve je više izvještaja koji govore o dobroj djelotvornosti kemoterapije u liječenju bolesnika s uznapredovalim rakom prostate.² Razlog tome je prije svega uvođenje novih, djelotvornijih citostatika i novijih kombinacija u kliničku upotrebu, kao i poboljšano suportivno liječenje za vrijeme kemoterapije (antiemetici). Od citostatika se najčešće upotrebljavaju docetaksel, paklitaksel, estramustin (Estracyt, Encyt), mitoksantron, vinblastin, etopozid, karboplatin, cisplatin i ciklofosamid.

Estramustin je citostatik koji se najdulje i najviše upotrebljava. Prednost mu je peroralna primjena. Kemijski je kombinacija mekloretamina i estradiola, a stvoren je s namjerom da selektivno ulazi u zloćudne stanice s estrogenim receptorima i tamo djeluje kao alkilirajuće sredstvo. Estramustin se zaista nakuplja u stanicama raka prostate, ali ne djeluje kao alkilirajuće već kao protumikrotubulno sredstvo potičući dezintegraciju mikrotubula. Daje se u ukupnoj dozi od 300 do 600 mg/m² na dan podijeljeno u 2-3 pojedinačne doze. Primjenjuje se kao monokemoterapija tijekom duljeg razdoblja u nižim dozama ili u višim dozama u kraćem razdoblju (3-5) dana i tada često u kombinaciji s drugim protumikrotubulnim sredstvima kao što su vinblastin, etopozid, a u novije vrijeme paklitaksel, docetaksel i karboplatin. Djeluje i kao radiosenzibilizirajuće sredstvo te se upotrebljava i konkomitantno sa zračenjem. Nuspojave su mu najčešće tromboembolijski poremećaji, mučnina i povraćanje, zatim osip s vrućicom, a mijelosupresija se rijetko javlja. Mitoksantron je antracendion strukturalno sličan antraciklinima. To je drugi citostatik koji se upotrebljava u liječenju uznapredovalog raka prostate. Docetaksel i paklitaksel spadaju u novu skupinu citostatika, taksana, koja je pokazala značajnu aktivnost u karcinomu prostate. Djeluju kao stabilizatori mikrotubula, onemogućujući na taj način stvaranje diobenog vretena te pokretljivost i metastaziranje tumorskih stanica. Nuspojave su im mijelotoksičnost, neurotoksičnost, alopecija i povremeno sindrom nakupljanja tekućine u intersticiju zbog pojačane propusnosti kapilara. Paklitaksel je kao monokemoterapija pokazao skromnu aktivnost, ali je u kombinaciji s estramustinom i etopozidom pokazao priličnu djelotvornost. Paklitaksel je u kombinaciji s oralnim etopozidom i estramustinom u dobro dizajniranom i dobro provedenom pokusu faze II postigao u bolesnika s uznapredovalim hormonsko-neovisnim karcinomom prostate 63% objektivnih remisija i u 65% bolesnika pad razine PSA u serumu >50%. Srednje trajanje remisije je bilo 3,2 mjeseca, a srednje preživljenje 12,8 mjeseci.⁶ Nuspojave su bile prihvatljive i nisu dovele do pogoršanja kvalitete života. Za razliku od paklitaksela, docetaksel

je kao monokemoterapija doveo do 24-40% objektivnih, mjerljivih povlačenja bolesti. U kombinaciji s estramustinom postigao je 17%-53%, prosječno 50% mjerljivih povlačenja bolesti.⁷ Srednje preživljenje u tim pokusima nažalost nije bilo dulje 10-12 mjeseci, što nije bilo značajno različito u odnosu na bolesnike s androgen neovisnim karcinomom prostate koji su podvrgnuti samo suportivnom i simptomatskom liječenju. U TABlici 1 prikazana je djelotvornost koja se u liječenju uznapredovalog raka prostate postiže nekim novijim kombinacijama citostatika. Unatoč priličnom broju pokusa faze I i II s kemoterapijom u bolesnika s rakom prostate, do sada je provedeno samo nekoliko randomiziranih pokusa faze III. U randomiziranom pokusu provedenom u Kanadi jedna je skupina bolesnika primala prednizon 10 mg, a druga skupina prednizon i mitoksantron 12 mg/m² svaka 3 tjedna.³ Bolesnici koji su primali mitoksantron i prednizon imali su statistički značajno veće smanjenje bola i dulje trajanje istog. Razlike u preživljenju nije bilo.³ U drugom randomiziranom pokusu jedna skupina je primala hidrokortizon 40 mg na dan, a druga hidrokortizon i mitoksantron 14 mg/m² svaka 3 tjedna.⁴ U tom pokusu prvenstveno je ispitivan utjecaj na preživljenje. Razlike u duljini sveukupnog preživljenja nije bilo, ali je statistički značajno dulje preživljenje bez znakova progresije bolesti imala skupina koja je primala mitoksantron i hidrokortizon. Bolesnici kod kojih je došlo do pada razine PSA u krvi >50% i >80% od početne vrijednosti imali su srednje preživljenje od 20,5 mjeseci za razliku od bolesnika kod kojih nije došlo do tako značajnog pada PSA i koji su imali preživljenje 10,3 mjeseci, što je statistički značajna razlika.⁴ U skupini koja je primala hidrokortizon i mitoksantron do pada PSA >50% došlo je u 57,4% bolesnika, a u skupini koja je primala samo hidrokortizon u 31% bolesnika. Ta je razlika statistički značajna.⁴ U oba prikazana pokusa s mitoksantronom podnošljivost je bila vrlo dobra i toksične nuspojave vrlo blage. Na temelju rezultata tih pokusa kombinacija mitoksantrona i pronizona bila je donedavno standardni kemoterapijski protokol za liječenje bolesnika s metastatskim androgen neovisnim karcinomom prostate.

U sljedećem randomiziranom pokusu uspoređena je djelotvor-

Tablica 1. Novije kombinacije citostatika u liječenju uznapredovalog raka prostate, nerandomizirani pokusi faze II²

Kombinacija citostatika	Sniženje PSA u serumu >50%(%)	Objektivno povlačenje bolesti(%)
Mitoksantron+ steroidi	33	--
Estramustin+Vinblastin	31-50	14-43
Estramustin+Paklitaksel	65	57
Estramustin+Paklitaksel+Karboplatin	63	45
Estramustin+Docetaksel	58-84	25-75
Estramustin+Etopozid	52	50
Estramustin+Etopozid+Paklitaksel	65	45
Adriamicin+Ketokonazol	55	58
Ciklofosamid	30	20

Tablica 2. Kemoterapijski protokoli za liječenje uznapredovalog raka prostate

Mitoksantron + Pronizon³	
Mitoksantron	12-14 mg/m ² i.v. svaka 3 tjedna
Pronizon	10 mg p.o. na dan (2 x 5 mg)
Mitoksantron + Hidrokortizon⁴	
Mitoksantron	12-14 mg/m ² i.v. svaka 3 tjedna
Hidrokortizon	40 mg p.o. na dan
Estramustin + Vinblastin⁵	
Estramustin	600 mg/m ² p.o. na dan/6 tjedana
Vinblastin	4 mg/m ² i.v. 1 x tjedno
Estramustin + Etopozid + Paklitaksel⁶	
Estramustin	10 mg/kg/dan p.o. 1.-14. dan
Etopozid	50 mg/m ² /dan p.o. 1.-14. dan
Paklitaksel	135 mg/m ² i.v./1 sat 2. dan
Ciklus ponoviti svaki 21. dan do 6 ciklusa	
Docetaksel + Pronizon	
Docetaksel	75 mg/m ² i.v. 1. dan
Pronizon	10 mg p.o. na dan (2 x 5 mg)
Ciklus ponoviti svaki 21. dan do 10 ciklusa	

nost vinblastina u jednoj skupini s vinblastinom i estramustinom u dugoj skupini.⁵ Skupina koja je primala vinblastin i estramustin imala je statistički značajno veći postotak bolesnika kod kojih je došlo do pada razine PSA u serumu >50% i statistički značajno dulje preživljenje bez znakova progresije bolesti, ali ne i sveukupno preživljenje, premda je uočen trend prema duljem preživljenju u skupini s kombiniranim liječenjem.⁵

Dolaskom taksana, koji su pokazali do sada najbolju djelotvornost u kombinaciji s estramustinom, situacija se promijenila na bolje. U randomiziranom pokusu faze II⁸ uspoređena je kombinacija paklitaksela i estramustina s paklitakselom samim. Paklitaksel je primjenjivan u tjednom protokolu. Sniženje razine PSA u serumu >50% postignuto je u 48% bolesnika koji su primali paklitaksel i estramustin, a u 25% onih koji su primali samo paklitaksel, što je statistički značajno više. Srednje preživljenje bilo je 15,1 mjesec kod bolesnika koji su primali paklitaksel i estramustin, odnosno 12,9 mjeseci kod bolesnika koji su primali paklitaksel. Ta razlika nije bila statistički značajna, ali je u tom pokusu kemoterapijom ipak postignuto preživljenje dulje nego u bolesnika u povijesnoj kontroli.

Dva najnovija randomizirana pokusa faze III,^{9,10} u kojima su kombinacije s docetakselom uspoređene s kombinacijom mitoksantrona i pronizona, donijela su daljnji napredak i novi standardni kemoterapijski protokol za liječenje androgen neovisnog karcinoma prostate. U SWOG 99-16 pokusu 770 muškaraca s androgen neovisnim uznapredovalim karcinomom prostate randomizirano je na kombinaciju docetaksela (60-70 mg/m²) i estramustina 3 x 280 mg p.o./5 dana, ili na standardnu kombinaciju mitoksantrona i pronizona.⁹ Liječenje je davano u 12 ciklusa. Prvenstveni cilj je bio ustanoviti razliku u sveukupnom preživljenju. Kombinacijom docetaksela i estramustina postignuto je srednje preživljenje 17,5 mjeseci, a kombinacijom mitoksantrona i pronizona 15,6 mjeseci, što je statistički značajna razlika.⁹ Duboka venska tromboza javljala se u 14% bolesnika koji su primali estramustin. U drugom pokusu (Tax 327) 1006 muškaraca s hormonsko neovisnim uznapredovalim karcinomom prostate randomizirano je na kombinaciju docetaksela (75 mg/m²/3 tjedna ili 30/m²/tjedno) i pronizona, ili standardnu kombinaciju mitoksantrona i pronizona.¹⁰ Liječenje je trajalo 10 ciklusa. Utvrditi razliku u sveukupnom preživljenju bilo je i u ovom pokusu glavni cilj. Kombinacijom docetaksela/3tjedna i pronizona postignuto je srednje preživljenje od 18,9 mjeseci, docetaksel/tjedno + pronizon 17,4 mjeseci, a mitoksantronom + pronizonom 16,5 mjeseci. Razlika u preživljenju između tretjedne kombinacije s docetakselom i kombinacije mitoksantrona i pronizona je statistički značajna i znači 24% redukcije smrtnosti kod bolesnika liječenih docetakselom u tretjednom protokolu.¹⁰ Kod bolesnika koji su primali tretjedni docetaksel febrilna neutropenija se javila u 3% slučajeva.

S oba protokola s docetakselom postignuto je značajno produženje sveukupnog preživljenja, što s dosadašnjim protokolima nije bilo moguće. Zbog prihvatljivije toksičnosti kombinacija tretjednog docetaksela i pronizona postala je nova standardna kombinacija za liječenje bolesnika s hormonsko neovisnim uznapredovalim rakom prostate.

Prognostički pokazatelji važni za primjenu kemoterapije su dobro opće tjelesno stanje (ECOG ≤2), razina hemoglobina u krvi (>10 g/L), razina LDH, gubitak težine i napokon pad razine PSA u serumu za >50%, što je i dobar prediktivni pokazatelj produljenja preživljenja.

Neki autori smatraju da i za vrijeme kemoterapije treba primjenjivati androgen-ablativno liječenje da bi se pod kontrolom držala ona mala, eventualno preostala, frakcija androgen ovisnih stanica. Prihvatljivi kemoterapijski protokoli su prikazani u TABlici 2.

Zaključak

Kombinacijom docetaksela i pronizona postiže se produljenje preživljenja bolesnika s hormono neovisnim karcinomom prostate što dosadašnjim kombinacijama nije bilo moguće. Drugim kombinacijama citostatika postiže se samo simptomatsko olakšanje i poboljšanje kvalitete života. **M**

LITERATURA

1. Tannock IF, Gospodarowicz M, Meakin W et al. Treatment of metastatic prostate cancer with low dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. *J Clin Oncol* 1989; 7:590-7.
2. Oh WK, Kantoff PW. Management of hormone refractory prostate cancer: current standards and future prospects. *J Urol* 1998; 160:1220-9.
3. 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 (see comments). *J Clin Oncol* 1996; 14:1756-64.
4. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol* 1999; 17:2506-13.
5. Hudes G, Einhorn L, Ross E, et al. Vinblastin versus vinblastin plus oral estramustine phosphate for patients with hormone-refractory prostate cancer: A Hoosier Oncology Group and Fox Chase Network phase III trial. *J Clin Oncol* 1999; 17:3160-6.
6. Smith DC, Esper P, Strawderman M, et al. Phase II trial of oral estramustine, oral etoposide and intravenous paclitaxel in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:1664-71.
7. Sinibaldi VJ, Carducci MA, Moore-Cooper S, et al. Phase II evaluation of docetaxel plus one-day oral estramustine phosphate in the treatment of patients with androgen independent prostate carcinoma. *Cancer* 2002; 94:1457-62.
8. Berry W, Gregurich M, Dakhil S, et al. Phase II randomized trial of weekly paclitaxel (Taxol) with or without estramustine phosphate in patients with symptomatic hormone-refractory metastatic carcinoma of the prostate (HRMCP). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:175a(abst 696).
9. Petrylak DP. Chemotherapy for androgen-independent prostate cancer. *World J Urol* 2005; 23:10-3.
10. 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.