Výsledky dlouhodobé klinické studie: prodloužení přežití u pacientů s metastatickým karcinomem prostaty léčených klodronátem

Petr Beneš
Onkologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc

Bisfosfonáty jsou součástí komplexní léčebné strategie u všech onkologických diagnóz, které způsobují nádorovou kostní chorobu. Bisfosfonáty se používají od 80. let minulého století a neustále mají pro pacienty velký přínos. Ve studii, která je zde prezentována se hodnotí přínos první generace bisfosfonátů tj. klodronátu, nejen z hlediska jeho účinku na kostní příhody, ale hodnotí se zde i výsledky dlouhodobého přežití pacientů. Data ve zmiňované studii ukazují, že u skupiny pacientů užívajících klodronát bylo prodloužení přežití prokázáno.

Klíčová slova: karcinom prostaty, klodronát, celkové přežití.

Results of a long-term clinical trial: extended survival in patients with metastatic prostate cancer treated with clodronate

Bisphosphonates are part of comprehensive therapeutic strategy in all oncological diagnoses resulting in tumorous bone disease. Bisphosphonates have been used since the 1980s and are still very beneficial for the patients. The present study evaluated the benefit of first-generation bisphosphonates, i. e. clodronate, not only in terms of its effect on bone events, but also with respect to the results of long-term survival of patients. The data from the study confirm that survival was extended in the group of patients using clodronate.

Key words: prostate cancer, clodronate, overall survival.

Klin Farmakol Farm 2010; 24(3): 142–144

Bisfosfonáty mohou modulovat vývoj symptomatických kostních metastáz u mužů s nádory prostaty. Medical Research Council (MRC) PR051 a PR042 randomizované kontrolované studie hodnotí úlohu adjuvantního podávání klodronátu u mužů s metastatickým (M1) a ne-metastatickým (M0) karcinomem prostaty. Obě studie již dříve zveřejnily prvotní výsledky, ale až nyní byly zveřejněny konečné výsledky (1, 2). Do studie PR05 bylo mezi lety 1994–1998 zařazeno 311 mužů s metastatickým onemocněním a do studie PR04 bylo ve stejném časovém období zařazeno 508 mužů s ne-metastatickým onemocněním. Všichni muži byli léčeni dle standardních postupů v dané době: u metastatického onemocnění byla aplikována hormonální terapie, u ne-metastatického onemocnění měla většina mužů radioterapii, hormonální terapie, nebo obě léčebné metody. Muži byli náhodně rozděleni – pro metastatické onemocnění do dvou ramen – v prvním rameni medikovali čtyři tablety klodronátu sodného (2 080 mg) denně nebo placebo po dobu až 3 let. Pro ne-metastické onemocnění stejný design, ale doba medikace byla 5 let. Dlouhodobé hodnocení celkového přežití na základě údajů z National Health Service informační centra byla zpracována u 278 z 311 mužů v PR05 a 471 ze 508 mužů v PR04 studii. Tyto studie byly registrovány jako mezinárodně standardizované Randomizované kontrolované studie, čísla ISRCTN38477744 (PR05) a ISRCTN61384873 (PR04).

Randomizace: V PR05 studii u mužů s metastatickým onemocněním, jako stratifikační faktory byly léčebné centrum, čas od zahájení hormonální terapie (≤ 6 týdnů proti > 6 týdnů), typ hormonální terapie a WHO celkový stav pacienta. V PR04 (nemetastatické onemocnění) stratifikační faktory byly: centrum, T klasifikace (T2 proti T3 proti T4), primární terapie, čas od primární terapie k vstupu do studie a hodnota prostatického-specifického antigenu (PSA). Muži byli náhodně rozděleni, v rameni s klodronátem medikovali 2 080 mg denně per os, v druhém rameni medikovali odpovídající množství placeba.

Ve studii PR05 byl medián sledování 11,5 let. Bylo prokázáno, že celkové přežití v rameni s medikací klodronátem přináší výhodu v porovnání s placebem, s HR 0,77 (95 % CI 0,60 -0° 98, p = 0,032). 5leté přežití bylo 21 % pro placebo a 30 % pro klodronát, 10leté přežití bylo 9 % pro placebo a 17 % pro klodronát.

Ve studii PR04 byl medián sledování 12 roků. Neexistují žádné důkazy o přínosu terapie klodronátem na prodloužení celkového přežití s HR 1,12 (95 % CI 0,89 -1° 42, p = 0,94). 5leté přežití bylo 80 % pro placebo a 78 % pro klodronát, 10leté přežití bylo 51 % pro placebo a 48 % pro klodronát.

Diskuze

Hlavní účinek bisfosfonátů je snížení aktivity osteoklastů, působí na kostní resorpci. Další efekty mohou zahrnovat protinádorové působení, inhibice adheze nádorových buněk do kostní hmoty a indukce apoptózy nádorových buněk. Další účinek je snížení hladin vápníku (při hyperkalcemii) (3, 4).

Nádory prostaty jsou charakterizovány osteoblastickými metastázami. Jsou to převážně metastázy osteoblastické, v menší míře osteolytické. Při vzniku metastáz se uplatňuje interakce buněk kostní dřeně a buněk nádorových (5):

- nádorové buňky produkují faktory aktivující a stimulující proliferaci buněk vývojové řady osteoblastů,
- nádorové buňky produkují faktory, které stimulují aktivitu osteoklastů,
- osteoblasty vytvářejí novou kostní tkáň,
- osteoblasty a osteoklasty uvolňují růstový faktor, který stimuluje růst nádorových buněk.

Zůstane diskutabilní, zda aktivace osteoklastů je nutná jako předchůdce pro rozvoj sklerotických kostních metastáz, nebo se jedná o jiný mechanizmus (6–8).

Závěr

Bisfosfonáty jsou léky používané od 80. let minulého století. Jejich standardní indikací je osteoporóza, solidní tumory metastazující do kostí a mnohočetný myelom i bez prokazatelných kostních metastáz (9).

Lze konstatovat, že bisfosfonáty mají velice příznivý vliv na kvalitu života těchto nemocných a jak dokazuje tato studie, tak klodronát navíc prokázal, že ovlivňuje i celkové přežití pacientů s metastatickým karcinomem prostaty. Tato publikovaná data jsou ojedinělá, protože žádný z bisfosfonátů ještě tato data v klinické studii neprokázal.

Bisfosfonáty jsou neodmyslitelnou součástí léčby solidních nádorů s kostními metastázami.

Snižují riziko a oddalují vznik kostních příhod. Kostní příhody snižují funkční nezávislost a kvalitu života pacientů a navíc jejich výskyt koreluje s délkou přežití. Kromě současných možností použití bisfosfonátů v léčbě metastatického nádorového onemocnění se zkoumají jejich účinky v prevenci vzniku kostních metastáz, v jejich vlivu na zachování kostní denzity. V neposlední řadě se zkoumá i jejich protinádorový účinek.

Převzato z Onkologie 2010; 4(2): 125–126.

Literatura

1. Dearnaley D, Sydes M, Mason M, et al. Oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer double-blind, placebo-controlled randomised trial: MRC PR05 (ISRCTN38477744). J Natl Cancer Inst 2003; 95: 1300–1311. PubMed.

2. Mason MD, Sydes MR, Glaholm J, et al. Oral sodium clodronate for nonmetastatic prostate cancer results of a randomized double-blind placebo-controlled trial: Medical Research Council PR04 (ISRCTN61384873). J Natl Cancer Inst 2007; 99: 765–776. CrossRef |PubMed.

3. Coleman RE. Adjuvant bisphosphonates in breast cancer: are we witnessing the emergence of a new therapeutic strategy? Eur J Cancer 2009; 45: 1909–1915. CrossRef |PubMed.

4. Brown JE, Neville-Webbe H, Coleman RE. The role of bisphosphonates in breast and prostate cancers. Endocr Relat Cancer 2004; 11: 207–224. CrossRef |PubMed.

5. Pavlík I. Podávání bisfosfonátů u pacientů s karcinomem prostaty metastazujícím do kostí. Farmakoterapie 2007; 4: 403–409.

6. Urwin GH, Percival RC, Harris S, Beneton MN, Williams JL, Kanis JA. Generalised increase in bone resorption in carcinoma of the prostate. Br J Urol 1985; 57: 721–723. CrossRef |PubMed.

7. Zhang J, Dai J, Qi Y, et al. Osteoprotegerin inhibits prostate cancer-induced osteoclastogenesis and prevents prostate tumor growth in the bone. J Clin Invest 2001; 107: 1235–1244. CrossRef |PubMed.

8. Lee YP, Schwarz EM, Davies M, et al. Use of zoledronate to treat osteoblastic versus osteolytic lesions in a severe-combined-immunodeficient mouse model. Cancer Res 2002; 62: 5564–5570. PubMed.

9. Fleisch H. Bisphosphonate in bone disease. Academic press, San Diego, San Francisco, 2000: 212.

MUDr. Petr Beneš
Onkologická klinika,
Fakultní nemocnice Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
petr.benes@fnol.cz