

Plaatselijk gevorderde of gemetastaseerde prostaatkanker

Docetaxel (Taxotere[®], Sanofi) verandert het paradigma

Dominique-Jean Bouilliez

De sessie van het ASCO-congres over prostaatkanker, die was ingedeeld in drie hoofdstukken, heeft veel volk getrokken, met name omdat Howard Scher de eerste besluiten kwam presenteren over het uitvoeren van klinische studies van de *Prostate Cancer Working Group 3* bij prostaatkanker (1). De STAMPEDE-studie (2) en RTOG 0521-studie (3) hebben belangrijke informatie opgeleverd over de behandeling van plaatselijk gevorderde of gemetastaseerde prostaatkanker, in die mate zelfs dat het therapeutische paradigma weleens zou kunnen veranderen.

Gemetastaseerde prostaatkanker: STAMPEDE werpt tradities omver! (2)

Hormoontherapie is al meer dan 70 jaar een van de basisbehandelingen voor prostaatkanker. Ook radiotherapie verbetert de prognose van prostaatkanker in stadium N0M0. Kan je de totale overleving verbeteren door toediening van geneesmiddelen in een vroeg stadium? We denken daarbij aan docetaxel en zoledroninezuur. Docetaxel is een geneesmiddel dat doorgaans goed wordt verdragen door bejaarde patiënten en dat de overleving verbetert bij patiënten met castratieresistente, gemetastaseerde prostaatkanker. Zoledroninezuur gaat skeletcomplicaties tegen en heeft *in vitro* synergetische effecten met docetaxel (4).

“De resultaten zijn indrukwekkend. Maar ze betreffen alleen patiënten met prostaatkanker die traag ontwikkelt en die pas meerdere jaren na de diagnose metastasen vormt, ongeacht of ze al dan niet een lokale behandeling hebben gekregen. Bij analyse van de samengevoegde gegevens over de totale overleving van de studies CHAARTED, GETUG-15 en STAMPEDE kan je echter alleen maar besluiten dat toevoeging van docetaxel de overleving duidelijk en significant verlengt ($p = 0,003$). Mannen in een goede gezondheidstoestand met niet-gemetastaseerde (N+), hormoongevoelige prostaatkanker die een hoog risico inhoudt, zouden dus de mogelijkheid moeten hebben om 6 cycli docetaxel plus hormoontherapie te krijgen.”

Ian Tannock (Toronto)

De combinatie van docetaxel en hormoontherapie werd dan voorgesteld bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde, N-positieve, gemetastaseerde prostaatkanker die minstens twee van de volgende factoren vertoonden: PSA > 40ng/ml, stadium 3/4 of een gleasonscore 8-10 of recidief na chirurgie of radiotherapie met minstens één van de volgende factoren: PSA-gehalte > 4ng/ml en verdubbeld in minder dan 6 maanden tijd of PSA \geq 20ng/ml, N+ en/of M+ (5).

De STAMPEDE-studie, een gerandomiseerde fase III-studie, heeft de veiligheid en de werkzaamheid van verschillende behandelingschema's onderzocht: hormonale suppressie met of zonder zoledroninezuur, docetaxel, prednisolon, celecoxib, abirateron, radiotherapie. De resultaten die op het ASCO-congres in 2015 zijn gepresenteerd, betroffen de volgende vier behandelingsgroepen: hormonale suppressie (met een LHRH-analoog of orchidectomie) versus hormonale

suppressie + zoledroninezuur 4mg om de 3 weken tot 18 weken en daarna om de 4 weken gedurende 2 jaar versus hormonale suppressie + docetaxel 75mg/m² om de 3 weken gedurende 6 cycli plus prednisolon (10mg/d) versus een combinatie van de drie. De patiënten werden in een 2-1-1-1-verhouding gerandomiseerd. Het primaire eindpunt was de totale overleving. Secundaire eindpunten waren de progressievrije overleving, de toxiciteit, de levenskwaliteit, het optreden van botcomplicaties en de kostenefficiëntie.

Tussen oktober 2005 en maart 2013 werden 2.962 patiëntengerekruet. Daarvan werden 1.184 patiënten gerandomiseerd naar de standaardbehandeling, 593 naar zoledroninezuur, 592 naar docetaxel en 593 naar een combinatie van beide. De gemiddelde leeftijd was 65 jaar en het gemiddelde PSA-gehalte 65ng/ml. Van de patiënten vertoonde 61% metastasen, 15% was N+M0 en 24% N0M0 (mediane overleving: 42 maanden). Er was geen verschil in de recidiefvrije overleving en de totale overleving tussen de groep zoledroninezuur plus hormonale suppressie en de groep hormonale suppressie. De recidiefvrije overleving was echter duidelijk beter met docetaxel: respectievelijk 44,4 en 35,3 maanden; HR = 0,62 en $p < 10^{-11}$), net als de totale overleving (77 versus 67 maanden; HR = 0,76; $p = 0,003$) (**Figuur**).

Een combinatie van beide behandelingen verbeterde de progressievrije overleving (37 versus 21 maanden; HR = 0,62; $p < 10^{-11}$) en de totale overleving (72 versus 67 maanden; HR = 0,82; $p = 0,02$).

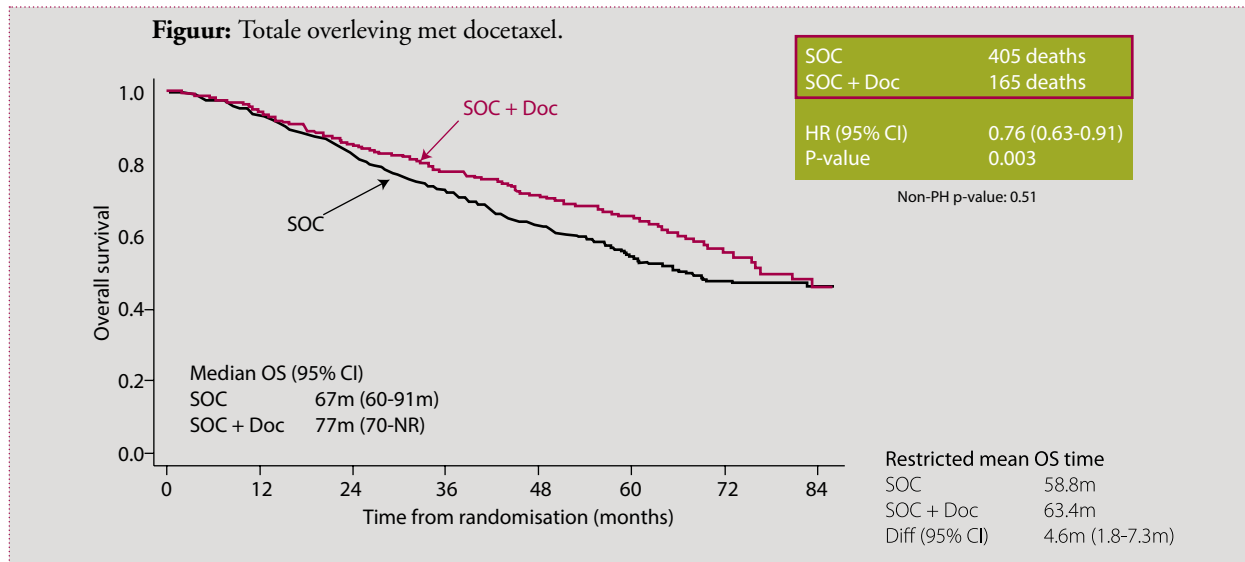
De gunstige effecten waren consistent in alle subgroepen ongeacht de subgroep: al dan niet metastasen (M0 of M1) (toevoeging van docetaxel bij metastasering verhoogde de totale overleving eveneens significant: 65 maanden versus 43 maanden; HR = 0,73; $p = 0,002$), al dan niet positieve klieren, gleasonscore, PSA-gehalte voor behandeling, de leeftijd, de algemene toestand, al dan niet concomitante behandeling met NSAID's of aspirine. De bijwerkingen namen toe bij toevoeging van docetaxel aan de behandeling, maar al met al was de toxiciteit aanvaardbaar (10,1% graad 3-bijwerkingen na een jaar versus 9,7%).

De auteurs concluderen dan ook als volgt: *“Docetaxel is stelselmatig geïndiceerd bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde gemetastaseerde prostaatkanker of prostaatkanker die een hoog risico op metastasering inhoudt, ook als er nog geen metastasen kunnen worden aangetoond, om de recidiefvrije overleving flink te verhogen.”*

Hormoongevoelige hoogrisicoprostaatkanker: combinatie van chemotherapie en de klassieke behandeling (3)

Gevorderde prostaatkanker heeft een slechte prognose. Lokale prostaatkanker die een hoog risico inhoudt ook. “De huidige standaardtherapie bestaat uit radiotherapie en langdurige hormoontherapie (2-3 jaar). Toevoeging van chemotherapie zou de ziektecontrole echter kunnen verbeteren”, signaleerde Howard Sandler (Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles). Docetaxel heeft zijn werkzaamheid bewezen bij hormoonresistente, gemetastaseerde prostaatkanker. Het was dan ook

“De cumulatieve frequentie van metastasen op afstand daalde ook significant”, voegde Sandler er nog aan toe. Dat is een première bij hormoongevoelige lokale hoogrisicoprostaatkanker. Een verbetering van de totale overleving met adjuvante chemotherapie bij lokale hoogrisicoprostaatkanker is ook een première. De patiënten moeten echter verder worden gevolgd om dat effect op langere termijn te bevestigen en om uit te maken of we onze praktijkvoering moeten aanpassen”, voegde hij er nog aan toe.



logisch docetaxel uit te testen bij hormoongevoelige prostaatkanker. De RTOG 0521-studie, die werd gefinancierd door de *National Health Institutes* (NIH), is uitgevoerd bij 563 patiënten met lokale hoogrisicoprostaatkanker (gleasonscore 8 en hoger). Het primaire eindpunt was de totale overleving. De patiënten kregen klassieke hormoontherapie gedurende 24 maanden en externe radiotherapie gedurende 8 weken (standaardbehandeling) (n = 281) of diezelfde behandeling plus docetaxel in de klassieke dosering vanaf vier weken na radiotherapie en gedurende 6 cycli (n = 282).

Na een mediane follow-up van 5,5 jaar was de totale overleving na vier jaar statistisch significant beter met complementaire chemotherapie (93% versus 89%; p = 0,04; HR = 0,70). Chemotherapie verlaagde ook het risico op recidief. De ziektevrije overleving na 5 jaar was 73% met docetaxel en 66% met de standaardbehandeling. Het risico op recidief was 32% lager.

“In de RTOG 0521-studie was de vroege sterfte significant lager, maar 4 jaar is vrij kort bij prostaatkanker. Een langere follow-up is noodzakelijk vooraleer chemotherapie kan worden aanbevolen bij niet-gemetastaseerde prostaatkanker.”

Ian Tannock

Referenties

1. Scher H, et al. The Prostate Cancer Working Group 3 (PCWG3) Consensus for Trials in Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC).
2. James N, Sydes M, Mason M, et al. Docetaxel and/or zoledronic acid for hormone-naïve prostate cancer: First overall survival results from STAMPEDE (NCT00268476). Abstract#5001.
3. Sandler H, Hu C, Rosenthal S, et al. A Phase III protocol of androgen suppression and radiotherapy vs. AS and RT followed by chemotherapy with docetaxel and prednisone for localized, high risk prostate cancer. Abstract#5002.
4. Ullén A, Lennartsson L, Harmenberg U, et al. Additive/synergistic antitumoral effects on prostate cancer cells in vitro following treatment with a combination of docetaxel and zoledronic acid. *Acta Oncol* 2005;44(6):644-50.
5. www.stampetrials.com

