

Kemoterapi

Kemoterapi anvendes ved metastatisk kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC).

Behandlingsmålet er at opnå sygdomskontrol i en periode, således at patienten kan opnå lindring af sine symptomer og levetidsforlængelse. Almindeligvis defineres mCRPC ved dokumenteret sygdomsprogression, serum testosteron i kastrationsniveau og afklaret withdrawal effekt efter antiandrogen behandling (Scher 2008). Ved kemoterapi anbefales at fortsætte med kastrationsbehandling for at optimere effekten. Målbart sygdom er kun påviselig hos 20-30 % af patienterne, hvorfor de fleste studier baserer sig på PSA respons, klinisk respons med livskvalitetsmål, tid til progression og overlevelse. PSA er et meget anvendt effektmål, men man bør være bevidst om at metastatisk sygdom og symptomatologi også har en væsentlig association til forventet restlevetid. Giver kemoterapi i tidligere faser af sygdomsforløbet bør det være som led i forsøgsprotokol.

Flere cytostatika (estramustin, 5-fluorouracil, cyclophosphamid, doxorubicin, mitoxantrone, og docetaxel) har været undersøgt ved mCRPC (Shelley 2006), men kun få bliver anvendt rutinemæssigt på grund af behandlingsrelateret toksicitet og ringe respons. Mitoxantrone og steroid har en pallierende effekt (Tannock 1996; Kantoff 1999; Berry 2002) og dette regime har været godkendt som standard behandling i USA. Studier med docetaxel (Tannock 2004; Petrylak 2004) og med cabazitaxel (de Bono 2010) har yderligere påvist levetidsforlængelse og er godkendt som standard behandling til mCRPC i USA og Europa.

Docetaxel

Effekten af docetaxel blev afgørende påvist i to fase III studier, TAX-327 (Tannock 2004; Berthold 2008) og SWOG 99-16 (Petrylak 2004), hvor patienter med mCRPC blev inkluderet.

SWOG 99-16 var en fase III undersøgelse, hvor 770 patienter med mCRPC blev randomiseret til enten docetaxel 60 mg/m² hver tredje uge plus estramustin eller mitoxantrone 12mg/m² hver tredje uge plus prednisolon. Behandlingsvarigheden var 12 serier kemoterapi.

Docetaxel regimet reducerede risikoen for død med 20 %, HR = 0,80 [95 % CI 0.67–0.97]. Median overlevelsen blev øget fra 15,6 til 17,5 måneder, med signifikant forlænget tid til progression, 6,3 vs 3,2 måneder. Der var også signifikant flere med PSA respons, 50 vs 27 %. Docetaxel sammen med estramustine medførte stigning i alvorlige bivirkninger (grad 3-5), herunder øget kardiovaskulær bivirkninger med blandt andet dyb venetrombose og lungeemboli, som blev tilskrevet den østrogene effekt af estramustin. I et nyere studie (Machiels 2008) med estramustine kombineret med docetaxel fandt man tilsvarende øgede bivirkninger uden at forbedre overlevelsen i forhold til docetaxel alene.

TAX-327 var en fase III undersøgelse, hvor 1006 mænd med mCRPC (med og uden smerter) blev randomiseret til tre grupper, der blev behandlet med enten docetaxel 75 mg/m² hver tredje uge plus prednisolon 10 mg dgl. eller docetaxel 30 mg/m² ugentligt i 5 af 6 uger plus prednisolon eller mitoxantrone 12 mg/m² hver tredje uge plus prednisolon. Behandlingsvarigheden var 30 uger i alle tre grupper. Der var signifikant længere overlevelse og højere PSA- og smerte-respons rater for gruppen som fik tre ugers docetaxel sammenlignet med mitoxantrone.

I forhold til mitoxantrone reducerede tre ugers docetaxel regimet risikoen for død med 21 %; HR = 0,79 [95 % CI 0.67–0.93]. Median overlevelsen blev øget fra 16,3 til 19,2 måneder og tre-års overlevelsen fra 13,5 til 18,6 procent svarende til en relativ stigning i overlevelsen på 38 %. Ugentlig docetaxel viste en mindre og ikke signifikant effekt på overlevelsen. Sammenlignet med mitoxantrone viste tre ugers docetaxel regimet desuden signifikant oftere PSA respons (45% vs 32%), smerte respons (35% vs 22%) og forbedret livskvalitet (22% vs 13%). Alvorlige (grad 3 og 4) bivirkninger var håndterbare. Ved tre ugers docetaxel regimet var der 11 %, der stoppede

behandlingen på grund af bivirkninger. De hyppigst rapporterede gener var: hårtab (65%), træthed (53%), kvalme (42%), diare (32%), negleforandringer (30%), sensorisk neuropati (30%), stomatit (20%), perifere ødemer (19%), smagsændring (18%). Der var 32 % der havde svær neutropeni og hyppigheden af febril neutropeni i hele forløbet var 3 %.

Cabazitaxel

Effekt med levetidsforlængelse af cabazitaxel blev påvist i et fase III studie, TROPIC (de Bono 2010), der inkluderede mCRPC, som progredierede under eller efter docetaxelbehandling.

TROPIC undersøgelsen inkluderede 755 patienter med mCRPC. De blev behandlet med prednisolon 10 mg dagligt og dertil randomiseret til enten mitoxantrone 12 mg/m² eller cabazitaxel 25 mg/m² gentaget hver 3. uge til i alt max 10 serier. Cabazitaxel gruppen havde signifikant bedre overlevelse med en reduktion i risikoen for død med 30 %; HR = 0,70 [95 % CI 0.59–0.83]. Median overlevelsen blev øget fra 12,7 til 15,1 måneder. Der var også signifikant længere tid til progression (1,4 vs 2,8 mdr), hyppigere tumor respons (4,4 vs 14,4 %) og PSA-respons (17,8 vs 39,2 %). Omvendt kunne man ikke påvise forbedret smerterespons. Hyppigste alvorlige bivirkninger var neutropeni (58 vs 83 %), herunder febril neutropeni (1,3 vs 7,5 %) og diare (<1 vs 6,2 %) når patienten fik cabazitaxel sammenlignet med mitoxantrone. G-CSF kan bruges til at reducere risikoen for neutropene komplikationer (de Bono 2010, supplementary webappendix). Primær profylakse med G-CSF kan overvejes hos udvalgte patienter med klinisk høj-risiko profil (alder > 65 år, dårlig performance status, tidligere febril neutropeni, tidligere omfattende strålefelter, dårlig ernæringsstatus eller anden alvorlig ko-morbiditet). Der henvises iøvrigt til EORTC guidelines vedrørende brug af G-CSF (Aapro 2011).

Hvornår bør der behandles?

I den opdaterede TAX-327 analyse (Berthold 2008) blev effekten på overlevelsen rapporteret for de forskellige undergrupper. Der var således bedre effekt på overlevelsen med tre ugers docetaxel i forhold til mitoxantrone for både patienter med og uden smerte, høj og lav PSA, unge og ældre, god og dårlig performance status, høj og lav livskvalitetsscore, med og uden visceral sygdom. Dette viser primært at disse faktorer er indikatorer for patientens prognose og ikke prediktorer for respons på docetaxel. Det samme gør sig gældende for cabazitaxel (de Bono 2010). Denne analyse besvarer ikke spørgsmålet om man skal behandle patienter, der f.eks. ikke har smerte, er gamle, eller har dårlig performance status. En forventet overlevelsesgevinst for patienten må i det enkelte tilfælde vejes op imod forventet restlevetid, samt tid og toksicitet forbundet med behandlingen. Der findes ikke en randomiseret undersøgelse, der besvarer spørgsmålet om man bør behandle med docetaxel tidligt eller sent i det kastrationsresistente sygdomsforløb. Når undergrupperne synes at have en ensartet overlevelsesgevinst kan det være motiverende for velbefindende patienter at udskyde behandlingen, samt evt. bivirkninger, til senere i sygdomsforløbet, hvor symptomerne mærkes, og man derfor kan forvente at overlevelsesgevinsten kan suppleres med en yderligere effekt på tilkommen smerte og forværret livskvalitet. Omvendt kan svært symptomatiske patienter være i så dårlig performance status, at de ikke vil tåle evt. bivirkninger, og man derfor må fraråde dem behandling. Efter behandling med docetaxel er der nu mulighed for 2. linjebehandling med cabazitaxel. Antallet af fysisk egnede patienter til 2. linje standardbehandling vil sandsynligvis stige, jo tidligere man introducerer 1. linje behandling.

Med den aktuelle evidens og flere behandlingsmuligheder kan såvel asymptomatiske som symptomatiske patienter med mCRPC tilbydes docetaxel. Tidspunkt for start på behandlingen bør dog diskuteres med den enkelte patient efter individuel vurdering.

Neuroendokrin differentiering

Blandt de neuroendokrint differentierede tumorer findes småcellet karcinom, som kan behandles med cisplatin/carboplatin og etoposid (Sella 2000; Leibovici 2007; Komiya 2009). Mistanke om aggressivt småcellet karcinom bør overvejes i tilfælde af hurtigt progredierende bløddelsmetastaser eller nytilkomne viscerale eller osteolytiske knoglemetastaser med samtidig helt lave PSA værdier. Ligeledes bør initial høj Gleason score på 9-10 skærpe mistanken. Egnede læsioner bør udvælges til biopsi mhp. at bekræfte mistanken om småcellet karcinom. Øvrige neuroendokrint differentierede tumorer behandles på vanlig vis.

REKOMMANDATIONER

- Kemoterapi kan tilbydes patienter med billeddiagnostisk påvist metastatisk CRPC.
- Henviste patienter skal have sygdomsprogression, serum testosteron i kastrationsniveau, og afklaret withdrawal effekt efter antiandrogen behandling.
- Når der alene er PSA progression, skal der være to konsekutive stigende PSA værdier over baseline værdien. PSA værdien bør være >2 ng/ml for at behandlingseffekten kan vurderes korrekt.
- Patienter, der er kandidater til kemoterapi, bør behandles med docetaxel 75 mg/m² hver 3. uge, hvilket har vist levetidsforlængelse.
- Docetaxel-resistente patienter bør behandles med cabazitaxel 25 mg/m² hver 3. uge, hvilket har vist levetidsforlængelse.
- Non-metastatisk CRPC patienter bør kun tilbydes kemoterapi i forsøgsregi.
- Småcellet karcinom i prostata behandles med cisplatin/carboplatin og etoposid

Referencer:

Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Lago LD, Donnelly JP, Kearney N, Lyman GH, Pettengell R, Tjan-Heijnen VC, Walewski J, Weber DC, Zielinski C. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011; 47: 8-32.

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 Jan 10;26(2):242-245.

De Bono JB, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J-P, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO, for the TROPIC Investigators. 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

Komiya A, Suzuki H, Imamoto T, Kamiya N, Nihei N, Naya Y, Ichikawa T, Fuse H. Neuroendocrine differentiation in the progression of prostate cancer. *Int J Urol*. 2009 16(1):37-44.

Leibovici D, Spiess PE, Agarwal PK, Tu SM, Pettaway CA, Hitzhusen K, Millikan RE, Pisters LL. Prostate cancer progression in the presence of undetectable or low serum prostate-specific antigen level. *Cancer*. 2007 Jan 15;109(2):198-204.

Machiels JP, Mazzeo F, Clausse M, Filleul B, Marcelis L, Honhon B, D'Hondt L, Dopchie C, Verschaeve V, Duck L, Verhoeven D, Jousten P, Bonny MA, Moxhon AM, Tombal B, Kerger J. Prospective randomized study comparing docetaxel, estramustine, and prednisone with docetaxel and prednisone in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 10;26(32):5261-8.

Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin M, Burch PA, Berry D, Mounpour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *New Engl J Med* 2004;351(15):1513–1520.

Sella A, Konichezky M, Flex D, et al. Low PSA metastatic androgen-independent prostate cancer. *Eur Urol* 2000;38:250-254.

Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, Eisenberger MA, Higano C, Bubley GJ, Dreicer R, Petrylak D, Kantoff P, Basch E, Kelly WK, Figg WD, Small EJ, Beer TM, Wilding G, Martin A, and Hussain M. 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; 26:1148-1159.

Shelley M, Harrison C, Coles B, Stafforth J, Wilt T, Mason M. Chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD005247. DOI: 10.1002/14651858.CD005247.pub2.

Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Ourdard S, Theodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger M, and TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *New Engl J Med* 2004;351(15):1502–1512.