

Wstęp: U części chorych z rozsiałym, hormonoopornym rakiem stercza (*hormone-refractory prostate cancer* – HRCP) stosuje się paliatywną chemioterapię. Leczenie oparte o mitoksantron poprawia jakość życia i wpływa na zmniejszenie stężenia PSA, nie wykazuje jednak wpływu na przeżycia całkowite. Wpływ taki udało się wykazać, stosując chemioterapię docetakselem.

Cel pracy: Porównanie odpowiedzi na paliatywną chemioterapię wg schematu mitoksantron + prednizon vs docetaksel + prednizon, stosowaną w leczeniu chorych na HRCP.

Materiał i metody: Retrospektywna analiza objęła 51 mężczyzn z rozsiałym HRCP leczonych chemioterapią. Wiek chorych zawierał się w przedziale od 51 do 86 lat (mediana 69). Stosowano dwa programy leczenia: mitoksantron + prednizon ($n = 30$) oraz docetaksel + prednizon ($n = 21$). Oceniono uzyskanie odpowiedzi na leczenie oraz potencjalne znaczenie predykcyjne: wieku, stopnia sprawności przed leczeniem, wyjściowych stężeń swoistego antygenu sterczowego (*prostate specific antigen* – PSA) i hemoglobiny.

Wyniki: W grupie leczonej mitoksantronem stwierdzono 63,3% odpowiedzi, a w grupie leczonej docetakselem 76,2%. Nie stwierdzono istotnej różnicy w odsetku odpowiedzi pomiędzy badanymi grupami ($p = 0,2540$). Nie zaobserwowano również istotnego wpływu żadnego z badanych parametrów na uzyskanie odpowiedzi.

Wnioski: Chemioterapia u chorych na HRCP jest efektywnym postępowaniem terapeutycznym zarówno przy użyciu mitoksantronu, jak i docetakselu (w obu przypadkach w skojarzeniu z prednizonem).

Słowa kluczowe: rak stercza, chemioterapia, docetaksel, mitoksantron.

Porównanie odpowiedzi na paliatywną chemioterapię mitoksantron + prednizon versus docetaksel + prednizon u pacjentów z rozsiałym, hormonoopornym rakiem stercza

The comparison of response to palliative chemotherapy with mitoxantrone + prednisone versus docetaxel + prednisone in patients with disseminated hormone-refractory prostate cancer

Grzegorz Świątoniowski¹, Marcin Ekiert², Katarzyna Soter², Krzysztof Rogala¹, Anna Jakieta¹, Piotr Dziegiel³

¹Klinika Chorób Wewnętrznych, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką we Wrocławiu

²Katedra Onkologii i Klinika Onkologii Ginekologicznej, Akademia Medyczna we Wrocławiu; Oddział Chemioterapii, Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

³Katedra i Zakład Histologii, Akademia Medyczna we Wrocławiu

Wstęp

W leczeniu rozsiałego raka stercza zasadniczą rolę odgrywa hormonoterapia. Po wyczerpaniu jej skuteczności u części pacjentów można rozważyć kwalifikację do chemioterapii. Wśród możliwych opcji terapeutycznych największe znaczenie mają schematy oparte o mitoksantron bądź docetaksel. Nie udało się wykazać wpływu chemioterapii opartej o mitoksantron na przeżycia całkowite, niemniej może wpływać pozytywnie na jakość życia chorych [1, 2]. Leczenie z użyciem docetakselu wpływa na wydłużenie przeżyć, ale wiąże się z możliwością wystąpienia istotnych objawów niepożądanych [3, 4].

Celem niniejszej pracy jest porównanie odpowiedzi na paliatywną chemioterapię wg schematu mitoksantron + prednizon vs docetaksel + prednizon, stosowanej w leczeniu rozsiałego, hormonoopornego raka stercza (*hormone-refractory prostate cancer* – HRCP).

Materiał i metody

W latach 2004–2008 w Klinice Chorób Wewnętrznych leczono za pomocą chemioterapii 51 mężczyzn z HRCP. Wiek chorych mieścił się w przedziale 51–86 lat (mediana 69, średnia 68,4 roku). Najczęstszą lokalizacją przerzutów był kościec (43 chorych), w dalszej kolejności – węzły chłonne przestrzeni zaotrzewnowej lub pachwin ($n = 13$), płuca ($n = 5$), wątroba ($n = 3$) i CUN ($n = 1$). Stężenie PSA u wszystkich badanych przekraczało górną granicę normy (4 ng/ml), przyjmując wartości w zakresie 7–2700 ng/ml. Wyjściowy stopień sprawności pacjentów, oceniany wg kryteriów WHO, wahał się od 1 do 2. W grupie leczonej docetakselem 14,3% chorych miało stopień sprawności 2, a grupie leczonej mitoksantronem 43,3% chorych.

Do leczenia cytostatykami zakwalifikowano pacjentów w zadowalającym stanie ogólnym (PS wg WHO 1–2), po niepowodzeniu co najmniej 2 rzutów hormonoterapii, z trudnościami w opanowaniu objawów z użyciem wyłącznie leczenia objawowego i wykazujących dużą motywację do próby terapii cytostatycznej. Za kryterium hormonooporności uznano wystąpienie progres-

Introduction: Some patients with disseminated, hormone-refractory prostate cancer (HRPC) are treated with palliative chemotherapy which, if based on mitoxantrone, can improve the quality of life and influences PSA decrease. However, it does not influence the overall survival. Such influence has been reported with the use of docetaxel-based therapy.

Aim of the study: To compare the response to palliative chemotherapy with mitoxantrone with prednisone vs. docetaxel with prednisone used in HRPC. **Material and methods:** The retrospective analysis included 51 males with disseminated HRPC treated with chemotherapy. The age of patients ranged from 51 to 86 years (median 69). Two therapeutic protocols – mitoxantrone with prednisone and docetaxel with prednisone ($n = 21$) – were implemented. The obtained responses to treatment and the potential predictive significance of factors such as age, performance status before treatment, initial level of PSA and haemoglobin were evaluated.

Results: In the mitoxantrone group 63.3% responses and in the docetaxel group 76.2% were observed. A significant difference in percentage response between groups was not observed ($p = 0.2540$). No significant influence of the examined parameters was observed. **Conclusion:** Chemotherapy in patients with HRPC is an effective therapeutic treatment using mitoxantrone or docetaxel (both with prednisone).

Key words: prostate cancer, chemotherapy, docetaxel, mitoxantrone.

sji choroby (50-procentowe zwiększenie stężenia PSA w stosunku do nadiru lub wystąpienie nowych ognisk przerzutowych) po co najmniej 2 rzutach hormonoterapii. Pomiar stężenia testosteronu w osoczu wykonywano jedynie u chorych ($n = 3$), u których istniały kliniczne przesłanki nieskuteczności kastracji farmakologicznej. Badanie stężenia testosteronu nie potwierdziło tego przypuszczenia.

Leczenie prowadzono wg dwóch programów leczenia:

- mitoksantron + prednizon – w dawkach odpowiednio 12 mg/m² i 10 mg/dobę;
- docetaksel + prednizon – w dawkach odpowiednio 75 mg/m² i 10 mg/dobę.

Program z mitoksantronem zastosowano u 30 chorych, program z docetakselem – u 21. Podano średnio 5,6 (mediana 6) cykli chemioterapii na pacjenta (od 1 do 12) otrzymującego chemioterapię mitoksantronem i 5,5 (mediana 6) cykli w przypadku programu z docetakselem (od 3 do 6). Podczas chemioterapii pacjenci byli poddani nadal farmakologicznej ($n = 38$) bądź chirurgicznej ($n = 13$) kastracji.

Z uwagi na małą liczebność grupy oraz specyfikę rozsiewu (przewaga zmian niemierzalnych – rozsiew do kośćca) w obu z analizowanych grup (leczonych docetakselem bądź mitoksantronem) wyróżniono chorych:

- nieodpowiadających na leczenie (zwiększenie stężenia PSA o ponad 25% lub wzrost zapotrzebowania na narkotyczne środki przeciwbólowe o co najmniej 25% lub pojawienie się nowych zmian mierzalnych/niemierzalnych lub progresja zmian mierzalnych zgodnie z kryteriami RECIST),
- odpowiadających na leczenie (pozostali).

Ocenie poddano:

- uzyskanie odpowiedzi na leczenie w obu badanych grupach,
- wpływ wieku (< 65. roku życia vs > 65. roku życia) i stopnia sprawności przed leczeniem (PS 1 vs PS 2) na uzyskanie odpowiedzi,
- wpływ wyjściowego stężenia PSA (< 500 ng/ml vs > 500 ng/ml, punkt odcięcia ustalony na poziomie średniej wartości stężenia PSA wynoszącej 499 ng/ml) na uzyskanie odpowiedzi,
- wpływ wyjściowego stężenia hemoglobiny (punkt odcięcia zgodnie z definicją niedokrwistości wg WHO – 11 g%) na uzyskanie odpowiedzi,
- wpływ lokalizacji przerzutów na uzyskanie odpowiedzi.

Analizę statystyczną uzyskanych wyników przeprowadzono przy pomocy oprogramowania Statistica 6.0 (StatSoft®). Do oceny istotności różnic międzygrupowych użyto dokładnego testu Fishera ($p < 0,05$). Wyodrębniono czynniki predykcyjne uzyskania odpowiedzi, używając analizy logitowej z rozkładem dwumianowym. Istotność statystyczną przyjęto dla $p < 0,05$.

Wyniki

Odpowiedź na leczenie w obu badanych grupach

W grupie leczonej mitoksantronem stwierdzono 63,3% odpowiedzi, a w grupie leczonej docetakselem 76,2%. Nie stwierdzono istotnej różnicy w odsetku odpowiedzi pomiędzy badanymi grupami ($p = 0,2540$).

Wpływ badanych parametrów na uzyskanie odpowiedzi terapeutycznej

Analizowano wpływ następujących parametrów na uzyskanie odpowiedzi: wiek i stopień sprawności przed leczeniem, wyjściowe stężenie PSA i hemoglobiny, lokalizację przerzutów. Żaden z powyższych parametrów nie wykazał statystycznie istotnego wpływu na uzyskanie odpowiedzi ($p > 0,05$).

Dyskusja

Chemioterapia u chorych na HRPC wiąże się z kilkoma istotnymi problemami. Po pierwsze, optymalizacją samego programu chemioterapii. Po drugie, próbą określenia czynników predykcyjnych pozwalających wybrać grupę chorych o maksymalnym prawdopodobieństwie odpowiedzi na leczenie, przy zaniechaniu obciążającej terapii u chorych z małym prawdopodobieństwem odpowiedzi. Po trzecie, minimalizacją działań ubocznych leczenia chemicznego [5].

W drugiej połowie lat 90. ubiegłego wieku udało się w badaniu III fazy [1] dowieść pozytywnego wpływu skojarzenia mitoksantronu z prednizonem na kontrolę bólu, jakość życia, wydłużenie czasu do progresji i redukcję stężenia PSA u chorych na HRPC. Autorzy uzyskali 29% pozytywnych odpowiedzi na leczenie, przy czym zasadniczym punktem końcowym badania była redukcja bólu o 2 stopnie w 6-stopniowej skali udostępnionej pacjentom. Podobne wyniki uzyskano w innym, nieco późniejszym (z 2002 r.) badaniu III fazy [2]. W analizowanym materiale uzyskano 63,3% odpowiedzi u chorych leczonych mitoksantronem w skojarzeniu z prednizonem. Na podkreślenie zasługują istotne trudności w obiektywizacji oceny na leczenie cytostatyczne osób z HRPC, wiążące się z przewagą zmian niemierzalnych (rozsiew do kośćca), rolą zmian stężenia PSA w surowicy w trakcie terapii oraz oceną bólu, będącego na tym etapie choroby niejednokrotnie głównym problemem pacjentów. Fakt ten utrudnia porównywanie wyników różnych autorów. Problem ten nie dotyczy porównywania przeżyć. W omawianych badaniach [1, 2] nie udało się wykazać wpływu leczenia chemicznego opartego o mitoksantron na przeżycia chorych. Cel ten został osiągnięty w badaniach oceniających docetaksel z prednizonem bądź estramustyną (w porównaniu z chemioterapią mitoksantron + prednizon) [3, 4]. Niedawno opublikowana długoletnia analiza przeżyć chorych z badania TAX 327 potwierdziła przewagę w przeżyciach całkowitych chorych leczonych z użyciem docetakselu w skojarzeniu z prednizonem w stosunku do leczonych z zastosowaniem mitoksantronu [6].

W badaniu TAX 327, stosując docetaksel, uzyskano redukcję stężenia PSA o przynajmniej 50% u prawie połowy chorych (odpowiednio dla mitoksantronu – 32%), natomiast poprawę kontroli bólu u ok. 1/3 chorych (vs 22% dla mitoksantronu) [4]. W materiale autorów niniejszej pracy stwierdzono w grupie leczonej mitoksantronem 63,3%, a w grupie leczonej docetakselą 76,2% odpowiedzi wg kryteriów podanych w metodyce. Różnica nie jest istotna statystycznie, co może jednak wynikać z małej liczebności badanych grup. Rozbieżność w obserwowanych w różnych badaniach odsetkach odpowiedzi na leczenie może być związana z odmiennym określeniem kryteriów odpowiedzi na leczenie. Na podkreślenie zasługuje fakt niezidentyfikowania przez autorów czynników predykcyjnych w badanej grupie chorych, co skłania do dalszych poszukiwań.

Wnioski

Chemioterapia u chorych na HRPC jest efektywnym postępowaniem terapeutycznym zarówno przy użyciu mitoksantronu, jak i docetakselu (w obu przypadkach w skojarzeniu z prednizonem). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku odpowiedzi na leczenie z użyciem obu programów, co może wynikać z małej liczebności badanych grup.

Piśmiennictwo

1. 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: 1756-64.
2. Berry W, Dakhil S, Modiano M, Gregurich M, Asmar L. Phase III study of mitoxantrone plus low-dose prednisone versus low-dose prednisone alone in patients with asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 2002; 168: 2439-43.
3. 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.
4. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al.; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502-12.
5. Krzakowski M. Chemioterapia raka gruczołu krokowego. *Onkol Prakt Klin* 2005; 1: 72-5.
6. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. 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.

Adres do korespondencji

dr med. **Marcin Ekiert**
Katedra Onkologii, Akademia Medyczna we Wrocławiu
pl. Hirszfelda 12
53-413 Wrocław
tel. +48 71 368 93 63
e-mail: 111222333@epf.pl