Pokročilý metastatický kastročně rezistentní karcinom prostaty (mCRPC) v souladu s léčbou ARTA (androgen receptor axis target therapy) a radia 223

Jana Katolická

Onkologicko-chirurgické oddělení, FN u svaté Anny, Brno

Několik nových léků cílených na androgenní receptor má v léčbě metastatického kastročně rezistentního karcinomu významné postavení. Abirateron v kombinaci s prednisonem a enzalutamidem i radium 223 prokázali účinnost nejen prodloužením přežití, ale také v přežití bez progresu choroby (PFS), době do první symptomatické kostní příhody (SRE), době do PSA progresu a PSA odpovědi. Bezpečnostní profil ARTA preparátů a radia 223 je velmi příznivý. Chemoterapie a ARTA preparáty se uplatňují v sekvenční léčbě mCRPC.

Klíčová slova: metastatický kastročně rezistentní karcinom prostaty, abirateron, enzalutamid, orteronel, radium 223.

Advanced metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with ARTA (androgen receptor targeted agents) and radium 223

Several novel androgen receptor targeting drugs have a significant role in treating metastatic castration-resistant prostate cancer. Abiraterone in combination with prednisone and enzalutamide and so with radium 223 have shown efficacy not only in prolonging survival, but also in progression-free survival (PFS), time to first symptomatic skeletal event (SSE), time to PSA progression and PSA response. The safety profile of androgen receptor targeted agents (ARTA) and radium 223 is very favourable. Chemotherapy and ARTA are used in the sequential therapy of mCRPC.

Key words: metastatic castration-resistant prostate cancer, abiraterone, enzalutamide, orteronel, radium 223.

Pokročilý a metastatický adenokarcinom prostaty je podle všech odborných doporučení standardně léčen androgen-deprivační léčbou (ADT) (1). I přes úvodní, velmi dobrou léčebnou odpověď dochází časem k progresi onemocnění, které se z kastročně senzitivní choroby mění na chorobu kastročně rezistentní. Pojem kastročně rezistentní karcinom prostaty (CRPC) je dán informací, že většina nádorových buněk prostaty je aktivována cestou androgenního receptoru (AR) a vykazuje hormonální senzitivitu i při kastročně hladině testosteronu (2). Účinnost prokázal enzalutamid jako orální inhibitor signální dráhy androgen-receptor, abirateron jako inhibitor

biosyntézy androgenu v nadledvinách, varla-tech a také tumoru prostaty prostřednictvím ovlivnění CYP 17. Studie fáze III byly prováděny také s orteronem (TAK-700), nesteroidním, reverzibilním, selektivním inhibitorem CYP450–17. Ten sice prokázal protinádorovou účinnost, ale u takto léčených mužů s kastročně rezistentním karcinomem prostaty nedošlo k prodloužení přežití (3, 4). Přehled výsledků z hlediska celkového přežití, mediánu doby trvání léčby a mediánu sledování ve studiích s ARTA (androgen receptor axis target therapy) preparáty uvádí tabulka 1.

Prvních pozitivních výsledků ve smyslu prodloužení přežití bylo ARTA preparáty dosaženo

v tzv. post chemoindikaci, kdy byli nemocní předem léčeni docetaxelem.

Abirateron acetát prokázal vliv na přežití u nemocných s CRPC po předchozí léčbě docetaxelem v I. linii (studie COU-AA-301) (5). Nemocní užívali 5 mg prednisonu dvakrát denně v kombinaci se čtyřmi tabletami abirateronu nebo čtyřmi tabletami placeba. Výsledkem bylo dosažení statisticky signifikantního efektu jak v prodloužení celkového přežití (OS) tak přežití bez radiologické progresu (rPFS). Ve studii fáze III AFFIRM bylo prokázáno, že enzalutamid, signifikantně prodlužuje přežití mužů s kastročně refrakterním metastatickým karcinomem pro-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jana Katolická, Ph.D., jana.katolicka@fnusa.cz

Onkologicko-chirurgické oddělení, FN u sv. Anny, Pekařská 53, 656 53 Brno

Cit. zkr: Onkologie 2017; 11(1): 19–23

Článek přijat redakcí: 3. 1. 2017

Článek přijat k publikaci: 30. 1. 2017

Tab. 1. Celkové přežití, medián doby trvání léčby a medián sledování ve studiích s ARTA preparáty

Studie	Medián OS (měsíce)	Medián léčby (měsíce)	Medián sledování (měsíce)
Po docetaxelu (tzv. post-chemoindikace)			
AFFIRM (6) ENZA vs. PL	18,4 vs. 13,6 HR: 0,63	NR	14,4
COU-AA-301 (5) AA + P vs. PL + P	15,8 vs. 11,2 HR: 0,74	PL: 4 AA: 13,8	20,2
ELM-PC 4 (3) O+P vs. PL + P	31,4 vs. 29,5 HR: 0,92	O: 10,1 PL: 8,9	20,7
Před docetaxelem (tzv. pre-chemoindikace)			
COU-AA-302 (7) AA + P vs. PL + P	34,7 vs. 30,3 HR: 0,81	AA: 13,8 PL: 8,8	49,2
PREVAIL (10) ENZA vs. PL	35,3 vs. 31,3 HR: 0,77	NR	31
TERRAIN (12) ENZA vs. BIC	NR	ENZA: 11,7 BIC: 5,8	ENZA: 20 BIC: 16,7
STRIVE (11) ENZA vs. BIC	NR	ENZA: 14,7 BIC: 8,4	NR
ELM-PC 5 (4) O+P vs. PL + P	17 vs. 15,2 HR: 0,92	O: 6,2 PL: 5	10,7

ENZA – enzalutamid; AA – abirateron; PL – placebo; P – prednison; BIC – bicalutamid; O – orteronel; NR – nehodnoceno

Tab. 2. Výsledky studií fáze III u chemo-naivních mužů s metastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty (10): abirateron acetát + prednison 5 mg dvakrát denně vs. prednison 5 mg 2x denně; enzalutamid vs. placebo

	Abirateron acetát + prednison	Prednison	Enzalutamid	Placebo
Vyžaduje prednison	ANO	Srovnávací rameno	NE	NE
Hodnocen u viscerálních metastáz	NE	NE	ANO	ANO
Riziko NUL stupeň III–IV	48 %	42 %	43 %	37 %
PSA odpověď (PSA ≥ 50 %)	62 %	24 %	78 %	3 %
Radiografická odpověď	36 %	16 %	59 %	5 %
Doba do radiografické progresse	16,5 měsíce	8,3 měsíce	15–18 měsíců	3,9 měsíce
Doba do chemoterapie	25 měsíců	16,8 měsíců	28 měsíců	10,8 měsíců
Doba do PSA progresse	11,2 měsíce	5,6 měsíce	11,1 měsíce	2,8 měsíce
Doba do zhoršení kvality života	12,7 měsíce	8,3 měsíce	11,3 měsíce	5,6 měsíce
Doba do zhoršení bolesti	26,7 měsíce	18,4 měsíce	NR	NR
Celkové přežití	34,7 měsíců	27,2 měsíců	32,4 měsíců	30,2 měsíců

NR – nehodnoceno; PSA – prostatický antigen; NUL – nežádoucí účinky

staty po léčbě docetaxelem v mediánu o 4,8 měsíce a redukuje riziko úmrtí z jakékoliv příčiny o 37 % ve srovnání s placebem (6). Enzalutamid byl podáván, nezávisle na jídle, jednou denně jako čtyři 40 mg kapsle.

Na podkladě velmi dobrých výsledků léčbou ARTA po chemoterapii docetaxelem, bylo následně podání nových antiandrogenů, ve stejném dávkovacím režimu jako u chemoterapií předléčených nemocných, použito v tzv. pre-chemo indikaci. Jedná se o pacienty, kteří chemoterapií doposud léčeni nebyli, a došlo u nich k progresi metastatické choroby při ADT.

Randomizovaná studie fáze III, placebem kontrolovaná, COU-AA 302 poukázala na účinnost abirateronu u asymptomatických nebo minimálně symptomatických nemocných bez předchozí léčby pro metastatický kastročně rezistentní karcinom prostaty (7). U nemocných lé-

čených abirateronem byl rPFS signifikantně lepší ve srovnání s nemocnými léčenými placebem s prednisonem ($p < 0,001$). Také odezva v PSA a počet objektivních odpovědí byl lepší v rameni s abirateronem ($p < 0,0001$). V hodnocení bezpečnosti léčby s abirateronem převažovali mineralokortikoidní nežádoucí účinky. V obou registračních studiích celkem 2 267 nemocných užívalo prednison 5 mg dvakrát denně po dobu průměrně 8,3 měsíců (rozmezí 0,1 až 34,9 měsíce) (8). Celkový výskyt toxicity jakéhokoli stupně související s expozicí prednisonu byl od 23,3 % do 25,5 % pro všechny pacienty léčené jak abirateronem v kombinaci s prednisonem tak prednisonem samotným. Dvě nejčastější toxicity byly hyperglykemie (kolem 7 %) a zvýšení tělesné hmotnosti (kolem 4 %). Ostatní jakéhokoli stupně nežádoucích účinků vyskytující se u ≥ 1 % pacientů byly ekchymóza, zlomeniny

žeber, Cushingoidní obličej, šedý zákal, diabetes melitus a atrofie kůže. Výsledky poukazují na to, že incidence nežádoucích účinků po přidání kortikoidů je nízká a dobře ovlivnitelná.

Účinnost enzalutamidu v léčbě asymptomatického nebo středně symptomatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty po selhání androgen deprivace (ADT), bez předchozího podání docetaxelu prokázala studie fáze III PREVAIL (9). Enzalutamid ve srovnání s placebem prokázal statisticky signifikantní přínos ve všech sledovaných parametrech: oddálil dobu do podání chemoterapie o 17 měsíců a redukoval riziko první kostní komplikace (SREs-skeletal related events) o 28 %. Léčebné výsledky abirateronu s prednisonem a enzalutamidu v registračních studiích fáze III u nemocných nepředléčených chemoterapií ukazuje tabulka 2.

Enzalutamid byl také srovnáván s bicalutamidem při podání první linie ve dvou studiích. Studie STRIVE (11) randomizovala 257 mužů s CRPC do ramene s enzalutamidem a ramene s bicalutamidem. Primárním cílem bylo stanovení doby přežití bez progresse onemocnění. Zahrnuti byli také pacienti s nemetastatickou chorobou. U specifické skupiny nemocných s metastatickým postižením byl median přežití bez progresse choroby 16,5 měsíce pro enzalutamid a 5,5 měsíce pro bicalutamid (HR 0,24). Výsledek demonstroval, že enzalutamid u této populace nemocných představuje superioritu před bicalutamidem. Studie TERRAIN (12) zahrnovala 375 nemocných s mCRPC, kteří měli asymptomatickou nebo minimálně symptomatickou chorobou. Primárním cílem bylo prokázat prodloužení doby do progresse onemocnění. Nemocní léčení enzalutamidem měli o 9,9 měsíce delší čas do zhoršení choroby než ti, kteří byli léčení bicalutamidem.

Výsledky prokázané registračními studiemi fáze III v monoterapii s ARTA preparáty, ale také s chemoterapií docetaxelem, cabazitaxelem i radionuklidem radiem 223 nabízí možnosti sekvenční terapie mCRPC. Tento postup se v současnosti jeví jako nejvhodnější léčebná varianta. Prospektivní otevřená studie s abirateronem u 36 mužů, s progresí onemocnění po nejméně 3 předchozích liniích terapie prokázala pokles PSA ≥ 50 % u 61 % léčených. 7 z 12 pacientů s měřitelnou lézí prokázali radiografickou odpověď. Studie nastínila, že terapie abirateronem může být prospěšná i ve vyšších liniích podání.

Tab. 3. Statistické zhodnocení sekundárních cílů studií s ARTA preparáty

Studie	Medián PFS (měsíce)	Medián doby do PSA progresse (měsíce)	Medián doby pro první sSRE (měsíce)	PSA odpověď > 50 % (%)	NUL stupně 3–4 (%)
Po docetaxelu (tzv. post-chemoindikace)					
AFFIRM (6) ENZA vs. PL	8,3 vs. 2,9 HR: 0,40	8,3 vs. 3,0 HR: 0,25	16,7 vs. 13,3 HR: 0,69	54 vs. 2	45 vs. 53
COU-AA-301 (5) AA + P vs. PL + P	5,6 vs. 3,6 HR: 0,66	8,5 vs. 6,6 HR: 0,63	25 vs. 20,3 HR: 0,61	29 vs. 5	76 vs. 76
ELM-PC 4 (3) O + P vs. PL + P	13,8 vs. 8,7 HR: 0,71	8,3 vs. 5,6 HR: 0,71	13,9 vs. 9 HR: 0,71	53 vs. 32	66 vs. 48
Před docetaxelem (tzv. pre-chemoindikace)					
COU-AA-302 (7) AA + P vs. PL + P	16,5 vs. 8,2 HR: 0,52	11,1 vs. 5,6 HR: 0,50	NR	68 vs. 29	54 vs. 44
PREVAIL (10) ENZA vs. PL	20 vs. 5,4 HR: 0,77	11,2 vs. 2,8 HR: 0,50	31,1 vs. 31,3 HR: 0,50	78 vs. 3	43 vs. 37
TERRAIN (12) ENZA vs. BIC	15,7 vs. 5,8 HR: 0,50	19,4 vs. 5,8 HR: 0,28	NR	82 vs. 21	40 vs. 38
STRIVE (11) ENZA vs. BIC	19,5 vs. 5,7 HR: 0,24	Nedosaženo vs. 8,3 HR: 0,19	NR	81 vs. 31	36 vs. 36
ELM-PC 5 (4) O + P vs. PL + P	8,3 vs. 5,7 HR: 0,76	5,5 vs. 2,9 HR: 0,70	NR	25 vs. 10	69 vs. 55

ENZA – enzalutamid; AA – abirateron; PL – placebo; P – prednison; BIC – bicalutamid; O – orteronel; NR – nehodnoceno; sSRE – symptomatická kostní příhoda; PFS – přežití bez progresse onemocnění; NUL – nežádoucí účinky léčby; PSA – prostatický antigen

Enzalutamid v třetí linii byl hodnocen v retrospektivním hodnocení u 137 mužů původně léčených docetaxelem a abirateronem a ukázal PSA $\geq$ 50% odpověď u 18% mužů a pokles PSA více jak 30%, a u 38% s mediánem celkového přežití 8,3 měsíce (13). Prvotní použití abirateronu a enzalutamidu a také jejich souběžné užití s radiumem 223 byly hodnoceny v USA v rámci rozšířeného přístupu k léčbě (14). Cílem programu bylo zhodnocení bezpečnosti podání a celkového přežití. Docetaxelem na začátku léčby kastročně rezistentní formy karcinomu prostaty bylo léčeno 60% zařazených. Délka celkového přežití byla stanovena jen u enzalutamidu (17,1 měsíce). Primárního cíle, a to hodnocení bezpečnosti podání, bylo dosaženo. Sekvence, kde je jako první léčebná modalita podaná chemoterapie následovaná ARTA preparáty dosahuje 12měsíčního přežití ve vysokém procentu (78,3%) ve srovnání s hormonální léčbou samotnou (26,1%) nebo kombinací kdy je hormonální léčba následována chemoterapií (60,5%) (15).

Chybou prozatím provedených hodnocení je nedostatek srovnávacích studií mezi jednotlivými terapeutickými strategiemi stran léčeb-

ných možností. Jako komparátor v 6 z 8 studií s ARTA léky bylo sice zvoleno aktivní rameno, ale u abirateronu a orteronelu se jednalo o prednison, u enzalutamidu o bicalutamid (tabulka 1). Prozatím nebyly publikovány výsledky velkých prospektivních studií přímo srovnávající jednotlivé nové ARTA léky. V současné chvíli máme proto složitější volbu výběru léčebného postupu u mCRPC. Statistická analýza randomizovaných studií (16) s novou generací léků cílených na androgenní receptor ukázala 21% redukcí rizika úmrtí a 52% redukcí rizika progresse onemocnění po terapii ARTA preparáty. Benefit celkového přežití z léčby ARTA preparáty byl lepší, pokud byly podány po chemoterapii než před chemoterapií v tzv. pre-chemoindikaci (HR 0,74 vs. 0,83). Tyto výsledky ale vyžadují další ověření, protože chybí optimální léčebná sekvence mCRPC. Také statistické zhodnocení sekundárních cílů jednotlivých studií s léčbou cílenou na AR ukázalo signifikantní benefit v přežití bez progresse choroby (PFS), době do první kostní příhody (SRE), době do PSA progresse a PSA odpovědi (tabulka 3). Analýza prokázala excelentní bezpečnostní profil ARTA. Nejvýznamnější z možných toxicit,

kteřou lze očekávat u všech preparátů cílených na AR, je kardiotoxicita (relativní riziko [RR] = 1,32).

Závěr

Významné místo v léčbě kastročně rezistentního karcinomu prostaty má také alfa – radiofarmakum radium 223. Studie fáze III ALSYMPCA (17), byla provedená na 921 mužích se symptomatickými kostními metastázami CRPC, kteří vyžadovali analgetika nebo paliativní radioterapii pro kostní bolest. Nemocní s viscerálními nebo uzlinovými metastázami většími než 3 cm byli vyloučeni. Podání radia 223 významně prodloužilo celkové přežití o 3,6 měsíce ve srovnání s placebem ($p > 0,001$). Při zařazení radia 223 do léčebného procesu je potřeba vzít v úvahu, že pacient, který absolvuje 1 až 4 aplikace, má dobu přežití 6,1 měsíce na rozdíl od nemocného, který po 5 až 6 aplikacích přežívá 17,9 měsíce (18).

Informace získané z mezinárodního Programu časného přístupu k léčbě (Early Access Program, EAP) (19) potvrdily bezpečnost, dobrou toleranci a účinnost radia 223 i u silně předléčených pacientů s kastročně rezistentním karcinomem prostaty se symptomatickými kostními metastázami. Shodné výsledky vyplynuly také pro nemocné s asymptomatickou chorobou. U pacientů, kteří v době nasazení neměli bolesti, byli v lepším výkonnostním stavu, s nižší hladinou alkalické fosfatázy a vyšší hladinou hemoglobinu bylo dosaženo delší doby celkového přežití. V rámci EAP se neobjevily žádné nové informace o bezpečnostním profilu radia 223. Výskyt hematologické i nehematologické toxicity byl obdobný jako ve studii ALSYMPCA.

Použití preparátů cílených na androgenní receptor tzv. ARTA má v současné chvíli nezastupitelné místo v léčbě metastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty. Nejen monoterapie v pre- nebo post-chemoindikaci, ale zejména sekvenční podání s chemoterapií nebo radionuklidem radium 223 významně prodlužuje přežití takto nemocných, a to s minimální toxicitou.

LITERATURA

1. Neppi-Huber C, Zappa M, Coebergh JW, et al. EUNICE Survival Working Group. Changes in incidence, survival and mortality of prostate cancer in Europe and the United States in the PSA era: additional diagnoses and avoided death. *Ann Oncol* 2012; 23(5): 1325–1334.
2. Karantanos T, Corn PG, Thompson TC. Prostate cancer progression after androgen deprivation therapy: mechanisms of

- castrate resistance and novel therapeutic approaches. *Oncogene* 2013; 32: 5501–5511.
3. Fizazi K, Jones R, Oudard S, et al. Phase III randomized, double-blind, multicenter trial comparing orteronel (TAK-700) plus prednisone with placebo plus prednisone in patients with metastatic – castration resistant prostate cancer that has progressed during or after docetaxel-based therapy:

- ELM-PC 5. *J Clin Oncol* 2015; Mar 1; 33(7): 723–731.
4. Saad F, Fizazi K, Jinga V, et al. ELM-PC 4 investigators. Orteronel plus prednisone in patients with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer (ELM-PC 4): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2015 Mar; 16(3): 338–348.

5. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13(10): 983–992.
6. Scher HI, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1187–1197.
7. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Randomized Phase 3 Trial of Abiraterone Acetate in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and No Prior Chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368(2): 138–148.
8. Fizazi K, Chi KN, de Bono JS, Gomella LG, et al. Low Incidence of Corticosteroid-associated Adverse Events on Long-term Exposure to Low-dose Prednisone Given with Abiraterone Acetate to Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *European Urology*, 2016; 70(3): 438–444.
9. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371: 424–433.
10. Zhang T, Zhu J, George DJ, Armstrong AJ. Enzalutamide versus abiraterone acetate for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2015; 16(4): 473–485. DOI: 10.1517/14656566.2015.995090
11. Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, et al. Enzalutamide versus bicalutamide in castration-resistant prostate cancer: the STRIVE trial. *J Clin Oncol* 2016; 34(18): 2098–106.
12. Shore ND, Chowdhury S, Villers A, et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2016; 17: 153–63.
13. Handy CE, Antronakis ES. Sequencing treatment for castration-resistant prostate cancer. *Curr Treat Options in oncol* 2016; 17: 64. DOI 10.1007/s11864-016-0438-9
14. Sartor O, Fernando D, Morris M, et al. Prior and concurrent use of abiraterone and enzalutamide with radium 223 in an expanded access setting. *J Clin Oncol* 2015; 33(Suppl. 7): abstract 253.
15. Maines F, Caffo O, Vecchia A, Bria E. Sequential use of new agents (NAs) after docetaxel (DOC) first line in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts): A pooled-analysis of the published studies. *J Clin Oncol* 2015; 33(Suppl. 7): abstr 258.
16. Roviello G, Sigala S, Sandhu S, Bonetta A, et al. Role of the novel generation of androgen receptor pathway targeted agents in the management of castration-resistant prostate cancer: A literature based meta-analysis of randomized trials. *EJC* 2016; 61: 111–121.
17. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 213–223.
18. Parker C, Nilsson S, et al. Updated analysis of the phase III, double-blind, randomized, multinational study of radium-223 chloride in castration-resistant prostate cancer (CRCP) patients with bone metastases (ALSYMPCA), ASCO 2012.
19. Sartor O, Fernandez DC, Morris MJ, et al. Radium-223 Dichloride Experience in Pretreated patients: Early Access Program Setting. *J Clin Oncol* 2015; 33(Suppl; abstr 5063).