

# Je věk limitací léčby metastatického karcinomu prostaty?

**Jana Katolická**

Onkologicko-chirurgické oddělení FN u svaté Anny, Brno

Medián věku mužů s karcinomem prostaty dosahuje 67,5 roků. Máme informace založené na důkazech z klinických studií o seniorech s metastatickým karcinomem prostaty. Věk samotný není kontraindikací k podání ARTA terapie (abirateron acetát + prednison, enzalutamid) a chemoterapie (docetaxel, cabazitaxel). Radium-223 je léčebnou variantou pro kostní metastázy. Všechny možné interakce léčby musí být monitorovány.

**Klíčová slova:** senioři, metastatický karcinom prostaty, ARTA, chemoterapie, radium-223.

## Is age the limitation of metastatic treatment prostate cancer?

The median age of men with prostate cancer is 67,5 years. We have evidence-based information about elderly with metastatic prostate cancer in clinical trials. The age alone is not a contraindication for ARTA therapy (abiraterone acetate + prednisone, enzalutamide) and chemotherapy (docetaxel, cabazitaxel). The radium-223 is a therapeutic options for bone metastases. The all possible interactions of treatment should be monitored.

**Key words:** seniors, metastatic prostate cancer, ARTA, chemotherapy, radium-223.

## Úvod

Ve vyspělých zemích se významně prodlužuje věk populace. Více než polovina nádorových onemocnění je diagnostikována u lidí v seniorském věku. Typickým příkladem je právě karcinom prostaty, kde medián věku dosahuje 67,5 roků a 70,6 % takto nemocných mužů zemře ve věku 75 let a starších (1). U nemocných s nádorovým onemocněním ve vyšším věku je krom prognostických faktorů souvisejících s nádorovou chorobou, jako je klinický stav (Performans Status, PS) nebo rozsah nádorového postižení, nutné zhodnotit také rozsah přidružených chorob a celkový stav organismu. Ty totiž mohou působit jako rizikové faktory pro toleranci a výskyt nežádoucích účinků léčby a ovlivnit případnou, s onkologickou terapií související, mortalitu (2).

## Androgen deprivace léčba (ADT) hormonálně senzitivního metastatického karcinomu prostaty (mHSPC) u seniorů

Karcinom prostaty je primárně hormonálně senzitivní nemoc. V léčbě metastatického karcinomu prostaty je prvotně indikovaná chirurgická nebo farmakologická kastrace s použitím LH-RH agonistů nebo LH-RH antagonistů (3). Léčba androgen-deprivace terapií je spojená s celou řadou nežádoucích účinků, které mohou negativně ovlivnit již stávající přidružené choroby seniorů. Je dokumentovaná vysoká prevalence osteopenie a osteoporózy s rizikem zlomenin u mužů léčených androgen-deprivace terapií (4), a také metabolických změn, které přinášejí zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod. Ubývání kostní hmoty se s věkem zvyšuje a u mužů starších 75 let hrozí zejména vznik zlomenin. Během léčby je vhod-

né pravidelné sledování a měření kostní hustoty k včasné detekci osteoporózy. K redukci úbytku kostní hmoty může přispět také úprava životního stylu, zvýšení fyzické aktivity, redukce nadváhy. Výsledky sledování 73 196 seniorů (průměrný věk v době diagnózy 74,2 let), u kterých byl diagnostikován v letech 1992 až 1999 lokalizovaný karcinom prostaty léčený LH-RH agonisty prokázaly signifikantně vyšší riziko incidence diabetu (HR = 1,44;  $p < 0,001$ ), ischemické choroby srdeční (HR = 1,11;  $p = 0,03$ ), akutního infarktu myokardu (HR = 1,11;  $p = 0,03$ ) a náhlého úmrtí z kardiální příčiny (HR = 1,16;  $p = 0,004$ ) (5). U nemocných léčených krátkodobou androgen-deprivace terapií (1–4 měsíce) je zvýšené riziko diabetu a ischemické choroby srdeční, u mužů na dlouhodobé terapii (déle než rok) se mimo jiné ve srovnání s muži bez hormonální léčby zvyšuje také prevalence metabolického syndromu. Androgen deprivace

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 2018; 12(5): 224–230

Článek přijat redakcí: 24. 7. 2018

Článek přijat k publikaci: 11. 9. 2018

**Tab. 1.** Studie fáze III u metastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty s důrazem na prodloužení celkového přežití a podílem nemocných starších 65 let

Studie	Indikace	Terapie	HR	Starší nemocní	ECOG PS, KPS	Přežití (měsíce)
TAX 327 n = 1 006 (11)	mCRCP	docetaxel/prednison vs. mitoxantron/prednison	0,76	20 % > 75 let	14 % KPS < 70 %	18,9 vs. 16,6
IMPACT n = 512 (12)	minimálně symptomatický mCRCP	sipuleucel-T vs. kontrolní rameno	0,78	73 % ≥ 65 let	ECOG PS 2 vyřazeno	25,8 vs. 21,7
TROPIC n = 755 (13)	po docetaxelu mCRCP	cabazitaxel/prednison vs. mitoxantron/prednison	0,70	19 % ≥ 75 let	8 % ECOG PS 2	15,1 vs. 12,7
COU-AA-301 n = 1 195 (14)	po docetaxelu mCRCP	abirateron/prednison vs. placebo/prednison	0,65	28 % ≥ 75 let	10 % ECOG PS 2	14,8 vs. 10,9
ALSYMCA n = 922 (15)	po docetaxelu mCRCP a pro nevhodné pro docetaxel	radium-223 vs. placebo	0,70	medián věku 71 let	13 % ECOG PS 2	14,9 vs. 11,3
AFFIRM n = 1 199 (16)	po docetaxelu mCRCP	enzalutamid vs. placebo	0,63	25 % ≥ 75 let	10 % ECOG PS 2	18,4 vs. 13,6

n – počet pacientů; KPS – Karnofského index; ECOG PS – Eastern cooperative group performance status; HR – hazard ratio

terapie u mužů starších 65 let se zdá být spojená s úmrtím na srdeční infarkt a zvýšeným rizikem úmrtí z jiných kardiovaskulárních příčin (6). Velká randomizovaná prospektivní studie porovnávala kontinuální vs. intermitentní ADT u pacientů s mHSPC, zahrnovala 1 535 pacientů s mediánem věku 70 let (7). 96 % z nich mělo ECOG PS 0–1. Z hlediska celkového přežití nebyl prokázán rozdíl mezi kontinuální (5,8 let) a intermitentní ADT (5,1 let). Mezi oběma skupinami při hodnocení nežádoucích účinků stupně 3/4 nebyl zaznamenán statisticky signifikantní rozdíl. Výhodou intermitentní ADT byla prokazatelně lepší erekce, libido, mentální zdraví a fyzická kondice.

## Léčba hormonálně senzitivního metastatického karcinomu prostaty androgeny u seniorů

Alternativním léčebným postupem pro pacienty s mHSPC s kontraindikací ADT může být za určitých okolností použití antiandrogenů. Většina studií, zahrnujících monoterapii antiandrogeny u nemocných s mHSPC měla zařazené nemocné s PS 0–2 a očekávanou délkou života více jak 3–6 měsíců. Je poměrně málo informací o monoterapii antiandrogeny u pacientů s limitovanou délkou života nebo kontraindikací k ADT. Z hlediska vlivu na přežití je jednoznačně prokázán přínos ADT oproti antiandrogenům. Toxicita je menší u antiandrogenů, zejména návaly, hemoragie, únava, úbytek sexuálního zájmu a frekvence močení ve srovnání s ADT (8).

## Sekundární hormonální manipulace v léčbě metastatického karcinomu prostaty u seniorů

Změnu v pohledu na sekundární hormonální manipulaci po selhání monoterapie ADT proká-

zala studie TERRAIN (9). Enzalutamid signifikantně prodloužil medián přežití bez progresu choroby (PFS) u pacientů s metastatickým chemo-naivním kastročně rezistentním karcinomem prostaty. Následná analýza (10) se zaměřila na porovnání PFS, doby do navýšení sérových hladin prostatického antigenu (PSA) a bezpečnosti léčby enzalutamidem vs. bicalutamidem u nemocných mladších 75 let, 75letých a starších. Enzalutamid signifikantně redukuje riziko progresu choroby a úmrtí oproti bicalutamidu u léčených < 75 let ( $p < 0,0001$ ) a také ≥ 75 let ( $p = 0,018$ ). Doba do progresu PSA je signifikantně prokazatelně delší u nemocných léčených enzalutamidem oproti nemocným léčeným bicalutamidem, a to jak u mladších tak starších mužů. Rozložení nežádoucích účinků bylo mezi oběma věkovými kategoriemi stejné až na (5 % a vyšší rozdíl) počtu arteriálních fibrilací, infekcí močového traktu, pádů a snížení chuti k jídlu po enzalutamidu starších 75 let. Kardiální příhody stupně 3 a vyšší byly častější jak po léčbě enzalutamidem tak bicalutamidem u nemocných ≥ 75 let než u mladší věkové kategorie. Únava po podání enzalutamidu byla zaznamenána ve stejné frekvenci ve všech sledovaných skupinách. U pacientů s komorbiditami ve věku nad 75 let je vzhledem k vyššímu počtu kardiovaskulárních příhod a pádů se doporučuje být při indikaci léčby enzalutamidem opatrnější.

## Léčba kastročně rezistentního metastatického karcinomu prostaty u seniorů

Metastatický kastročně refrakterní karcinom prostaty (mCRPC) byl dlouho považován za chemorezistentní onemocnění. Významnou změnu v pohledu na jeho terapii od roku 2004 přinesl taxan docetaxel (11) a následně řada studií s antiandrogeny nové generace, imunoterapií,

novými cytostatiky a radionuklidy. Přibližně 20 % nemocných zařazených ve významných registračních studiích pro jednotlivé léčebné modality bylo ≥ 75 let (tabulka 1).

## Chemoterapie v léčbě kastročně rezistentního metastatického karcinomu prostaty u seniorů

Docetaxel v dávce 75 mg/m<sup>2</sup> s prednisonem v dávce 5 mg dvakrát denně v třítydenním podání prodloužil přežití u mužů s mCRPC o 24 % ve srovnání s mitoxantronem. Medián přežití nemocných léčených třítydenním docetaxelem byl 18,9 měsíce (11). Retrospektivní analýza Netherlands Prostate Study (NePro) (17) hodnotila léčbu docetaxelem u nemocných s kastročně rezistentním karcinomem prostaty s metastatickým postižením skeletu starších 70 let. Statistická analýza rozdělila nemocné do čtyř skupin: < 70 let, 70–74, 75–79, 80 a více let. Doba do progresu ve všech sledovaných kategoriích byla 7,1 měsíce (6,7 měsíců u nemocných < 70 let, 7,1 měsíců pro 70–74leté, 7,6 měsíců pro 75–79leté, a 7,8 měsíců u 80letých a starších,  $p = 0,960$ ). V době do progresu onemocnění nebyl zaznamenán zásadnější rozdíl. Kaplan-Meierova analýza celkového přežití (OS) prokázala signifikantní rozdíly ( $p = 0,010$ ) mezi věkovými skupinami. Medián OS byl 20,3 měsíců pro < 70 let, 19,3 pro 70–74leté, 16,6 měsíců u 75–79letých a 14,1 měsíců u 80letých a starších. Signifikantní rozdíl v celkovém přežití byl zejména mezi mladšími nemocnými a staršími 80 let (medián OS 24,5 vs. 15,3 měsíců,  $p = 0,020$ ). Medián dávky u nemocných mladších 80 let byl 75 mg/m<sup>2</sup>, u pacientů starších 80 let to bylo 73 mg/m<sup>2</sup>. Při hodnocení nehematologické toxicity nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl v žádném stupni toxicity ve věkové kategorii do 79 let. U nemocných starších 80 let byl zaznamenán třikrát větší počet toxicit vyšších stupňů (OR 3,14;

**Tab. 2.** Nehematologická toxicita u pacientů starších 65 let ve studii TROPIC

Toxicita	Nemocní ≥ 65 let	Nemocní < 65 let
Únava	40 %	30 %
Astenie	24 %	15 %
Horečka	15 %	8 %
Závratě	10 %	5 %
Dehydratace	7 %	2 %

95 % CI 1,21–8,13). Nejčastější nehematologická toxicita byla únava 71,1 %, alopecie 46,0 %, anorexie 15,6 % a zácpa 15,3 %. U pacientů starších 80 let byla anorexie u dvakrát vyššího počtu léčených (38,9 %), naopak alopecie pouze v 11,1 %. Z hlediska hodnocení hematologické toxicity nebyly zaznamenány žádné výraznější rozdíly mezi jednotlivými podskupinami starších nemocných ( $p > 0,05$ ). Po týdnu podávaný docetaxel není sice doporučen jako standardní terapie kastrálně refrakterního karcinomu prostaty, ale je onkology často používán vzhledem k lepšímu profilu hematologické toxicity ve srovnání s třítydenním režimem zejména u starších nemocných. Analýza dvou studií fáze II s podáním docetaxelu weekly neprokázala rozdíly mezi nemocnými staršími 70 let a mladšími 70 let z hlediska efektu docetaxelu na odpověď v poklesu sérových hladin PSA ( $p = 0,54$ ), odpovědi v měřitelných lézích ( $p = 0,84$ ), mediánu doby do progresu onemocnění ( $p = 0,30$ ) a celkového přežití ( $p = 0,98$ ). Incidence toxicity stupně 3/4 byla v obou skupinách stejná. Podání weekly docetaxelu je spojeno se signifikantně nižším počtem febrilních neutropenií (1 % pro weekly režim vs. 9 % pro třítydenní režim,  $p = 0,02$ ) ve srovnání s třítydenním režimem. Incidence nehematologické toxicity je naopak vyšší u týdních režimů, zejména únava (20 %) (18). Výsledky analýz prokazují, že starší nemocní v dobrém klinickém stavu odpovídají na léčbu mCRPC docetaxelem jak v třítydenním režimu tak v modifikovaných týdních režimech, stejně jako mladší nemocní a léčba je obecně dobře tolerovaná.

Cabazitaxel ve studii fáze III TROPIC byl podán u mužů s metastatickým kastrálně-rezistentním karcinomem prostaty předléčených docetaxelem (13). Medián věku léčených cabazitaxelem byl 67 let. 9 % z celkového počtu zařazených bylo starších 75 let. Podle následné subanalýzy bylo prodloužení přežití potvrzeno také ve skupině nemocných starších 65 let. Další sledované parametry jako PFS, odpověď nádoru, odpověď v sérových hladinách PSA nebyly v jednotlivých věkových podskupinách hodnoceny. Sledovaná toxicita by-

**Tab. 3.** Efektivita enzalutamidu u nemocných ≥ 75 let vs. nemocní < 75 let z hlediska celkového přežití, přežití bez radiograficky neprokázané progresu a doby do progresu PSA

Parametr	≥ 75 let		< 75 let	
	Enza (n = 199)	Placebo (n = 104)	Enza (n = 601)	Placebo (n = 295)
OS (měsíce)	18,2	13,3	NM	13,6
rPFS (měsíce)	9,9	2,8	8,3	2,9
Doba do progresu PSA (měsíce)	8,4	2,9	8,2	3,1
Nežádoucí účinky stupně 3/4	51 %	50 %	43 %	54 %
Únava	40 %	29 %	32 %	29 %
Nauzea	32 %	41 %	33 %	42 %

OS – celkové přežití; rPFS – doba bez radiografické progresu onemocnění; Enza – enzalutamid; PSA – prostatický antigen; NM – nedosaženo

la vyšší u starších nemocných. Neutropenie všech stupňů byla prokázána u 24,2 % z 240 nemocných starších 65 let, febrilní neutropenie v 8 %. Také nehematologická toxicita byla častěji pozorována u pacientů starších 65 let (tabulka 2) (19).

Cabazitaxel byl v rámci specifického léčebného programu aplikován u 746 nemocných v řadě zemí Evropy (< 70 let,  $n = 421$ , 70–74 let,  $n = 180$ , ≥ 65 let,  $n = 145$ ) (20). Počet cyklů cabazitaxelu, redukce dávky z různých příčin, oddálení podání dávky v závislosti na nežádoucích účincích cabazitaxelu a tolerance podání byla stejná ve všech věkových kategoriích. Ukázalo se, že profylaktické podání G-CSF signifikantně redukuje riziko neutropenie vyšších stupňů, a s tím souvisejících komplikací. Výsledky hodnocení ukázaly, že cabazitaxel má dobře zvladatelnou toxicitu, zejména neutropenii stupně 3 a výše díky preventivnímu podání růstových faktorů bílé řady.

## ARTA (androgen receptor axis target therapy) v léčbě kastrálně rezistentního metastatického karcinomu prostaty u seniorů

ARTA preparáty přinášejí významnou změnu v pohledu na terapii metastatického kastrálně rezistentního karcinomu prostaty. Ve studii fáze III AFFIRM bylo prokázáno, že enzalutamid signifikantně prodlužuje přežití mužů s kastrálně refrakterním metastatickým karcinomem prostaty po chemoterapii v mediánu o 4,8 měsíce a redukuje riziko úmrtí z jakékoliv příčiny o 37 % ve srovnání s placebem (16). Jedna ze subanalýz studie AFFIRM (21) sledovala efektivitu enzalutamidu u nemocných ≥ 75 let vs. nemocní < 75 let z hlediska celkového přežití (≥ 75 let  $p = 0,0044$ , < 75 let  $p < 0,0001$ ) přežití bez radiograficky neprokázané progresu (≥ 75 let  $p < 0,0001$ ; < 75 let  $p < 0,0001$ ) a doby do progresu PSA (≥ 75 let  $p < 0,0001$ ; < 75 let  $p < 0,0001$ ). Starší nemocní tvořili

25 % a mladší 26 % z celkového počtu zařazených pacientů. V konečném srovnání nebyl zaznamenán rozdíl jak v efektivitě, tak v toleranci a bezpečnosti enzalutamidu u obou podskupin (tabulka 3).

Kvalita života (HRQoL) byla hodnocena při vstupu do studie AFFIRM, poté týden 13, 17, 21, 25 a následně každých 12 týdnů pomocí dotazníku Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) (22). Do analýzy hodnocení kvality života bylo zařazeno 938 nemocných. Změny v kvalitě života v dotaznících FACT-P byly po 25 týdnech terapie enzalutamidem signifikantně menší než v rameni s placebem. Zlepšení kvality života přiznalo vyšší procento pacientů léčených enzalutamidem ve srovnání s placebem (42,2 % vs. 14,5 %;  $p < 0,001$ ). Medián doby do prvního zhoršení kvality života byl 9,0 měsíců pro enzalutamid a 3,7 měsíce pro placebo ( $p < 0,001$ ). Enzalutamid také signifikantně oddálil dobu do vzniku první kostní komplikace (SRE), a to o 16,7 měsíce pro enzalutamid a 13,3 měsíce pro placebo (HR 0,69,  $p = 0,0001$ ). Léčba enzalutamidem ve srovnání s placebem měla trvalejší a signifikantně lepší vliv na zvládání bolestí (23).

Studie PREVAIL prokázala, že enzalutamid přinášejí benefit asymptomatickým nebo mírně symptomatickým nemocným s metastatickým kastrálně rezistentním onemocněním bez předchozí léčby chemoterapií (24). Následná subanalýza 609 nemocných (35 %) věku nad 75 let ukázala, že celkové přežití bylo ve skupině léčené enzalutamidem 32,4 měsíce a placebem 25,1 měsíce,  $p = 0,0001$ . Stejný výsledek z hlediska statistické významnosti bylo dosaženo také v rPFS ( $p < 0,0001$ ). Výskyt nežádoucích účinků enzalutamidu vs. placebo byl až na pády (19,2 % po enzalutamidu u nemocných nad 75 let vs. 7,9 % po placebo u stejné věkové kategorie) ve všech věkových kategoriích stejný (25).

Abirateron acetát v kombinaci s malou dávkou prednisonu ve studii fáze III COU-AA-301, prokázal

**Tab. 4.** Věkové rozmezí ve studiích s ARTA

ARTA preparát / studie	Věkové rozmezí (roky)
Enzalutamid PREVAIL (24)	43–93
Enzalutamid AFFIRM (21)	41–92
Abirateron acetát + prednison COU-AA-302 (27)	44–95
Abirateron acetát + prednison COU-AA-301 (26)	42–95

vliv na přežití u nemocných s mCRPC po předchozí léčbě docetaxelem (26). Léčba abirateronem prodloužila přežití ve všech věkových kategoriích léčených. Poměr rizik (HR) úmrtí spojených s léčbou abirateronem byl 0,66 (95 % CI 0,48–0,91) u pacientů pod 65 let věku, u nemocných nad 65 to bylo 0,67 (95 % CI 0,55–0,82) a u nemocných starších 75 let 0,52 (95 % CI 0,38–0,71). Medián přežití nemocných ve výkonnostním stavu 2, bez ohledu na věk, byl 7,3 měsíce ve srovnání s 15,3 měsíci pacientů s PS 1. Nežádoucí účinky při léčbě abirateronem souvisí s mineralokortikoidním přebytkem zahrnujícím hypertenzi, retenci tekutin a hypokalemii. Tato toxicita je dobře zvladatelná navýšením dávky glukokortikoidů nebo použitím antagonisty mineralokortikoidů. Incidence hypertenze byla 10 % u abirateronu (1 % stupně 3) ve srovnání s 8 % při léčbě placebem (< 1 % stupně 3). Retence tekutin a edémy byly zaznamenány ve vyšším procentu ve skupině s abirateronem (31 % vs. 22 % ve skupině s placebem;  $p = 0,04$ ), většina z nich stupně 1 nebo 2 a dobře léčitelná. Hypokalemie provázela léčbu abirateronem v 17 %, v rameni s placebem byla pouze v 8 %;  $p < 0,001$ , u 30 nemocných stupně 3 a 4. Nebyl zaznamenán statisticky signifikantní rozdíl ve frekvenci kardiálních komplikací léčby mezi ramenem s abirateronem a ramenem s placebem (13 % vs. 11 %;  $p = 0,14$ ), přesto je u starších nemocných vhodné před léčbou abirateronem, v případě že jsou hypertonici nebo kardiaci, zhodnotit jejich kardiologický status. Monitorace krevního tlaku a sérových hladin draslíku před zahájením léčby a následně aktivní sledování s léčbou související toxicity může minimalizovat morbiditu související s terapií. Konkomitantní terapie s kortikosteroidy může být problematická pro pacienty s diabetem. Abirateron je podáván orálně, data z klinických studií uvádí, že užitím po jídle se zvyšuje absorpce abirateronu, co může mít vliv na vstřebávání jiných tablet. Abirateron byl také testován u asymptomatických nebo mírně symptomatických pacientů s karcinomem prostaty nepředléčených chemo-

**Tab. 5.** Účinnost ARTA preparátů bez ohledu na věk

Preparát Studie	Všichni léčeni HR OS ARTA vs. placebo	HR OS ARTA vs. placebo podle věku < 65 ≥ 65	HR OS ARTA vs. placebo podle věku < 75 ≥ 75
Enzalutamid AFFIRM (21)	0,63 (0,53–0,75)	0,63 (0,46–0,87) 0,63 (0,51–0,78)	
Enzalutamid PREVAIL (24)	0,71 (0,60–0,84)		0,77 (0,62–0,96) 0,60 (0,47–0,79)
Abirateron acetát + prednison COU-AA-302 (27)	0,81 (0,70–0,93)	0,78 (0,59–1,03) 0,81 (0,69–0,96)	0,79 (0,61–1,01)
Abirateron acetát + prednison COU-AA-301 (26)	0,66 (0,56–0,79)	0,66 (0,48–0,91) 0,67 (0,55–0,82)	0,52 (0,38–0,71)

ARTA – androgen receptor axis target therapy; HR – hazard ratio; OS – celkové přežití

terapií (27). Ze studie byli vyřizeni nemocní s viscerálními metastázami. Výsledků ve prospěch abirateronu s prednisonem bylo dosaženo v různých sledovaných podskupinách; u nemocných s PS 0,1, u nemocných s výchozím stavem bolesti dle stupnice Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) 0–1 a také 2–3, dále u nemocných mladších 65 let, ve věku 65–75 let a také nemocných starších 75 let. Jedna ze subanalýz hodnotila (28) incidenci a stupeň vybraných nežádoucích účinků – kardiální poruchy, únavu, hyperglykémii, hypertenzi, osteoporózu, přírůstek hmotnosti – v závislosti na délce terapie. V průběhu sledování nebylo pozorováno žádné klinicky významné zvýšení incidence nežádoucích příhod u nemocných léčených abirateronem a prednisonem ve srovnání se skupinou léčenou pouze prednisonem, a to ani při dlouhodobé terapii. Spíše naopak, nemocní léčení déle než 24 měsíců abirateron snášeli lépe. Starší nemocní léčení jak v aktivním tak v placebovém rameni měli ve srovnání s mladší věkovou kategorií ve vyšším počtu prokázanou retenci tekutin a kardiální komplikace. I přesto ale redukce dávky nebo vysazení terapie bylo u velmi malého procenta seniorů (29). V registračních studiích s ARTA preparáty byli zařazení také nemocní velmi vysokého věku (tabulka 4). V běžné klinické praxi se někdy „bojíme“ takoveto pacienty léčit i přesto, že jsou ve velmi dobrém zdravotním stavu. Po léčbě ARTA preparáty nebylo statisticky prokázáno, že by doba přežití vyšší věkové skupiny byla horší než u mladších pacientů (tabulka 5).

### Radionuklid radium-223 v léčbě seniorů s metastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty

Přibližně 85–90 % mužů s kastročně rezistentním karcinomem prostaty má radiologicky evidentní metastatické postižení skeletu. Radium 223 a jeho dceřiné radionuklidy způsobují změny

v DNA s následnou buněčnou smrtí, ale za menší radiační zátěže na zdravou kostní dřeň než používané beta zářiče. Analýza studie fáze III ALSYMPCA prokázala statisticky signifikantní prodloužení celkového přežití pro rameno s radium-223 o 3,6 měsíce ve srovnání s placebem ( $p < 0,001$ ). Medián věku zařazených nemocných byl 71 let (49–90 let), z toho 28 % pacientů bylo ve věku 75 a více let. Léčba radium-223 má velmi dobrý bezpečnostní profil. Hematologická i nehematologická toxicita byla pozorována u méně než 5 % zařazených mužů v obou ramenech. Vzhledem k efektivitě a dobré toleranci můžou z léčby radium-223 profitovat nemocní s kostními metastázami i v horším klinickém stavu (13 % s PS > nebo = 2).

### Specifika léčby seniorů s metastatickým karcinomem prostaty

Většina kliniků svoji rozvahu léčby starých pacientů s nádorovou chorobou provádí na základě věku a klinického stavu (PS). V léčebném algoritmu většinou používají buď nestandardní postupy a méně účinné postupy nebo výrazně redukují dávkovací schémata. Přitom řada seniorů v dobrém funkčním stavu, dobrého nutričního stavu a bez limitujících přidružených chorob zvládne onkologickou léčbu s minimálními komplikacemi bez ohledu na svůj biologický věk (2). Je potřeba zvážit, zda se jedná o fit neboli zdravého seniora anebo o seniora křehkého, s nevratným postižením, který je příliš nemocný pro aktivní léčebný postup a je vhodný pouze na symptomatickou terapii. Výživa, stav paměti, celkový psychický stav, počet užívaných léků, potřeba péče druhé osoby hrají v rozhodovacím léčebném procesu velmi významnou roli. Hodnocení klinického stavu seniorů s ohledem na všechny zmiňované sféry velmi dobře vystihuje dotazník G 8. Na jeho podkladě je možné velmi dobře upřesnit charakteristiku starších nemocných a stanovit ten nejlepší léčebný postup (31).



**Tab. 6.** Doporučení léčebného postupu u seniorů s mCRPC

1. skupina Zdravý	2. skupina Nemocný, 1 reverzibilní problém	3. skupina Křehký, má nezvratné potíže	4. skupina Terminálně nemocný
Komorbidity (CIRS-G): grade 0, 1 až 2 Nezávislý v IADL Není podvyživený	Komorbidity (CIRS-G): nejméně 1 stupně 3 Závislý ve $\geq 1$ IADL Podvyživený	Komorbidity (CIRS-G): několik st. 3 nebo alespoň jedna st. 4 Závislý, zhoršení v nejméně jedné ADL Kognitivní problémy Delirantní, malnutrice	Terminální stav Ležící Významné komorbidity Kognitivní problémy
↓	↓	↓	↓
Standardní léčba: První linie abi + p nebo enza nebo doc U pacientů s kostními meta radium 223 Druhá linie doc (pokud byl abi nebo enza v první linii) nebo caba, enza, abi + p (pokud v první byl doc) Monitorace toxicity	Standardní léčba jako u zdravých seniorů, ale u chemoterapie doc nebo caba vhodnější týdenní nebo dvoutýdenní podání	Adaptace léčby jako u 2 skupiny ale nutná častá monitorace toxicity	Symptomatická léčba

CIRS-G – Cumulative Illness Score Rating-Geriatrics; ADL – Instrumental Activities of Daily Living; abi + p – abirateron acetát + prednison; enza: enzalutamid; doc – docetaxel; caba – cabazitaxel

## Závěr

Na základě uvedených dat můžeme na úvodní otázku „Je věk limitací léčby metastatického karcinomu prostaty?“ odpovědět ne, není. Při rozhodovacím procesu o postupu terapie opravdu biologický věk není na prvním místě. Je potřeba, abychom si

uvědomili, že seniorům můžeme nabídnout stejné možnosti jako mladším nemocným. Nejlepší doporučení pro léčbu metastatického karcinomu prostaty u vyšší věkové kategorie přináší pravidelně aktualizované informace International Society of Geriatric Oncology (SIOG) (32). Léčebný postup u zdravých,

fit seniorů se neliší od postupu u mladších pacientů. U křehkých seniorů volíme při podání chemoterapie týdenní nebo dvoutýdenní režimy za přísné monitorace nežádoucích účinků a u terminálně nemocných léčíme pouze symptomy, které metastatický karcinom prostaty přináší (tabulka 6) (2).

## LITERATURA

- Scosyrev E, Messing J, Noyes K, et al. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) program and population-based research in urologic oncology: an overview. *Urol Oncol* 2012;30: 126–32.
- Climont MA, Torregrosa MD, Vázquez S, et al. Aged patients with metastatic resistant prostate cancer: Should we treat with chemotherapy?
- www.uroweb.org/guidelines
- Droz JP, Balducci L, Bolla M, et al. Background for the proposal of SIOG guidelines for the management of prostate cancer in senior adults. *Clin Rev Oncol/Hem* 2010;73: 68–91.
- Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24: 4448–56.
- Tsai HK, D'Amico AV, Sadetsky N, et al. Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality. *J Natl Inst* 2007;99: 1516–24.
- Hussain M, Tangen CM, Berry DL, et al. Intermitent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;368(14): 1314–25.
- Kunath F, Grobe HR, Rücker G, et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD009266.
- Shore ND, Chowdhury S, Villers A, et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomized, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17: 153.
- Siemens RD, Klotz L, Heidenreich A, et al. Efficacy and Safety of Enzalutamide vs Bicalutamide in Younger and Older Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer in the TERRAIN trial. *Journal of Urology* 2018;189: 147–154.
- Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednison or mitoxantrone plus prednison for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351: 1502–1512.
- Cha E, Fong L. Immunoterapie karcinomu prostaty: biolo-

- gické a léčebné aspekty. *JCO*;2011;3: 308–315.
- De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisolon plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747): 1147–54.
- de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abirateron and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(21): 1995–2005.
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3): 213–223.
- Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al: AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367: 1187–97.
- Gerritse FL, Meulenbeld HJ, Roodhart JML, et al. Analysis of docetaxel therapy in elderly (>70 years) castration-resistant prostate cancer patients enrolled in the Netherlands Prostate Study. *Eur J Cancer* 2013, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2013.06.008>
- Italiano A, Ortholan C, Oudard S, et al. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer *Eur Urol* 2009;55: 1368–76.
- Aventis S. Jevtana prescribing information; December 2011, <http://www.provenge.com/pdf/prescribing-information.pdf>.
- Heidenreich A, Bracarda S, Mason M, et al. Safety of cabazitaxel in senior adults with metastatic castration-resistant prostate cancer: Results of the European compassionate-use programme. *EJ Cancer* 2014;50: 1090–1099.
- Sternberg CN, De Bono JS, Chi KN, et al. Outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: Results from the phase III AFFIRM trial. *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl 6; abstr 16).
- Miller K, Scher HI, Fizazi K, et al. Effect of enzalutamide on health-related quality of life (HRQoL) in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) following docetaxel-based therapy: Results from the AFFIRM study. *J Clin*

- Oncol* 2013;31 (suppl 6; abstr 17).
- Fizazi K, Scher HI, Saad F, et al. Impact of enzalutamide, an androgen receptor signaling inhibitor, on time to first skeletal related event (SRE) and pain in the phase 3 AFFIRM study. *Ann Oncol* 2012;23 (suppl.9, abstr.8960).
- Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371: 424–33.
- Graff JN, Baciarello G, Armstrong AJ, et al. Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVALE. *Ann Oncol* 2016;27(2): 286–294.
- 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.
- 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): 138–48.
- Rathkopf DE, Smith MR, De Bono JS, et al. Long-term safety and efficacy analysis of abiraterone acetate (AA) plus prednisone (P) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) without prior chemotherapy (COU-AA-302). *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 5009).
- Smith MR, Rathkopf DE, Mulder PFA, et al. Efficacy and Safety of Abiraterone Acetate in Elderly ( $\geq 75$  Years) Chemotherapy-Naïve Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Urol* 2015; 194(5): 1277–1284.
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3): 213–23.
- Bellera CA, Rainfray M, et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol* 2012;23: 2166–72.
- www.siog.org/content/siog-guidelines