

# Aktuální pohled na terapii nemetastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty

MUDr. Nikol Rušarová, MUDr. Hana Študentová, Ph.D.

Onkologická klinika Fakultní nemocnice Olomouc

Karcinom prostaty je nejčastější nádorové onemocnění (vyjma nádorů kůže), které postihuje muže. Ačkoliv je většina případů karcinomu prostaty diagnostikována a léčena v počátečním stadiu, někteří pacienti mají již vstupně onemocnění primárně disseminované, nebo během terapie dojde k metastatickému rozsevu. Současný výzkum vedl k rozšíření léčebného armamentária pro pacienty s karcinomem prostaty. Terapeutické možnosti u pacientů s kastročně rezistentním karcinomem prostaty mají zejména za cíl prodloužit přežití s minimálním rozvojem komplikací a s co největší kvalitou života.

**Klíčová slova:** kastročně rezistentní karcinom prostaty, apalutamid, enzalutamid.

## Current treatment management of non-metastatic castration-resistant prostate cancer

Prostate cancer is the most common cancer that affects men (except of skin tumors). Although most cases of prostate cancer are diagnosed and treated at an early stage, some patients already have primary dissemination or metastatic spread during therapy. Current research has led to the expansion of the treatment armamentarium for patients with prostate cancer. Therapeutic options in patients with castration-resistant prostate cancer aim to prolong survival with minimal development of complications and with the highest possible quality of life.

**Key words:** castration-resistant prostate cancer, apalutamid, enzalutamid.

## Úvod

Díky rozvoji nových molekul v léčbě karcinomu prostaty můžeme hovořit o tom, že se karcinom prostaty řadí mezi chronická onemocnění. V posledních několika letech lze dokonce pozorovat trend zvyšování incidence tohoto onemocnění, ale zároveň pokles mortality. Je již několik desítek let známo, že karcinom prostaty je onemocnění citlivé na hormonální léčbu. V roce 1966 byl Charles Huggins oceněn Nobelovou cenou za přínos v léčbě karcinomu prostaty (1, 2). Pacienti, u kterých i přes hormonální terapii dochází k vzestupu prostatického specifického antigenu (Prostate-Specific Antigen, PSA), jsou rizikováni pro rozvoj kastročně rezistentní formy onemocnění (Castration-Resistant Prostate Cancer, CRPC). CRPC je definován kastročními hladinami testosteronu ( $< 50$  ng/dl nebo  $1,7$

nmol/l) a jedním z následujících kritérií: biochemická progresse (tři vzestupy PSA v odstupu minimálně jednoho týdne, z nichž nejméně dva jsou o nejméně 50 % nad nadír) nebo radiologická progresse (výskyt dvou a více nových kostních lézí nebo progresse v měkkých tkáních dle kritérií pro hodnocení solidních tumorů (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST) (3). Při rozvoji CRPC je nadále indikováno pokračování v hormonální terapii (androgen deprivace, ADT nebo orchiektomie, OE) (4). U podskupiny pacientů se zvýšenou hladinou PSA a s vysokým rizikem rozvoje metastatického onemocnění může být indikována systémová terapie. Odhalení pacientů s dosud nemetastatickým CRPC (non-metastatic CRPC, nmCRPC) patří mezi jednu z největších výzev v terapii karcinomu prostaty. U mužů s nmCRPC

je kratší doba zdvojnásobení hladiny PSA (tzv. doubling time, PSADT) spojena s kratší dobou do vzniku metastáz nebo do úmrtí. Medián celkového přežití (median overall survival, mOS) pacientů s nmCRPC se pohybuje mezi 25–30 měsíci. Prodloužení doby do vzniku první metastázy může prodloužit přežití a oddálit vznik komplikací (5). Počáteční léčba při progresi onemocnění v kastročně rezistentní fázi typicky zahrnuje přidání sekundární hormonální léčby k ADT, nejčastěji bicalutamid. Tento postup je založen na nevýznamných klinických studiích s malým počtem pacientů a s omezeným přínosem, který většinou netrvá déle než 3 až 6 měsíců (6). Mimo jiné může bicalutamid fungovat jako parciální agonista androgenního receptoru a může urychlit progresi onemocnění zejména svou rolí ve zvýšení exprese androgenního re-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

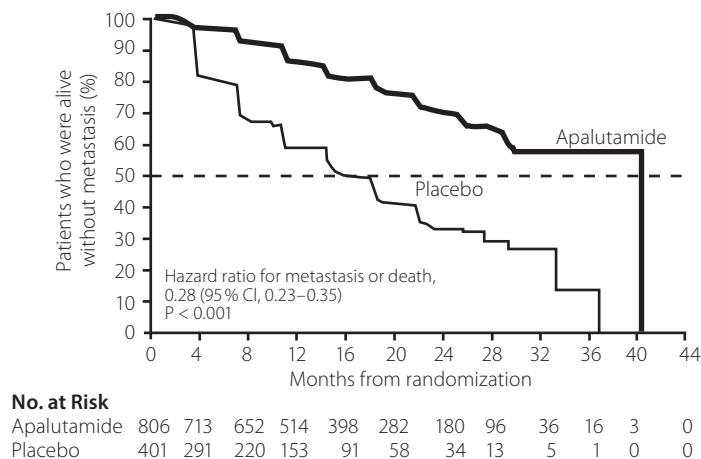
MUDr. Nikol Rušarová, Nikol.Rusarova@fnol.cz

Onkologická klinika Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Urol. praxi 2020; 21(1): 11–13

Článek přijat redakcí: 19. 9. 2019

Článek přijat k publikaci: 5. 11. 2019

**Obr. 1.** Kaplan-Meierovy křivky přežití do první metastázy (MFS) ve studii SPARTAN (9)

ceptoru (AR), která je často pozorovaná u pacientů s CRPC. Po vysazení bicalutamidu dochází často k poklesu PSA, což je známo jako syndrom z vysazení bicalutamidu (antiandrogen withdrawal syndrome) (7). V současné době jsou v léčbě nmCRPC intenzivně zkoumány dvě účinné látky, které mají prozatím v klinických studiích velmi pozitivní výsledky – apalutamid a enzalutamid.

## Apalutamid v léčbě nmCRPC

Apalutamid je selektivní nesteroidní inhibitor AR a inhibuje vazbu DNA na AR, čímž snižuje proliferaci a zvyšuje apoptózu nádorových buněk. Má podobný mechanismus účinku jako enzalutamid, avšak má méně toxických účinků na centrální nervový systém (8). Účinnost apalutamidu v léčbě nmCRPC byla zkoumána ve studii fáze III SPARTAN s 1 207 muži. Pacienti byli náhodně rozděleni v poměru 2 : 1 k léčbě apalutamidem (240 mg/den) v kombinaci s ADT (farmakologická nebo chirurgická kastrace) či placebo s ADT. Kritériem zařazení do studie byla nepřítomnost metastatického postižení (prokázána scintigrafií a CT vyšetřením) a PSADT ≤ 10 měsíců. Primárním cílem studie bylo přežití do vzniku první metastázy (Metastasis-Free Survival, MFS) definované jako doba od randomizace do radiografické progresse (metastázy kostí nebo měkkých tkání) či úmrtí podle toho, co nastalo dříve. Přežití do vzniku první metastázy bylo prodlouženo o 24,3 měsíce (medián 40,5 měsíce vs. 16,2 měsíce, poměr rizik (HR) 0,28, 95 % interval spolehlivosti (CI) 0,23–0,35, obr. 1). Zlepšení MFS bylo konzistentní pro všechny podskupiny pacientů. Sekundárními cíli studie byla doba do progresse onemocnění (Progression-Free Survival, PFS), doba do progresse PSA, doba do progresse

symptomů a doba do vzniku metastázy. Léčba apalutamidem byla obecně dobře tolerována. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně tři a čtyři byla hypertenze (14,3 %), vyrážka (5,2 %), dále se ojediněle vyskytly u pacientů léčených apalutamidem pády, únava, zlomeniny a hypotyreóza. Nežádoucí účinky stupně tři a čtyři se u pacientů léčených apalutamidem vyskytly ve 45,1 % a ve skupině pacientů léčených placebem ve 34,2 %. Na základě výsledků této studie získal apalutamid 16. 1. 2019 schválení Evropskou lékovou agenturou (9).

## Enzalutamid v léčbě nmCRPC

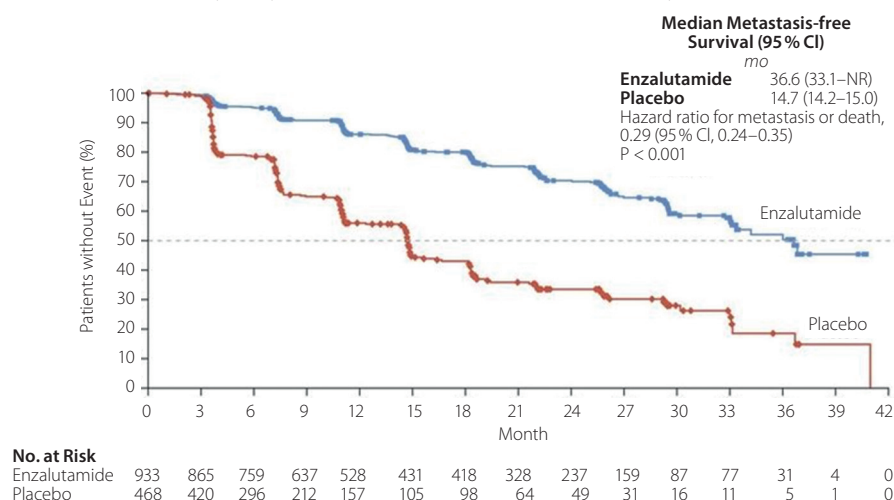
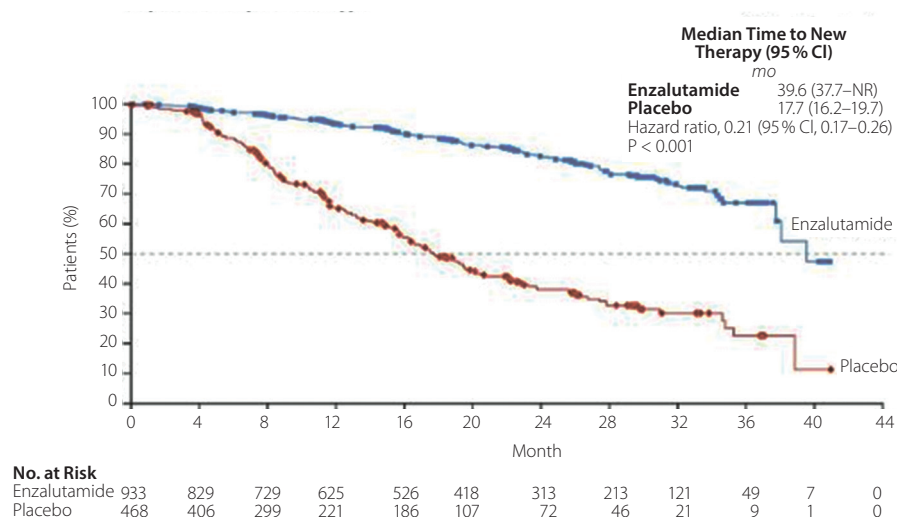
Svou vazbou na vazebné místo pro androgen na AR enzalutamid inhibuje jadernou translokaci AR a inhibuje asociaci tohoto receptoru s jadernou DNA (10). Enzalutamid prokázal svou účinnost v léčbě metastatického CRPC ve studii AFFIRM (pacienti předléčení docetaxelem) (11) a ve studii PREVAIL (pacienti dosud neléčení chemoterapií) (12). S enzalutamidem proběhla také významná studie PROSPER pro pacienty s nmCRPC. V této studii bylo zařazeno 1 401 pacientů s vysoce rizikovým CRPC s PSADT ≤ 10 měsíců, hladina PSA ≥ 2 ng/ml a bez metastatického onemocnění (M0), které bylo stanoveno pomocí CT vyšetření nebo magnetickou rezonancí a provedením scintigrafie kostí. Pacienti byli náhodně randomizováni v poměru 2 : 1 do ramene s enzalutamidem (160 mg/den, v kombinaci s ADT) nebo placebem (v kombinaci s ADT). Primárním cílem studie byl MFS (definovaný jako doba od randomizace do radiografické progresse nebo úmrtí bez metastáz do 112 dnů od ukončení studie, podle toho, co nastalo dříve). Přežití do vzniku první metastázy bylo u enzalutamidu ve

srovnání s placebem významně prodlouženo (36,6 měsíce vs. 14,7 měsíce, HR 0,29, 95 % CI 0,24–0,35, obr. 2). Prodloužení MFS bylo konzistentní napříč všemi sledovanými podskupinami pacientů (PSADT < 6 měsíců nebo > 6 měsíců, demografické oblasti, věk a dřívější užívání cílených léků na kostní tkáň). Sekundárním cílem bylo prodloužení do použití další antineoplastické terapie, které bylo také prodlouženo (39,6 měsíce vs. 17,7 měsíce, HR 0,21, 95 % CI 0,17–0,26, obr. 3) a došlo také k výraznému prodloužení doby do progresse PSA (37,2 měsíce vs. 3,9 měsíce, HR 0,07, 95 % CI 0,05–0,08). Předběžná analýza však prozatím neprokázala signifikantně významný rozdíl v OS. Nejčastějším nežádoucím účinkem u pacientů užívajících enzalutamid byla únava (33 % vs. 14 %), dále hypertenze (12 % vs. 5 %), kardiovaskulární příhody (5 % vs. 3 %) a změny mentálních funkcí (5 % vs. 2 %) (13). Z výsledků studie vyplývá, že u pacientů s nmCRPC a rychle rostoucí hladinou PSA vede podání enzalutamidu k významnému prodloužení doby do vývoje metastáz (prodloužení téměř o 22 měsíců) a odhaluje použití další antineoplastické terapie bez rozdílu v kvalitě života.

Studie fáze II STRIVE srovnávala enzalutamid (dávka 160 mg/den) s bicalutamidem (dávka 50 mg/den) u pacientů s nemetastatickým a metastatickým CRPC. Bylo zařazeno celkem 396 mužů, kteří měli biochemickou nebo radiografickou progresi při ADT. Primárním cílem studie bylo PFS (doba od randomizace do prvního objektivního potvrzení radiografické progresse, progresse PSA nebo úmrtí), které bylo signifikantně významně delší u enzalutamidu ve srovnání s bicalutamidem (19,4 měsíce vs. 5,7 měsíce, HR 0,24, 95 % CI 0,18–0,32). Benefit enzalutamidu byl pozorován napříč všemi definovanými podskupinami. Enzalutamid významně snížil riziko progresse nebo úmrtí o 76 % ve srovnání s bicalutamidem (14).

## Sledování

V současné době neexistuje jednoznačný konsenzus, pokud jde o optimální strategii sledování pacientů s CRPC. Radiologická skupina pro detekci včasné rekurence (RADAR III) vydala nová doporučení u pacientů s CRPC podstupujících léčbu. Scintigrafie skeletu nebo CT vyšetření je doporučováno provádět v pravidelných intervalech 6–9 měsíců (bez zvýšení PSA), nebo pokud nastane alespoň jedna z následujících situací: no-

**Obr. 2.** Kaplan-Meierovy křivky přežití bez metastáz ve studii PROSPER (analýza intent-to-treat) (13)**Obr. 3.** Kaplan-Meierovy křivky doby do prvního užití nové antineoplastické terapie ve studii PROSPER (analýza intent-to-treat) (13)

vé symptomy, změna výkonnostního stavu a při každém zdvojnásobení PSA od předešlého vyšet-

ření (15). Nicméně neexistuje všeobecná shoda ohledně tohoto doporučení. Ve srovnání s kon-

## LITERATURA

- Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effects of castration, of estrogen, and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293–297.
- Huggins C, Stevens J, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941; 43: 209–223.
- Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. AU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. [cit. 2019–08–10]. Dostupné z: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2018.pdf>.
- Virgo KS, Basch E, Loblaw DA, et al. Second-Line Hormonal Therapy for Men With Chemotherapy-Naïve, Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol* 2017; JCO 1952–1964.
- Smith MR, Kabbavar F, Saad F, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with cas-

- trate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2918–2925.
- Joyce R, Fenterton MA, Rode P, et al. High dose bicalutamide for androgen independent prostate cancer: Effect of prior hormonal therapy. *J Urol* 1998; 159: 149–153.
- Chen Y, Sawyers CL, Scher HI. Targeting the androgen receptor pathway in prostate cancer. *Cur Opin Pharmacol* 2008; 8: 440–448.
- Clegg NJ, Wongvipat J, Joseph JD, et al. ARN-509: a novel antiandrogen for prostate cancer treatment. *Cancer Res* 2012; 72: 1494–1503.
- Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 1408–1418.
- Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009; 324: 787–790.
- Fizazi K, Scher HI, Miller K, et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1147–1156.
- Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol* 2017; 71: 151–154.
- Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 2465–2474.
- Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, et al. Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer: The STRIVE Trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2098–2106.
- Crawford ED, Koo PJ, Shore N, et al. A Clinician's Guide to Next Generation Imaging in Patients With Advanced Prostate Cancer (RADAR III). *J Urol* 2019; 201: 682–692.

venčními zobrazovacími metodami (scintigrafie, CT vyšetření) lze využít k průkazu lokální recidivy či vzdáleného metastatického rozsevu PET-CT s 18F-cholinem, 18F-fluciklovinem nebo 68Ga-PSMA. Vzhledem k větší citlivosti těchto vyšetření má použití těchto zobrazovacích metod potenciál zlepšit výsledky (dřívější možnost terapeutického zásahu), ačkoli toto tvrzení nebylo zatím ověřeno prospektivními studiemi. Problematická může být vyšší finanční zátěž a dostupnost těchto vyšetření.

## Závěr

U pacientů s nemetastatickým CRPC prokázaly studie fáze III s apalutamidem a enzalutamidem významné prodloužení doby do vzniku metastáz a prodloužují dobu do použití jiné protinádorové terapie. Apalutamid a enzalutamid je možné použít u pacientů s nmCRPC s PSADT < 10 měsíců. Apalutamid je indikován u pacientů s nemetastatickým CRPC, kteří mají vysoké riziko vzniku metastatického onemocnění, nicméně prozatím v této indikaci nebyla plátci veřejného zdravotnictví v České republice stanovena úhrada. Enzalutamid je indikován u pacientů s vysoce rizikovým nmCRPC, avšak ani zde nebylo o úhradě v této indikaci rozhodnuto. Léčba enzalutamidem ve studii PROSPER byla spojena se 71% nižším rizikem vzniku metastáz nebo úmrtí. V současné době pro pacienty s nmCRPC je základem léčby pokračování v ADT a pravidelné hodnocení PSA v intervalu 3–6 měsíců.

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

**Komentář urologa k tomuto článku naleznete na straně 14.**