

# Léčba nemetastatického kastrálně rezistentního karcinomu prostaty

MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.

Masarykův onkologický ústav a LF MU Brno

Muži s nemetastatickým kastrálně rezistentním karcinomem prostaty s krátkým doubling time PSA jsou ohroženi časnou progresí onemocnění. Výsledky nových klinických studií s antiandrogeny II. generace, jako apalutamid, enzalutamid, darolutamid, prokazují u těchto pacientů oddálení vzniku metastatického onemocnění a i prodloužení přežití.

**Klíčová slova:** hormonosenzitivní onemocnění, kastrální rezistence, prostatický antigen (PSA), nemetastatický kastrálně rezistentní karcinom prostaty, apalutamid, enzalutamid, darolutamid.

## Treatment of non-metastatic castration-resistant prostate cancer

Men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer with short doubling time PSA are at risk for early disease progression. Results of new clinical studies with antiandrogens II. generations such as apalutamide, enzalutamide, darolutamide have been shown to delay the onset of metastatic disease and prolong survival in these patients.

**Key words:** hormone-sensitive diseases, castration resistance, prostate antigen (PSA), non-metastatic castration-resistant prostate cancer, apalutamide, enzalutamide, darolutamide.

## Úvod a obecné poznatky

Karcinom prostaty se v počátečním období léčby jeví jako hormonosenzitivní onemocnění. Systémová léčba se standardně zahajuje hormonální manipulací, což je nasazení androgen-deprivační léčby (ADT). Pod tímto pojmem se rozumí aplikace LHRH antagonisty/agonisty nebo provedení chirurgické kastrace. Cílem je dosažení kastrální hladiny testosteronu, a tím zabránit progresi onemocnění (1, 2).

Dobrá odpověď na androgendeprivační léčbu končí asi po dvou až třech letech, poté se rozvíjí hormonorezistentní onemocnění. Tento stav se projevuje tak, že onemocnění přestává odpovídat na primární androgenní deprivaci. Navozená androgenní deprivace se však nevysazuje, u pacienta udržujeme nadále tzv. permanentní kastrální stav. Poněvadž si buňky karcinomu prostaty ponechávají i nadále určitou citlivost na hormonální manipulaci, mluvíme přesněji, že

pacienti se dostávají do fáze onemocnění tzv. kastrálně rezistentního karcinomu prostaty (CRPC). Kastrální rezistence je tedy klinické nebo biochemické zhoršení nemoci při aplikované ADT. Pod pojmem klinické zhoršení nemoci rozumíme manifestaci či progresi metastatického onemocnění na zobrazovacích metodách, biochemická progres je definována vzestupem PSA (obrázek 1) (3). CRPC může probíhat u pacientů jako asymptomatické onemocnění nemetastatické (nmCRPC) a generalizované onemocnění při rozvoji metastáz (mCRPC) (4). Někteří pacienti s nmCRPC progredují do metastatického stadia rychleji než jiní, a proto bylo zapotřebí najít parametr, který by toto riziko umožnil sledovat. Bylo zjištěno, že vhodným predikčním nástrojem je detekce dynamiky PSA, monitorace tzv. zdvojovacího času (doubling time). Muži s nmCRPC s doubling time PSA kratším než deset měsíců jsou výrazně ohroženi rychlým přechodem onemocnění do mCRPC

a narůstá riziko úmrtí (obrázek 2) (5). Vznikne-li mCRPC je považováno onemocnění za fatální s mediánem přežití 2,5 roku. Ještě v roce 2017 bylo doporučováno léčit pacienty s rizikovým nmCRPC pouze pomocí antiandrogenů, jako např. flutamid, bicalutamid. Teprve později došlo na základě výsledků randomizovaných klinických studií k zařazení nové hormonální terapie tzv. antiandrogenů II. generace, jako apalutamid, enzalutamid, darolutamid do léčby nmCRPC (1, 2). Cílem této léčby je udržet pacienta maximálně dlouho ve fázi asymptomatického nmCRPC.

Pro potřeby klinických studií byli definováni pacienti s tzv. vysoce rizikovým nmCRPC, u nichž je zaznamenán doubling time PSA < 10 měsíců při zavedení ADT, přesáhne-li hodnota PSA 2 ng/ml. Za pacienty bez výskytu vzdálených metastáz byli považováni jedinci, kteří měli vyloučenu generalizaci onemocnění klasickými zobrazovacími metodami, jako CT, scinti či mag-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Ivo Kocák, Ph.D., kocak@mou.cz

Masarykův onkologický ústav a LF MU Brno, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno

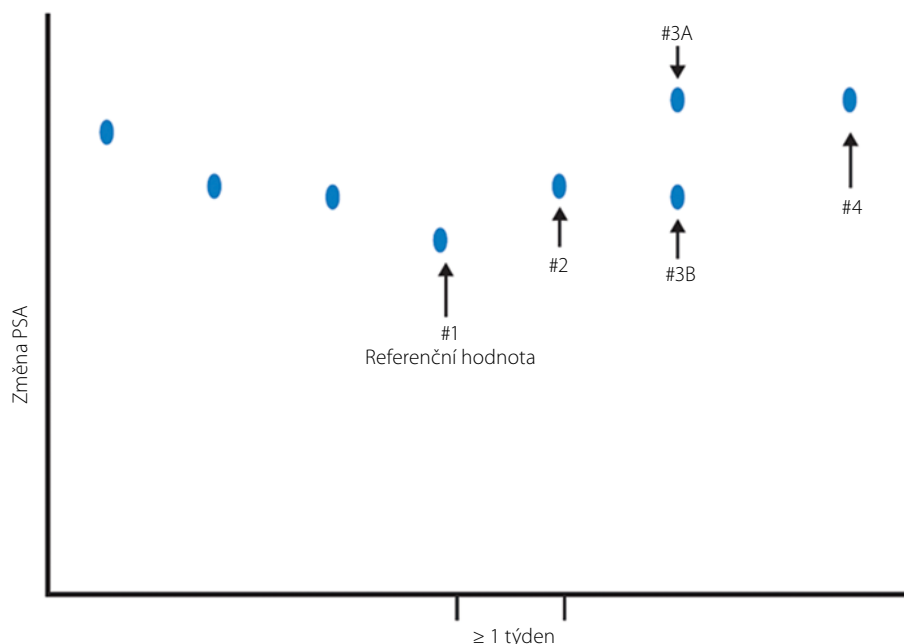
Cit. zkr: Urol. praxi 2020; 21(4): 156–159

Článek přijat redakcí: 6. 10. 2020

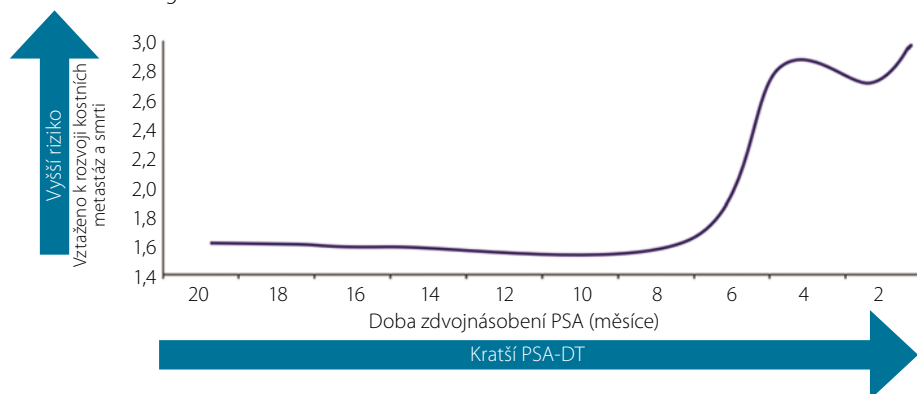
Článek přijat k publikaci: 21. 10. 2020

**INZERCE**

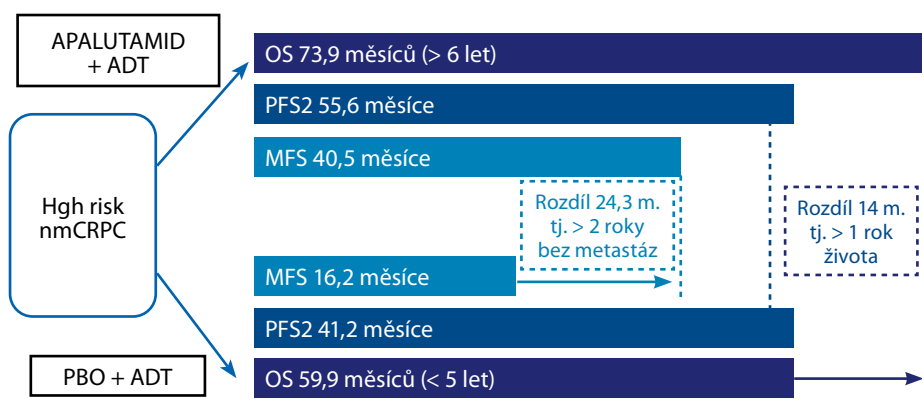
**Obr. 1.** Kastrální rezistence



**Obr. 2.** Doubling time PSA



**Obr. 3.** Finální OS studie SPARTAN



netická rezonance. Výsledky klinických studií SPARTAN a PROSPER, ARAMIS nám nabízí zvážit možnost léčby u těchto pacientů.

## Apalutamid

Studie fáze III SPARTAN byla navržena k vyhodnocení efektivity apalutamidu ve srovnání s placebem pro léčbu pacientů s vysoce riziko-

vým nemetastatickým kastrálně rezistentním karcinomem prostaty (6). Obě ramena měla ponechánu androgendeprivační léčbu, která zajišťovala kastrální hladinu testosteronu. Do studie bylo zařazeno 1 207 pacientů. Celkem 806 pacientů dostávalo apalutamid v dávce 240 mg jednou denně a 401 placebo. Primárním cílem studie bylo tzv. Metastasis-Free Survival (MFS),

t. j. doba od randomizace do detekce vzdálených metastáz nebo smrti. Po dosažení MFS mohla být pacientům nabídnuta další léčba dle zvážení investigátora, či studií sponzorovaná možnost další léčby abirateronem.

Při první interní analýze, když bylo detekováno 378 výskytů metastatického onemocnění v obou randomizovaných skupinách, byl prokázán statisticky lepší výsledek u skupiny léčených apalutamidem. Medián MFS byl 40,5 měsíců ve skupině s apalutamidem ve srovnání s 16,2 měsíců ve skupině s placebem, HR 0,28; 95 % CI 0,23–0,35;  $P < 0,001$ . Čas do symptomatické progresse byl rovněž signifikantně delší ve skupině léčených apalutamidem než ve skupině s placebem (HR 0,45; 95 % CI 0,32–0,63;  $P < 0,001$ ).

Po splnění primárního cílového parametru účinnosti přešlo 76 pacientů s placebem (19%) na apalutamid a bylo hodnoceno celkové přežití (OS) i doba do nasazení chemoterapie. Při sledování 52,0 měsíců došlo k 428 ze 427 požadovaných událostí pro stanovení OS. Medián OS byl signifikantně delší ve větvi s apalutamidem, a to 73,9 oproti 59,9 měsícům u léčených na placebo, s HR 0,784 ( $P = 0,016$ ). Apalutamid navíc významně prodloužil čas do zahájení chemoterapie s HR 0,629 ( $P < 0,001$ ) (7).

Nežádoucí účinky stupně 3–4 u léčených apalutamidem byly: výskyt vyrážky u 5,2 % pacientů, zlomeniny u 4,9 %, pády u 2,7 % a ischemická choroba srdeční u 2,6 %. U pacientů léčených aktivní terapií nebyly hlášeny žádné případy hypotyreózy nebo záchvatů. Vyskytla se pouze jedna závažná nežádoucí příhoda (infarkt myokardu), která vedla k úmrtí a byla považována za potenciálně související s apalutamidem.

Výsledky této konečné analýzy studie SPARTAN prokázaly, že apalutamid významně zlepšil přežití u mužů s nemetastatickým kastrálně rezistentním karcinomem prostaty, a to i přes vysokou míru následné aktivní léčby ve skupině s placebem, kde pacienti po odslepení mohli být přeřazeni na apalutamid (8).

## Enzalutamid

V randomizované klinické studii fáze III PROSPER bylo zařazeno 1 401 pacientů s high risk nemetastatickým CRPC při zachování souběžné androgendeprivační léčby. Tito pacienti byli randomizováni do léčby enzalutamidem v dávce

160 mg/den (993 pac.) nebo placebem (468 pac.). Primárním cílem studie bylo stejně jako ve studii SPARTAN tzv. MFS, t. j. doba od randomizace do detekce vzdálených metastáz nebo smrti. Statistickým plánem bylo provést primární analýzu při detekci nejméně 440 primárních cílů. Při dosažení 447 primárních cílů byl ve skupině s enzalutamidem stanoven medián MFS 36,6 měsíců a ve skupině s placebem 14,7 měsíců, HR 0,29, 95 % CI 0,24–0,35;  $P < 0,001$ . Čas do použití následné protinádorové terapie byl delší u léčených enzalutamidem než ve skupině s placebem (39,6 vs. 17,7 měsíců; HR 0,21, 95 % CI 0,17–0,26;  $P < 0,001$ ) (9).

K říjnu 2019 zemřelo celkem 288 pacientů (31 %) ve skupině s enzalutamidem a 178 (38 %) ve skupině s placebem. Medián celkového přežití byl 67,0 měsíce (95 % CI 64,0 měsíce – nebylo dosaženo) ve skupině s enzalutamidem a 56,3 měsíce (95 % CI 54,4–63,0 měsíce) ve skupině s placebem (HR 0,73, 95 % CI = 0,61–0,89,  $P = 0,001$ ). Protože byla překročena předem definovaná hranice významnosti ( $P \leq 0,021$ ), stala se z této analýzy konečná analýza (10).

Nejčastějšími nežádoucími účinky enzalutamidu byly únava a muskuloskeletální příhody. Ze závažnějších vedlejších účinků se ojediněle vyskytly pády, zlomeniny. Kardiovaskulární příhody vedoucí k úmrtí se vyskytly ve 2 %. Enzalutamid snížil riziko úmrtí u studiových pacientů léčených enzalutamidem o 27 %. Nežádoucí účinky byly v souladu se stanoveným bezpečnostním profilem enzalutamidu (10).

## LITERATURA

1. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E. Prostate Cancer guidelines. EAU Guidelines Edn presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020: EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands 2020.
2. Kolektiv autorů. Modrá kniha České onkologické společnosti. Masarykův onkologický ústav; 2020.
3. Scher HI, et al. Design and End Points of Clinical Trials for Patients With Progressive Prostate Cancer and Castrate Levels of Testosterone: Recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2020; 26: 1148–1159.
4. Tombal B. Non-metastatic CRPC and asymptomatic metastatic CRPC: which treatment for which patient? [in eng]. *Ann Oncol* 2012; 23(Suppl 10(suppl 22987972) Sep): x251–258.
5. Smith MR, Saad F, Oudard S, et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castra-

## Darolutamid

Ve dvojité zaslepené studii fáze III ARAMIS byli randomizováni pacienti s vysoce rizikovým nmCRPC do větve s podáváním darolutamidu 600 mg dvakrát denně nebo placebo. Všichni pacienti pokračovali v ADT. Pacienti byli stratifikováni do podskupin podle doby zdvojnásobení PSA delší než šest měsíců a méně než šest měsíců, dále dle použití či ne cílené léčby na osteoklasty (bisfosfonáty, RANKL inhibitory). Primárním koncovým bodem bylo opět přežití bez metastáz (11).

Celkem bylo randomizováno 1 509 pacientů, 955 na darolutamid a 554 na placebo. Vstupní charakteristiky u obou randomizovaných větví byly vyvážené. Doubling time PSA byl čtyři měsíce v obou ramenech. Medián věku byl u všech pacientů 74 let a medián PSA byl 9,0 ng/ml v rameni s darolutamidem a 9,7 ng/ml v rameni s placebem (11).

Medián přežití bez metastáz byl 40,4 měsíce u darolutamidu ve srovnání s 18,4 měsíci u placeba (HR 0,41; CI 0,34–0,50;  $p < 0,0001$ ) Přínos MFS byl konzistentní ve všech předem specifikovaných analýzách podskupin (doba zdvojnásobení PSA nad a pod šest měsíců, pacienti na cílené léčbě na osteoklasty, pacienti s vysokou a nízkou výchozí PSA a pacienti ve všech věkových skupinách). V důsledku léčebného přínosu darolutamidu prokázaného v primární analýze MFS byli pacienti odslepeni. Ve výsledku došlo k přechodu (cross-over) 170 pacientů z placeba na darolutamid (12).

Konečná analýza byla provedena po stanovených 254 úmrtích (15,5 % pacientů s darolutamidem a 19,1 % pacientů s placebem). Zatímco mediánu OS nebylo dosaženo ani ve větvích s darolutamidem, ani s placebem, Coxovo proporcionální modelování rizik prokázalo 31% relativní snížení rizika úmrtí (HR 0,69, CI 0,53–0,88), a to navzdory výše zmíněnému cross-overu (12).

Z hlediska bezpečnosti nebyl patrný v podstatě žádný rozdíl v ukončení léčby v důsledku nežádoucích účinků darolutamidu oproti placebu (8,9 % oproti 8,7 %). Mezi placebem a darolutamidem nebyly žádné významné rozdíly ani v nežádoucích příhodách stupně 3 a jediným nežádoucím účinkem, který se vyskytl u více než 10 % pacientů v obou ramenech byla únava (11).

## Závěr

Výsledky nových randomizovaných studií u nmCRPC prokazují vliv na oddálení manifestace generalizace onemocnění a prodlužují i přežití u léčených pacientů. Mají akceptovatelný profil toxicity. Při nepřímém srovnání provedených studií je patrné, že největšího rozdílu v dosažení primárního cíle, t. j. MFS mezi aktivní látkou a placebem, bylo dosaženo při podávání apalutamidu, kdy rozdíl činil 24,3 měsíců (obrázek 3).

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

- tion-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3800–3806.
6. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer [in eng]. *N Engl J Med* 2018; 378(15)(Suppl. 29420164) Apr: 1408–1418.
7. Smith MR, et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.euro.2020.08.011>.
8. Small EJ, Saad F, Chowdhury S, et al. Final survival results from SPARTAN, a phase III study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *ASCO* 2020; Virtual. *J Clin Oncol* 2020; 38(Suppl; abstr 5516).

9. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer [in eng]. *N Engl J Med*. 2018; 378(26) (Suppl. 29949494) Jun: 2465–2474.
10. Sternberg CN, et al. Final overall survival (OS) from PROSPER: A phase III, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38(Suppl. 15): 5515–5515.
11. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer [in eng]. *N Engl J Med*. 2019; 380(13)(suppl 30763142) 03: 1235–1246.
12. Fizazi K, et al. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *N Engl J Med* 2020; 383: 1040–1049.