

# Efektivita a bezpečnost léčby abirateron acetátem u pacientů s metastatickým kastročně rezistentním karcinodem prostaty po chemoterapii

**MUDr. Tomáš Hradec, FEBU, MUDr. Otakar Čapoun, FEBU**

Urologická klinika Všeobecné fakultní nemocnice a 1. LF UK v Praze

Kastročně rezistentní karcinom prostaty (CRPC) je pokročilým stadiem tohoto onemocnění s významným vlivem na kvalitu života pacientů a nepříznivou prognózou. Za standardní léčbu CRPC je považována chemoterapie, při které je podáván docetaxel. V případě progresse onemocnění po chemoterapii jsou však možnosti léčby velmi omezené. Mezi nové preparáty podávané v druhé linii léčby patří inhibitor cytochromu P-450 c17, abirateron acetát (AA). V článku prezentujeme výsledky mezinárodních klinických studií hodnotící efektivitu a bezpečnost léčby AA. Dle těchto výsledků podávání AA společně s prednisonem signifikantně prodlužuje medián doby přežití, dobu do biochemické progresse i radiografické progresse oproti prednisonu samotnému. Podávání AA u pacientů s metastatickým CRPC se tedy jeví jako efektivní s příznivým bezpečnostním profilem.

**Klíčová slova:** abirateron acetát, kastročně rezistentní karcinom prostaty.

## Effectiveness and safety of abiraterone acetate treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer post-chemotherapy

Castration resistant prostate cancer (CRPC) is an advanced stage of this disease with a significant impact on patients quality of life and unfavourable prognosis. Docetaxel chemotherapy is considered a standart treatment. Further treatment options in case of disease progression after chemotherapy are very limited. Cytochrome P-450 c17 inhibitor, abiraterone acetate (AA) is a novel drug used in second line treatment of CRPC. In this article we present results of international clinical studies evaluating efficiency and safety of AA treatment. According to these studies AA together with prednisone significantly improves median overall survival, time to prostate-specific antigen (PSA) progression and radiological progression, in comparison with prednisone alone. Treatment with AA and prednisone in metastatic CRPC has good efficacy with favourable safety profile.

**Key words:** abiraterone acetate, castration-resistant prostate cancer.

## Úvod

Kastročně rezistentní karcinom prostaty (CRPC) je pokročilým stadiem tohoto onemocnění, při kterém dochází k biochemické nebo radiografické progresi při probíhající androgen deprivaci léčbě a kastročních hladinách sérového testosteronu (< 50 ng/dL nebo 1,7 nmol/l). Za biochemickou progresi lze označit tři po sobě následující elevace hladiny prostatického spe-

cifického antigenu (PSA) v rozestupu nejméně jednoho týdne, ze kterých jsou alespoň dvě o 50 % vyšší než nadir PSA a zároveň je absolutní hladina PSA > 2 ng/ml. Radiografická progresse je definována jako dvě a více nových kostních lézí na scintigrafii skeletu, nebo nová měkkotkáňová léze na počítačové tomografii (1). Do stadia CRPC v průběhu 5 let dospěje celkem 10–20 % pacientů s karcinodem prostaty, u kterých je zaháje-

na androgen deprivaci léčba (2). Metastatické postižení v době diagnózy CRPC je přítomno u ≥ 84 % pacientů (3, 4). U 33 % pacientů bez známek generalizace v době diagnózy CRPC dojde k rozvoji metastáz v průběhu 2 let (5). Na rozdíl od pacientů s nově diagnostikovaným lokalizovaným karcinodem prostaty, u kterých se pětileté přežití blíží 100 % (6), je prognóza pacientů s CRPC významně horší. Medián přežití



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Tomáš Hradec, FEBU, tomas.hradec@vfn.cz

Urologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze, Ke Karlovu 6, 128 00 Praha 2

Cit. zkr: Urol. praxi 2018; 19(2): 61–63

Článek přijat redakcí: 22. 12. 2017

Článek přijat k publikaci: 28. 2. 2018

**Tab. 1.** Výskyt nežádoucích účinků třetího a čtvrtého stupně CTCAE u pacientů léčených abirateron acetátem a prednisonem v rámci rozšířeného protokolu (8)

Závažné nežádoucí účinky	Grade 3	Grade 4
Bolest zad	41 (2 %)	1 (< 1 %)
Anémie	36 (2 %)	3 (< 1 %)
Pneumonie	28 (1 %)	1 (< 1 %)
Infekce močových cest	23 (1 %)	0
Hematurie	24 (1 %)	1 (< 1 %)
Míšní komprese	23 (1 %)	2 (< 1 %)
<b>Nežádoucí účinky zvláštního zájmu</b>	<b>357 (15 %)</b>	<b>27 (1 %)</b>
Hepatotoxicita	175 (8 %)	13 (1 %)
Hypertenze	99 (4 %)	0
Kardiovaskulární poruchy	41 (2 %)	11 (< 1 %)
Osteoporóza	31 (1 %)	0
Hypokalemie	25 (1 %)	3 (< 1 %)
Retence tekutin nebo edém	22 (1 %)	1 (< 1 %)

se u pacientů s CRPC pohybuje mezi 9–13 měsíci (2). Kastrální rezistence pro pacienty také představuje výrazné zhoršení kvality života. Až 80 % pacientů udává významné bolesti v důsledku kostních metastáz (3). Za standardní léčbu CRPC je považována chemoterapie, při které je podáván docetaxel současně s androgen deprivační léčbou. Mezi další preparáty využívané v léčbě CRPC patří cabazitaxel, abirateron acetát, enzalutamid, radium-223 a sipuleucel-T.

### Léčba abirateron acetátem u pacientů s metastatickým CRPC a progresí po chemoterapii

Abirateron je aktivní metabolit abirateron acetátu (AA), který inhibuje cytochrom P-450 c17 (CYP17), a tímto snižuje intracelulární hladinu testosteronu. Ke snížení dochází pomocí suprese syntézy androgenů v nadledvinách a intrakrinní produkce přímo v nádorových buňkách. Abirateron je užíván společně s kortikoidy pro prevenci vzniku léky navozeného hyperaldosteronismu. Efekt AA na celkové přežití u pacientů s metastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty (mCRPC), u kterých došlo k progresi onemocnění po léčbě docetaxelem, byl vyhodnocen ve studii COU-AA-301 (7). Do této multicentrické randomizované studie bylo zařazeno celkem 1 195 pacientů ve 147 centrech. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1. Celkem 797 pacientů užívalo AA (1 000 mg 1x denně per os) a prednison (5 mg 2x denně) a 398 pacientů užívalo placebo plus prednison. Primárním cílem studie bylo vyhodnotit vliv léčby na celkové přežití. Medián doby sledování ve studii byl 20,2 měsíce. Medián doby přežití byl u léčené skupiny signifikantně delší oproti

skupině kontrolní (15,8 měsíce vs. 11,2 měsíce; hazard ratio [HR] 0,74, 95% interval spolehlivosti [CI] 0,64–0,86;  $p < 0,0001$ ). Stejně tak byl signifikantní rozdíl v mediánu doby do biochemické progresi (8,5 měsíce vs. 6,6 měsíce; HR 0,63, 95% CI 0,52–0,78;  $p < 0,0001$ ) a mediánu doby do radiografické progresi (5,6 měsíce vs. 3,6 měsíce; HR 0,66, 95% CI 0,58–0,76;  $p < 0,0001$ ). Studie tedy prokázala, že AA signifikantně prodlužuje celkovou dobu přežití u pacientů s mCRPC, u kterých došlo k progresi onemocnění po léčbě docetaxelem.

Na základě těchto příznivých výsledků byla v roce 2010 pro pacienty s mCRPC otevřena nová studie s cílem vyhodnotit bezpečnost léčby v rámci rozšířeného protokolu léčby AA a prednisonem (8). Do studie byli zařazeni pacienti s mCRPC, u kterých došlo k selhání jedné nebo dvou linií chemoterapie, ze kterých alespoň jedna obsahovala docetaxel. Do studie byli zařazeni pouze pacienti, kteří nebyli nikdy v minulosti léčeni abirateronem a byli v dobrém fyzickém stavu (Eastern Cooperative Oncology Group performance status  $\leq 2$ ). Mezi vylučovací kritéria studie patřil malobuněčný nebo neuroendokrinní typ nádoru, nekontrovaná hypertenze, aktivní virová hepatitida, anamnéza onemocnění hypofýzy nebo nadledvin, významné onemocnění srdce a známé metastatické postižení mozku nebo onemocnění gastrointestinálního traktu, které by mohlo vést k poruše absorpce léčiva. Zařazení pacienti byli léčeni AA 1 000 mg denně a prednisonem 5 mg 2x denně ve 28denních cyklech. V případě výskytu nežádoucích účinků mohla být dávka abirateronu celkem dvakrát redukována o 250 mg. Pacienti byli léčeni dle protokolu do známek biochemické a radiografické progresi, výskytu závažných nežádoucích účinků, porušení

protokolu nebo komerční dostupnosti abirateronu v daném státě. Cílem studie bylo vyhodnotit bezpečnost léčby a výskyt nežádoucích účinků. Všechny nežádoucí účinky (NÚ) byly rozděleny na základě CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) do skupin dle závažnosti. Za klinicky významné byly považovány nežádoucí účinky třetího a čtvrtého stupně. Ostatní NÚ byly hodnoceny pouze v případě, že je investigátor považoval za klinicky významné a vyžádal si redukci dávky, medikamentózní léčbu nebo ukončení užívání AA. Kromě nežádoucích účinků byly také sledovány parametry progresi onemocnění (biochemická a klinická progresi). Hodnota PSA byla testována každé tři měsíce a biochemická progresi byla definována jako nárůst PSA o více než 25 % nad nadir, pokud byl nárůst větší než 2 ng/ml. Za klinickou progresi bylo považováno zhoršení bolestí, které si vyžádaly léčbu opiáty delší než dva týdny, výskyt patologické fraktury, komprese míchy, nebo nutnost navýšení či změny kortikoterapie. Do protokolu bylo celkem zařazeno 2 314 pacientů s průměrným věkem 70 let (44–98 let). Medián doby od iniciační diagnózy do první dávky AA byl 5,16 roku (0,003–30,157). Přítomnost kostních metastáz v době zařazení byla prokázána u 91 % pacientů, z toho mělo 58 % metastázy pouze kostní. Metastatické postižení měkkých tkání nebo lymfatických uzlin bylo přítomno u 38 % pacientů. Medián doby užívání AA ve studii byl 4,9 měsíce (mezikvartilové rozpětí [IQR] 2,76–9,23; min–max 0–28,5). V průměru dostali pacienti 6 cyklů léčby (IQR 3–11; min–max 1–31). Přerušení léčby bylo nutné u 27 % pacientů a u 10 % pacientů byla nutná úprava dávky AA z důvodu nežádoucích účinků. Nejčastějším důvodem ukončení léčby dle protokolu byla klinická progresi 45 %, komerční dostupnost abirateronu v dané zemi 18 %, nežádoucí účinky léčby 7 %, úmrtí 7 % a odstoupení ze studie 6 %. Významné nežádoucí účinky třetího až čtvrtého stupně byly v průběhu studie zaznamenány celkem u 952 pacientů (41 %). Nežádoucí účinky, které investigátoři vyhodnotili jako účinky související s podávanou léčbou, se vyskytly u 366 (16 %) pacientů. Mezi sledované NÚ zvláštního zájmu v rámci studie patřily všechny NÚ, které by mohly souviset se zvýšenou hladinou mineralokortikoidů v důsledku inhibice CYP17, jako například retinování tekutin, edém, hypokalemie nebo hypertenze. Tyto NÚ se vyskytly u 384 (17 %) pacientů. Celkem 172 (7 %) pacientů léčbu z důvodu nežádoucích účinků

ukončilo, z toho u 64 (3 %) šlo dle investigátorů o NÚ spojené s užíváním studijní léčby. V průběhu studie zemřelo celkem 171 (7 %) pacientů. 85 pacientů (4 %) zemřelo v důsledku progresse onemocnění a 18 (< 1%) v důsledku nežádoucích účinků spojených s léčbou. V průběhu sledování došlo u 683 (30%) pacientů k biochemické progresi onemocnění a u 721 pacientů (31 %) ke klinické progresi. Medián doby do PSA progresse byl 8,5 měsíce (95 % CI 8,3–9,7) a do klinické progresse 12,7 měsíce (95 % CI 11,8–13,8). Ve srovnání se studií COU-AA-301 nebyly u studované populace pozorovány žádné nové významné NÚ nebo bezpečnostní rizika. Léčba se tedy jeví jako efektivní s příznivým bezpečnostním profilem i u rozmanitější studované populace oproti skupině sledované v původní studii COU-AA-301. Souhrnné výsledky rozšířeného protokolu léčby AA za Českou republiku byly prezentovány v roce 2014 v rámci satelitního sympozia na Výroční konferenci České urologické společnosti v Brně (9).

## Diskuze

Dle publikovaných klinických studií je léčba AA v druhé linii u pacientů s progresí mCRPC po chemoterapii léčbou efektivní a přináší signifikantní prodloužení mediánu celkového přežití (15,8 měsíce vs. 11,2 měsíce). Užívání AA vede

také k oddálení klinické progresse onemocnění, a tím ke zlepšení kvality života pacientů. Závažné nežádoucí účinky vyžadující úpravu dávky nebo jinou medikamentózní léčbu se mohou vyskytnout u 16 % pacientů. Dle publikovaných výsledků však výskyt nežádoucích účinků vedl k ukončení léčby pouze u 3 % pacientů a k úmrtí v důsledku nežádoucích účinků došlo u méně než 1 % pacientů. Vzhledem k mechanismu účinku může vést užívání AA ke zvýšení hladiny kortikoidů a k rozvoji edému, hypokalemie nebo hypertenze. Proto musí být AA užíván společně s prednisonem a u pacientů musíme tyto možné vedlejší účinky pečlivě sledovat. Vzhledem k tomu, že je cytotoxická léčba pro pacienty s mCRPC velmi zatěžující a často pro celkově špatný stav po chemoterapii ji nemohou podstoupit, přichází v úvahu možnost využít výhod AA také u pacientů bez předchozí chemoterapie. I v této indikaci byl již AA testován a výsledky jsou velmi příznivé (10). Užívání AA v první linii léčby mCRPC před chemoterapií vede k téměř 20% snížení rizika úmrtí a jeho užívání významně oddaluje nutnost cytotoxické léčby ve srovnání se samotným prednisonem (26,5 vs. 16,8 měsíců). V současné době je již schválená indikace AA také v první linii hormonální léčby u pacientů s nově diagnostikovaným, metastatickým kastracně-senzitivním karcinomem pro-

staty. Výsledky v této indikaci byly publikovány v r. 2017 ve studii LATITUDE (11). Při průběžném hodnocení studie s mediánem sledování 30,4 měsíce byl medián celkové doby přežití signifikantně delší ve skupině užívající androgen deprivaci léčbu plus AA plus prednison oproti skupině užívající androgen deprivaci léčbu a placebo (nedosaženo vs. 34,7 měsíce; HR 0,62, 95% CI 0,51–0,76;  $p < 0,001$ ). Signifikantně delší byl také medián délky přežití bez radiografické progresse (33,0 vs. 6,6 měsíce; HR 0,47, 95% CI 0,39–0,55;  $p < 0,001$ ). Významně lepší výsledky byly zaznamenány také ve všech ostatních sledovaných parametrech a z toho důvodu byla studie odslepena a byla zahájena léčba AA u všech pacientů.

## Závěr

Léčba abirateron acetátem u pacientů s mCRPC a progresí po předchozí chemoterapii vede k signifikantnímu prodloužení doby přežití, oddálení klinické progresse onemocnění a zlepšení kvality života pacientů. Na základě klinických studií lze tuto léčbu tedy považovat za efektivní s příznivým bezpečnostním profilem.

*Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.*

## LITERATURA

1. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2017; 71: 630–642.
2. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011; 65(11): 1180–1192.
3. Inoue T, Segawa T, Kamba T, Yoshimura K, et al. Prevalence of skeletal complications and their impact on survival of hormone refractory prostate cancer patients in Japan. *Urology* 2009; 73: 1104–1109.
4. Berruti A, Tucci M, Mosca A, Tarabuzzi R, et al. Predictive factors for skeletal complications in hormone-refractory prostate cancer patients with metastatic bone disease. *Br J Cancer* 2005; 93: 633–638.
5. Smith MR, Kabbavar F, Saad F, Hussain A, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2918–2925.
6. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, et al. SEER cancer statistics review, 1975–2007, Bethesda, MD: National Cancer Institute, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2007/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/); based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2010.
7. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. for the COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1995–2005.
8. Sternberg CN, Castellano D, Daugaard G, et al. Abiraterone acetate for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after chemotherapy: final analysis of a multicentre, open-label, early-access protocol trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15(12): e528.
9. Čapoun O. Abirateron acetát v léčbě mCRPC po selhání chemoterapie: finální analýza dat Early Access Programu. *Ces Urol* 2014; 18(Suppl. 1): 5–19.
10. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015; 16(2): 152–160.
11. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017; 377(4): 352–360.