

Tidlig kemoterapi til nogle patienter med prostatakræft



Af Peter Iversen, overlæge, professor Urologisk Klinik, Rigshospitalet og Gedske Daugaard, overlæge, professor, dr.med. Onkologisk Klinik, Rigshospitalet

I snart ti år har kemoterapi med docetaxel (Taxotere) været anvendt i behandlingen af patienter med metastaserende prostatakræft, der ikke længere kan kontrolleres alene med ADT (androgen deprivation therapy – typisk med LHRH agonist/antagonist). Docetaxel behandling af patienter med meget fremskreden sygdom blev indført på baggrund af to store lodtrækningsundersøgelser, der begge viste, at denne behandling var livstidsforlængende.

Siden er flere store studier påbegyndt for at afklare om docetaxel behandling med fordel kan anvendes i tidligere faser af sygdommen, hvor mængden af svulstceller, der kan modstå ADT, endnu er begrænset. Eksempler på sådanne studier er to store skandinaviske protokoller, som undersøger effekten af docetaxel i tidlig, ikke-metastaserende prostatakræft med stor risiko for tilbagefald, efter hhv. kirurgisk fjernelse af prostata (radikal prostatektomi) og strålebehandling. Begge studier behøver længere opfølgningstid før analyse kan finde sted.

American Society of Clinical Oncology (ASCO) har nyligt afholdt sin årlige kongres i Chicago. Blandt de mest opsigtsvækkende præsentationer var et foredrag af Christoffer Sweeney fra Boston,

USA. På vegne af en gruppe kolleger, fremlagde dr. Sweeney resultater fra et stort multi-center studie, **CHAARTED**, designet og udført af flere amerikanske videnskabelige grupper med støtte fra National Cancer Institute (NCI).

CHAARTED undersøgte ved en lodtrækningsundersøgelse effekten af docetaxel hos patienter som havde spredning af deres prostatacancer. Behandlingen bestod enten af docetaxel givet 6 gange med 3 ugers mellemrum påbegyndt samtidigt med ADT eller ADT alene.

I alt 790 mænd med metastaserende prostatakræft indgik over en 6-årig periode. Ingen havde tidligere fået kemoterapi for prostatakræft.

Det primære effektmål var overlevelse, men studiet undersøgte også sekundære effektmål som tid til radiografisk (røntgen og scanning) og symptomatisk forværring af sygdommen, PSA forløb, bivirkninger og livskvalitet.

De aktuelle resultater er baseret på en opgørelse i januar 2014, hvor den gennemsnitslige opfølgningstid af patienterne var 29 måneder. I alt 237 af de 790 patienter var døde, 83,4 % af prostatakræft.

Forskellen i overlevelse mellem de to behandlingsarme var betydelig: Den beregnede gennemsnitsoverlevelse (mediane overlevelse) var således 44,0 mdr. i den gruppe der kun modtog ADT sammenlignet med 57,6 mdr. blandt patienterne, der modtog kombinationen af ADT og docetaxel. Forskellen på 13,6 mdr. er statistisk særdeles god.

Alt efter hvor udbredt sygdommen var ved indgang i undersøgelsen, blev patienterne opdelt i "high volume" og "low volume" sygdom. Effekten af tidlig anvendelse af docetaxel var kun positiv blandt patienter med "high volume" prostatakræft, idet gevinsten i gennemsnitsoverlevelse hos disse patienter var 17 måneder fra 32,2 mdr for ADT alene til 49,2 mdr. for ADT og docetaxel. "High volume" sygdom blev defineret som minimum 4 knoglemetastaser, hvor alle ikke måtte være lokaliseret til knoglerne i ryggen eller forekomst af spredning til lunger eller lever. Der er på nuværende tidspunkt ingen sikker effekt af tidlig kemoterapi til patienter med "low volume" sygdom.

Sekundære effektmål som fald i PSA, tid til symptomatisk eller radiografisk forværring og tid til ufølsomhed for hormonbehandling (kastrationsresistent prostatacancer – CRPC) var alle markant og statistisk signifikant til fordel for kombinationen af ADT og docetaxel hos patienter med "high volume" sygdom. Kombinationsbehandlingen blev tålt godt af patienterne, om end bivirkningerne var de samme som kendes fra behandling med docetaxel i senere faser. Data om livskvalitet i de to behandlingsarme er endnu ikke præsenteret.

Da langt størstedelen af patienterne i ADT-alene behandlingsarmen fik kemoterapi når/hvis deres sygdom blev forværret, er undersøgelsen i virkeligheden en sammenligning af vores aktuelle rutine behandling (ADT indtil CRPC - og først da kemoterapi) med en ny strategi, hvor kemoterapi med docetaxel iværksættes samtidig med at ADT behandling begyndes. En tidligere publiceret fransk undersøgelse (GETUG 15) med samme tema fandt kun en mindre og ikke statistisk holdbar forskel i overlevelse. Forskellen mellem Sweeney's resultater og GETUG 15 kan muligvis forklares ved, at patienterne i det franske studie var klart mindre syge; således havde langt størsteparten af de franske patienter

"low volume" sygdom. Forskellen mellem de to studier understreger vigtigheden af nøjagtig afgrænsning af de patientgrupper, der vil have gavn af tidlig kemoterapi.

Endnu er data fra CHAARTED kun præsenteret som et foredrag, og man afventer en egentlig publikation i et anerkendt medicinsk tidsskrift med den kvalitetskontrol og faglig kritik som dette indebærer. De fremlagte data har dog vakt betydelig og berettiget opsigt overalt. Den markante overlevelsesevinst hos patienter med "high-volume" er så usædvanlig - og nærmest uden fortilfælde - at det bliver vanskeligt at forsvare uændret behandlingspraksis hos disse patienter. Her

er ikke tale om en ny og omkostningstung behandlingsmodalitet, men alene om en fremrykning af behandlingstidspunktet. Som det fremgår, er det næppe alle patienter, der vil have gavn af tidlig docetaxel behandling. Grundig information af patienterne er vigtig og behandlingsindikationen hos den enkelte patient bør nøje overvejes og drøftes, optimalt i multidisziplinære teams.

Mange studier, der undersøger effekten af docetaxel i tidligere faser af prostatakraft, er som nævnt undervejs og vil forhåbentlig hjælpe os til mere præcist at kunne afgrænse de grupper af patienter, som har gavn af kemoterapi og hvornår effekten af sådan en behandling er størst.

Sweeney C et al. CHAARTED: ChemoHormonal Therapy versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer. Foredrag. ASCO annual meeting, Chicago 2014

Gravis G et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14: 149-58