

Predictors of chemotherapy induced toxicity in 421 patients with metastatic castration resistant prostate cancer – results from a single institution

Per Kongsted¹, Inge Marie Svane¹, Henriette Lindberg¹ and Lisa Sengeløv¹

¹Department of Oncology, Herlev Hospital, University of Copenhagen, Denmark

Per Kongsted, M.D

Dansk Urologisk Cancer Gruppens Årsmøde
02.10.2015

Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer

Ian F. Tannock, M.D., Ph.D., Ronald de Wit, M.D., William R. Berry, M.D.,
Jozsef Horti, M.D., Anna Pluzanska, M.D., Kim N. Chi, M.D.,
Stephane Oudard, M.D., Christine Théodore, M.D.,
Nicholas D. James, M.D., Ph.D., Ingela Turesson, M.D., Ph.D.,
Mark A. Rosenthal, M.D., Ph.D., and Mario A. Eisenberger, M.D.,
for the TAX 327 Investigators

¹Tannock et al, Engl J Med 2004; 351:1502-12

Patienter behandlet med docetaxel (75 mg/m² /hver 3. uge) og
prednisone (10 mg dagligt) i 5 randomiserede fase III studier:

Median OS (range), 18.9 – 21.5 måneder (n=2709)¹⁻⁵

²Scher et al, J Clin Oncol 2011;29:2191-2198

³Kelly et al, J Clin Oncol 2012; 30:1534-1540

⁴Tannock et al, Lancet Oncol 2013;14:760-768

⁵Araujo et al, Lancet Oncol 2013;14:1307-1316

Baggrund (2)

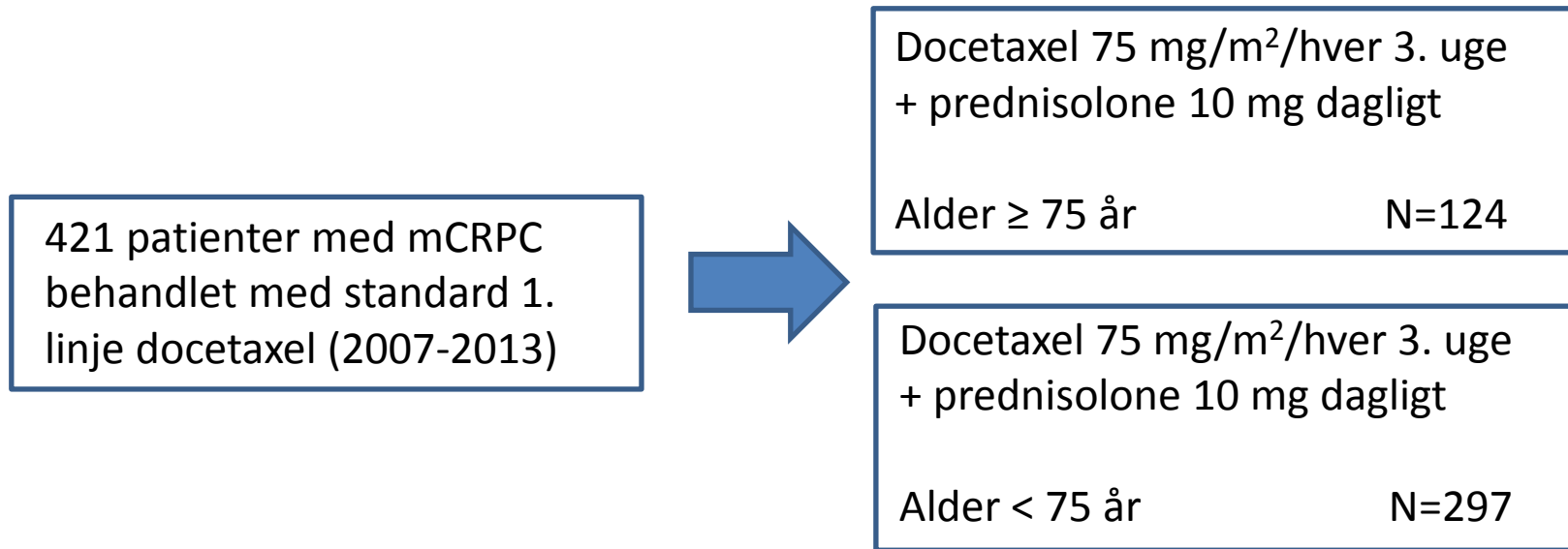
Median OS, 18.9 – 21.5 måneder (n=2709)

- Kan vi direkte overføre resultater fra randomiserede fase III studier til brug i daglig klinisk praksis?
 - Højere frekvens af bivirkninger og dosisreduktioner i "real life" patienter¹
- Kan vi identificere patienter med særlig høj risiko for behandlingsrelateret toksicitet?
- Påvirker dosisreduktioner effekten af behandlingen?
- Hvad med de ældre patienter?
 - Samme effekt af docetaxel (75 mg/m² /hver 3. uge) + prednisone i yngre og ældre (≥75 år) mænd (TAX327 subgruppe analyse)²

¹Templeton et al, Ann Oncol 2013;24:2972-2977

²Horgan et al, J Geriatr Oncol 2014;5:119-126

Materiale og metoder



-**Non-hematologisk toksicitet (NHT):** “Common Terminology Criteria for Adverse Events” (CTCAE) version 4.0.

Prædiktion af grad 3-4 NHT og febril neutropeni ved logistisk regression.

-**Behandlings evaluering:** Prostate cancer clinical trials working group 2 (PCWG2) retningslinjer¹. Febril neutropeni defineret som i ESMOs retningslinjer.

-**Behandlingseffekt:** Progressionfri overlevelse (PFS) og “overall survival” (OS) beregnet ud fra Kaplan-Meier metoden.

Prediktive faktorer for OS beregnet ved hjælp af Cox regression.

Resultater (1)

	Alle patienter	Alder < 75 år	Alder ≥ 75 år	p-værdi*
Gleason score ≤ 7 n, (%)	106 (28.3)	71 (25.9)	35 (35.0)	p=0.828 ¹
Gleason score 8-10 n, (%)	268 (71.7)	203 (74.1)	65 (65.0)	p=0.245 ¹
Tid fra primær diagnose til initiering af docetaxel, (måneder) median, [IQR]	39 [21-67]	32.0 [19-60]	53.5 [31-87]	p<0.001 ³
Tidligere MESCC n, (%)	87 (20.7)	64 (21.5)	23 (18.5)	p=0.488 ¹
ECOG PS 0-1 (%)	327 (77.7)	239 (80.5)	88 (71.0)	p=0.036 ¹
ECOG PS ≥2 (%)	90 (21.4)	55 (18.5)	35 (28.2)	p=0.027 ¹
Hæmoglobin (g/dl), median, [IQR]	12.1 [10.8-13.4]	12.1 [10.5-13.4]	12.4 [11.1-13.4]	p=0.415 ³
ALP (U/l), median, [IQR]	199 [100-462]	205 [100-522]	168 [101-429]	p=0.569 ³
LDH (U/l) > ULN (%)	227 (54.8)	174 (60.0)	53 (42.7)	p=0.001 ¹
PSA (ng/ml), median, [IQR]	240 [106-638]	232 [99-572]	283 [109-734]	p=0.037 ³
Efterfølgende cabazitaxel n, (%)	90 (21.4)	70 (23.6)	20 (16.1)	p=0.090 ¹
-abiraterone acetate n, (%)	114 (27.1)	84 (28.3)	30 (24.2)	p=0.389 ¹
-enzalutamide n, (%)	32 (7.6)	22 (7.4)	10 (8.1)	p=0.817 ¹

Forkortelser: **IQR**, "interquartile range"; **MESCC**, metastatic epidural spinal cord compression **ECOG**, Eastern Cooperative Oncology Group; **PS**, performance status; **ALP**, alkalisk phosphatase; **LDH**, lactat dehydrogenase; **ULN**, upper limit of normal; **PSA**, prostata specifikt antigen

*sammenligning mellem aldersgrupperne; ¹Chi-squared; ²Fischser's exact test; ³Mann-Whitney U

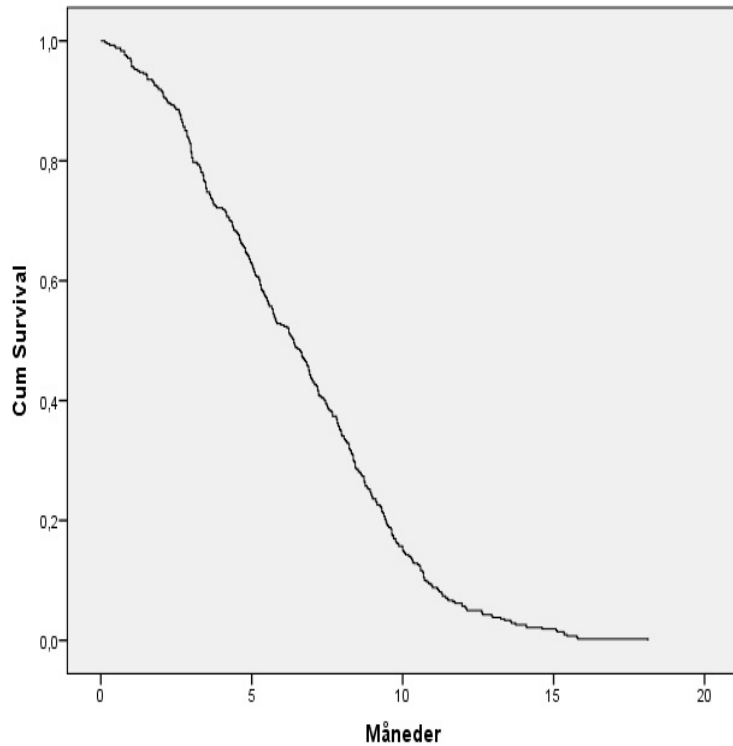
Resultater (2)

	All patients N=421	Age < 75 years N=297	Age ≥ 75 years N=124	p-value*
Docetaxel cykli (median), [IQR]	7 [1-19]	7 [1-19]	7 [1-15]	p=0.097 ³
Dosisreduktion ved start af docetaxel n, (%)	44 (10.5)	23 (7.7)	21 (16.9)	p=0.005 ²
Dosisreduktion under docetaxel n, (%)	137 (32.5)	85 (28.6)	52 (41.9)	p=0.008 ¹
CTCAE grad 3-4 NHT n, (%)	197 (46.8)	122 (41.1)	75 (60.5)	p<0.0001 ¹
-Gastrointestinal n, (%)	40 (9.5)	24 (8.1)	16 (12.9)	p=0.124 ¹
-Genitourinary n, (%)	54 (12.8)	33 (11.1)	21 (16.9)	p=0.103 ¹
-Thrombose n, (%)	4 (1.0)	0 (0.0)	4 (3.2)	p=0.002 ²
-Febril neutropeni n, (%)	47 (11.2)	31 (10.4)	16 (12.9)	p=0.464 ¹
-Infektion uden CTC grad 4 neutropeni n, (%)	110 (26.1)	69 (23.2)	41 (33.1)	p=0.036 ¹
-Andre n, (%)	116 (27.6)	72 (24.2)	44 (35.5)	p=0.019 ¹
Hospitalindlæggelse (%)	172 (40.9)	105 (35.4)	67 (54.0)	p<0.0001 ¹
Død indenfor 28 dage efter sidste infusion af docetaxel n, (%)	22 (5.2)	14 (4.7)	8 (6.5)	p=0.465 ¹

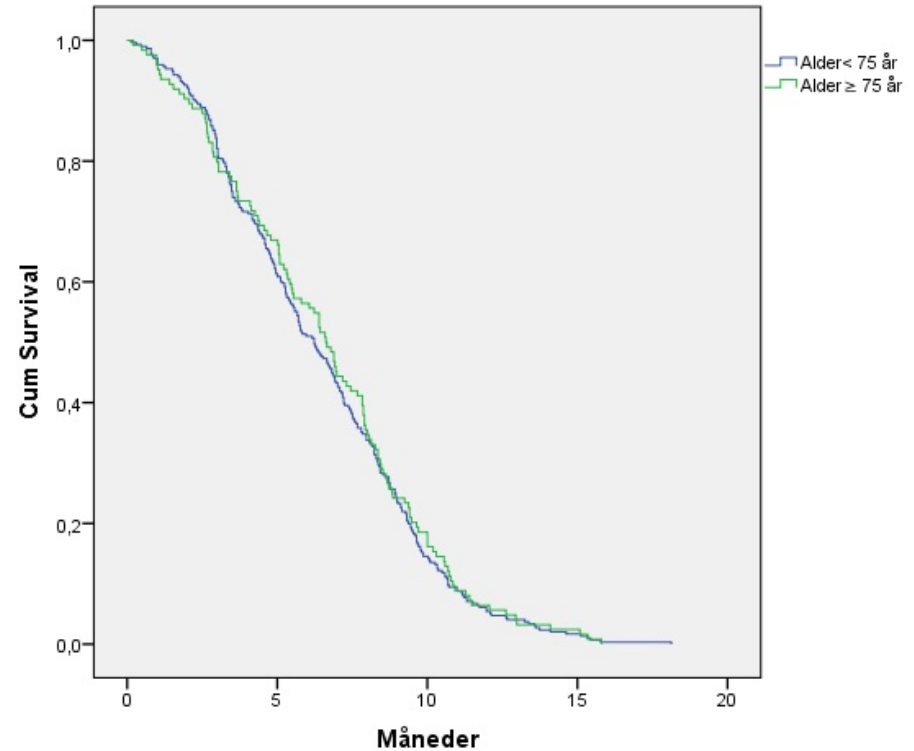
Forkortelser: **CTCAE**, common terminology criteria for adverse events; **NHT**, non-hæmatologisk toksicitet;

*sammenligning mellem aldersgrupperne; ¹Chi-squared; ²Fischser's exact test; ³Mann-Whitney U

PFS i de to patientgrupper



Median PFS_{alle}: 6.4 måneder, 95%CI (5.8-6.9)

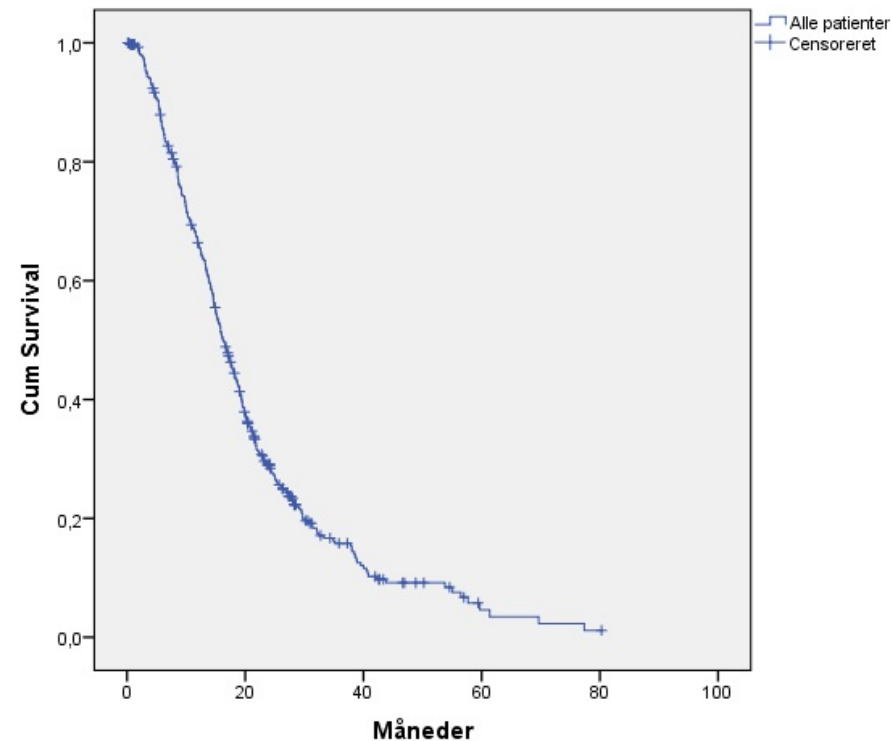


Median PFS_{alder < 75 years} = 6.2 måneder, 95%CI 5.5-6.9

Median PFS_{alder ≥ 75 years} = 6.6 måneder, 95%CI 5.9-7.4

p=0.656, log Rank

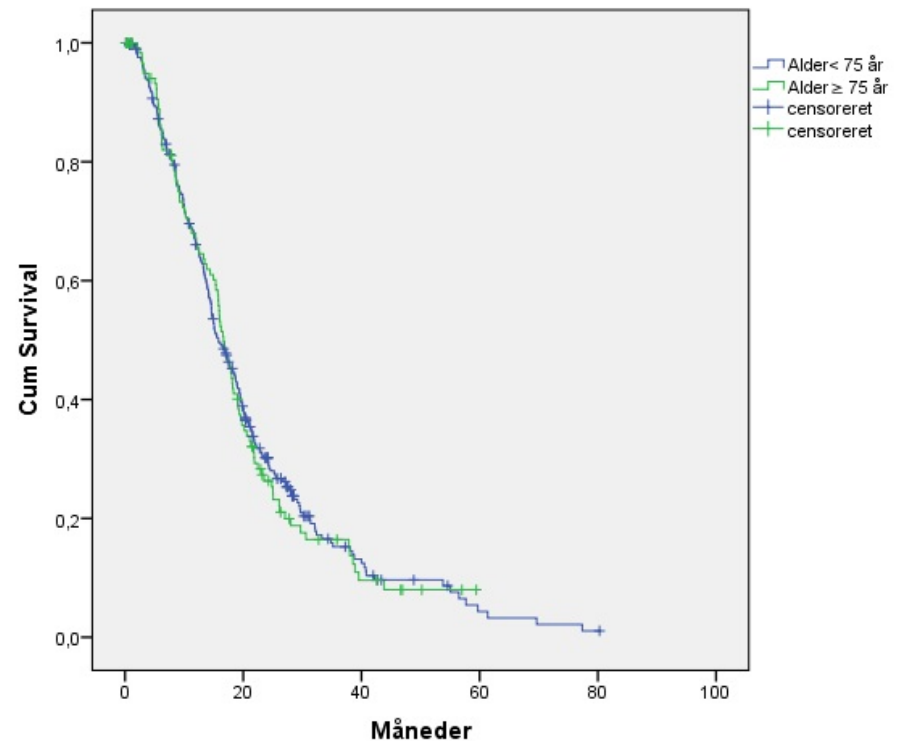
OS i de to patientgrupper



Median OS_{alle}: 15.4 måneder (95%CI 14.1-16.6)

TAX327, "Q3w" behandlings arm:

Median OS: 18.9 måneder (95%CI 17.0-21.2)



Median OS_{Alder < 75}: 15.0 måneder , 95%CI 13.4-16.6)

Median OS_{Alder ≥ 75}: 16.0 måneder , 95%CI 14.4-17.6)

p= 0.904 (Log Rank)

TAX327, alder ≥75 år subgruppe analyse¹:

Median OS: 18.9 måneder

Prediktorer for OS

Inkluderede variable i den univariate cox regression model	Hazard ratio	95%CI (Hazard ratio)	p-værdi
Tid til start af docetaxel (måneder)	0.993	0.989-0.996	<0.0001
Alder (< 75 år vs ≥75 år)	0.996	0.982-1.011	0.610
Hæmoglobin (g/dl)	0.895	0.841-0.952	<0.0001
ECOG PS (0-1 vs ≥2)	1.872	1.454-2.410	<0.0001
ln ALP (U/l)	1.596	1.421-1.791	<0.0001
LDH > ULN (U/l) (nej vs ja)	2.500	1.998-3.130	<0.0001
ln PSA (ng/ml)	1.245	1.142-1.357	<0.0001
Dosisreduktion (nej vs ja)	0.966	0.777-1.201	0.754
Variable i den endelige multi-variate analyses (efter "backward elimination")	Hazard ratio	95%CI (Hazard ratio)	p-værdi
Tid til start af docetaxel (måneder)	0.994	0.990-0.997	0.001
Hæmoglobin (g/dl)	0.844	0.792-0.900	<0.0001
ECOG PS (0-1 vs ≥2)	1.334	1.022-1.742	0.034
LDH > ULN (U/l) (nej vs ja)	1.847	1.452-2.350	<0.0001
ln PSA (ng/ml)	1.115	1.058-1.260	0.001

Forkortelser: **ECOG**, Eastern Cooperative Oncology Group; **PS**, performance status; **ALP**, alkalisk fosfatase; **LDH**, lactat dehydrogenase; **ULN**, upper limit of normal; **PSA**, prostata specifikt antigen;

Prediktorer for grad 3-4 NHT

Inkluderede variable in den univariate logistiske regressions model	Odds ratio	95%CI (Odds ratio)	p-værdi
Tid til start af docetaxel (måneder)	1.00	1.00-1.01	0.347
Alder (< 75 år vs ≥75 år)	2.20	1.43-3.37	<0.0001
Hæmoglobin (g/dl)	0.89	0.81-0.99	0.031
Tidligere MESCC (nej vs ja)	1.72	1.07-2.77	0.026
ECOG PS (0-1 vs ≥2)	1.42	1.08-1.86	0.061
In ALP (U/l)	1.07	0.87-1.30	0.539
LDH > ULN (U/l) (nej vs ja)	1.30	0.88-1.91	0.190
In PSA (ng/ml)	1.19	1.02-1.38	0.023
Endelige variable i den multi-variate analysis (efter "backward elimination")	Odds ratio	95%CI (Odds ratio)	p-værdi
Alder (< 75 år vs ≥75 år)	2.33	1.51-3.61	<0.0001
Hæmoglobin (g/dl)	0.89	0.80-0.99	0.026
Tidligere MESCC (nej vs ja)	1.70	1.05-2.78	0.032

Forkortelser: **NHT**, non-hæmatologisk toksicitet; **MESCC**, metastatic epidural spinal cord compression; **ECOG**, Eastern Cooperative Oncology Group; **PS**, performance status; **ALP**, alkalisk fosfatase; **LDH**, lactat dehydrogenase; **ULN**, upper limit of normal; **PSA**, prostata specifikt antigen;

Prediktorer for febril neutropeni

Inkluderede variable in den univariate logistiske regressions model	Odds ratio	95%CI (Odds ratio)	p-værdi
Tid til start af docetaxel (måneder)	1.01	1.00-1.01	0.167
Alder (< 75 år vs ≥75 år)	1.27	0.67-2.42	0.465
Hæmoglobin (g/dl)	0.99	0.93-1.06	0.806
Tidligere MESCC (nej vs ja)	2.74	1.44-5.22	0.002
ECOG PS (0-1 vs ≥2)	1.07	0.52-2.20	0.851
In ALP (U/l)	0.98	0.72-1.35	0.919
LDH > ULN (U/l) (ja vs nej)	1.32	0.71-2.47	0.384
In PSA (ng/ml)	1.02	0.81-1.28	0.897

Forkortelser: **MESCC**, metastatic epidural spinal cord compression; **ECOG**, Eastern Cooperative Oncology Group; **PS**, performance status; **ALP**, alkalisk phosphatase; **LDH**, lactat dehydrogenase; **ULN**, upper limit of normal; **PSA**, prostata specifikt antigen;

Konklusion

- For ”real life” patienter med mCRPC fandt vi at:
 - OS var kortere end hvad der rapporteres i randomiserede kliniske studier
 - OS var uafhængig af både alder og dosisreduktioner
 - Risikoen for alvorlige bivirkninger var højest hos ældre patienter, patienter med moderat anæmi ved ”baseline” og patienter, som tidligere havde modtaget strålebehandling for MESCC

Da behandlingseffekten ikke blev kompromitteret af dosisreduktion, kan dette tiltag overvejes for patienter med høj risiko for alvorlige bivirkninger