

Androgen deprivační léčba a antagonist relugolix v praxi

Samuel Vokurka

Onkologická a radioterapeutická klinika, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni a Fakultní nemocnice Plzeň

Androgen deprivační léčba s využitím analogů gonadoliberinu je základním prvkem léčby u indikovaných případů karcinomu prostaty. Agonisté se využívají častěji, ale v úvodu pro potlačení flare fenomenu je nutné zajištění antiandrogenní terapie, pokles hladiny testosteronu je pozdější. Antagonisté mají rychlý nástup účinku s poklesem testosteronu, zdá se i snížené riziko kardiovaskulárních komplikací a p.o. relugolix není zatížen bolestí a reakcemi v místě s.c. injekce jako degarelix. Pozornost je nutné věnovat rizikovým lékovým interakcím.

Klíčová slova: karcinom prostaty, androgenní deprivace, kastrace, relugolix.

Androgen deprivation therapy and antagonist relugolix in practice

Androgen deprivation therapy with gonadoliberein analogues are an essential element of treatment in indicated cases of prostate cancer. Agonists are more often used, but in the beginning, antiandrogen therapy is necessary to suppress the flare phenomenon, and the decrease in testosterone levels is later. The antagonists have a rapid onset of testosterone level decrease, there appears to be a reduced risk of cardiovascular complications, and p.o. relugolix is not burdened with pain and reactions at the site of s.c. injection like is in degarelix. Attention should be paid to risky drug interactions.

Key words: prostate cancer, androgen deprivation therapy, castration, relugolix.

Úvod

Analoga gonadoliberinu GnRH (gonadotropin-releasing hormone, gonadotropin uvolňující hormon, tedy LH a FSH uvolňující hormon), respektive v užším smyslu analoga LHRH (luteinizing hormone-releasing hormone, luteinizační hormon uvolňující hormon), představují důležitou a plně doporučenou součást léčby u pacientů s vysoce rizikovým nemetastatickým karcinomem prostaty v rámci neoadjuvantního a adjuvantního záměru při radioterapii, jsou nedílnou a základní léčbou metastatického hormonálně senzitivního karcinomu prostaty (mHSPC), ale také již kastrálně rezistentního karcinomu prostaty (kastrační hladiny testosteronu arbitrárně stanoveny < 50 ng/ml nebo 1,7 nmol/l). Zajištění androgenní deprivace prostřednictvím bilaterální orchiektomie je v současnosti poměrně vzácné, není preferováno, je ireverzibilní a pro většinu mužů psychologicky nepřijatelné (1, 2).

Analoga, agonisté, antagonisté

Analoga GnRH (resp. LHRH) z podskupiny agonistů způsobují svým vlivem počáteční nárůst hladiny testosteronu (flare fenomén), který může mít u pacientů s karcinomem prostaty za následek klinické vzplanutí symptomů, jako jsou bolesti, obstrukční močové a jiné příznaky nebo i komprese míchy, a v rámci potlačení tohoto jevu je doporučeno užívat zpočátku antiandrogeny, např. bicalutamid, a teprve následně dochází k down-regulaci a potlačení produkce testosteronu v horizontu několika týdnů (3, 4). Kromě toho tito agonisté plně neinhibují sekreci folikulostimulačního hormonu (FSH), který je potenciální mitogen- ní růstový faktor pro karcinom prostaty (5) (pozn.: pro tento vliv dominantě na uvolnění luteinizačního hormonu se tedy používá spíše označení jako analoga, resp. agonisté LHRH, nežli komplexnější GnRH). Agonisté navíc nej- spíše mohou podporovat destabilizaci a rup-

DECLARATIONS:

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2024;18(1):63-67
<https://doi.org/10.36290/xon.2024.013>
Článek přijat redakcí: 9. 2. 2024
Článek přijat k tisku: 13. 2. 2024

prof. MUDr. Samuel Vokurka, Ph.D.
vokurka@fnplzen.cz

turu cévních plátů a zvýšit riziko závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (6).

Analoga ze skupiny antagonistů navozují potlačení jak luteinizačního hormonu (LH) tak folikulostimulačního hormonu (FSH) prostřednictvím inhibičního účinku na receptory hypofýzy. Aplikace degarelixu, prvního zástupce antagonistů, má za následek rychlé potlačení testosteronu bez počátečního nárůstu jeho hladiny, a tedy flare fenoménu. Jeho zavedení v klinické praxi však není široké, možným důvodem je především potřeba měsíčních injekcí a poměrně častý výskyt reakcí v místě vpichu blížící se 40 % (7, 8). Další a nový zástupce z této skupiny je relugolix – perorální, vysoce selektivní antagonist, který rychle inhibuje uvolňování LH a FSH z hypofýzy, a tím snižuje hladinu testosteronu. Podává se jednou denně s účinným poločasem rozpadu 25 hodin. Jeho účinnost a bezpečnost v dávce 120 mg jednou denně (nasycovací 360 mg první den) ve srovnání s injekční aplikací leuprorelu (leuprorelin) prokázala u mužů s pokročilým karcinomem prostaty studie fáze 3 HERO (9).

Relugolix ve studii HERO

Ve studii HERO bylo randomizováno celkem 934 pacientů v poměru 2:1 k užívání relugolixu (p.o. denně) nebo leuprorelu 22,5 mg s.c. každé 3 měsíce (resp. 11,25 mg v Japonsku a na Tchaj wanu) po dobu 48 týdnů. Populace v obou léčebných skupinách měla medián věku 71 let, 32 % představoval karcinom metastatický (M1), 31 % lokálně pokročilý (T3/4 NX M0 nebo jakékoli T N1 M0), 28 % lokalizované (T1 nebo T2 N0 M0) a 10 % nebylo možno klasifikovat. U pacientů s relugolixem udrželo kastrální hladiny (<50 ng/dl, 1,7 nmol/l) po dobu 48 týdnů 96,7 % (95 % CI, 94,9–97,9) ve srovnání s 88,8 % ve skupině s leuprorelinem. Tento rozdíl 7,9 % (95 % CI, 4,1–11,8) prokázal noninferioritu a superioritu relugolixu ($p < 0,001$ pro superioritu). Procento pacientů s kastrálními hladinami testosteronu 4. den bylo 56,0 % při relugolixu a 0 % při leuprorelinu. V podskupině 184 pacientů sledovaných pro obnovu testosteronu po ukončení deprivace léčby byly průměrné hladiny testosteronu 90 dní po ukončení relugolixu 288,4 ng/dl oproti 58,6 ng/dl ve skupině leuprorelu. Výskyt závažných nežádoucích účinků v podobě kardiovaskulárních příhod byl 2,9 % ve skupině s léčbou relugolixem a 6,2 % ve skupině s leuprorelinem

(HR 0,46; 95 % CI, 0,24–0,88) a po 48 týdnech léčby byl rozdíl rizika 54 %, přičemž subanalýzy naznačily, že by tento rozdíl mohl být ještě větší u pacientů s již existujícími kardiovaskulárními rizikovými faktory. Tato zjištění by odpovídala závěrům rozsáhlé metaanalýzy, která shromáždila údaje ze šesti prospektivních, randomizovaných studií fáze 3, do nichž bylo v letech 2005 až 2012 zařazeno 2328 mužů – u pacientů s již existujícím kardiovaskulárním onemocněním bylo riziko srdečních příhod do jednoho roku po zahájení léčby významně nižší u mužů léčených antagonisty než u mužů léčených agonisty LHRH (HR 0,44; 95 % CI, 0,26–0,74; $p = 0,002$) (10).

Na základě prokázané účinnosti a bezpečnosti je relugolix indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty. Léčba má být zahájena první den nasycovací dávkou 360 mg (tři tablety), po které následuje dávka 120 mg (jedna tableta) užívaná jednou denně, každý den přibližně ve stejnou dobu. Pokud je léčba přerušena na dobu delší než 7 dní, musí být podávání zahájeno opět nasycovací dávkou 360 mg první den a následně 120 mg jednou denně s užíváním s jídlem nebo bez jídla. Pozornost je ale potřeba věnovat lékovým interakcím, když relugolix je substrátem P-gp a ovlivněn tedy může být inhibitory P-gp (např. azithromycin, erythromycin, klaritromycin, gentamicin, ketokonazol, itraconazol, karvedilol, verapamil, amiodaron, propafenon, ritonavir, telaprevir) nebo s kombinovanými induktory P-gp a silnými induktory CYP3A (např. apalutamid, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, rifampicin, třezalka tečkovaná, ritonavir a efavirenz). Na základě omezených údajů ($n = 20$) u mužů, kteří v hodnocení fáze 3 dostávali současně dávku 120 mg relugolixu a dávky 80 až 160 mg enzalutamidu (silný induktor CYP3A a inhibitor P-gp) po dobu až 266 dnů, se nejnižší úroveň relugolixu v plazmě a koncentrace testosteronu v séru nezměnily klinicky významně po přidání enzalutamidu k monoterapii relugolixem (11).

Relugolix na příkladu pacienta

Uvedená kazuistika není prezentována s cílem hodnotit původní přístup k metastazujícímu karcinomu prostaty u pacienta, když nejsou známy přesné okolnosti, za jakých a proč byly zvolené postupy v diagnostice a léčbě upřednost-

něny, či jiné možnosti nebyly využity: Pacient v roce 2008 ve věku 65 let podstoupil radikální prostatektomii pro acinární adenokarcinom prostaty (pT3a pNX M0, GS 7(4+3), Pn1, R1) se zajištěním adjuvantní radioterapie 65 Gy a hormonální terapie s bicalutamidem do 7/2010. V 6/2022 mu byla provedena radikální plicní lobektomie pro metastatické postižení z karcinomu prostaty a o rok později v 7/2023 mu byla při rozvoji frustní hemiparézy provedena stereotaktická radioterapie oligometastatického postižení mozku, přičemž dle CT zobrazení nebyla prokázána jiná diseminace nebo lokální recidiva, hodnota PSA v té době 16 µg/l. Měsíc po radioterapii v 8/2023 ve svých 80 letech se přihlásil z důvodu změny bydliště do péče našeho centra. Byl patrný vzestup hodnoty PSA na 29,49 µg/l, přirozená hodnota TST v té době byla 2,2 nmol/l, pozvolna snižoval antiedematózní kortikoterapii s dexametazonem 2 mg/den, nebyla zavedena jiná léčba pro metastatický hormonálně senzitivní karcinom prostaty. Pacient byl spíše biologicky mladší, s mírným prosáknutím DK nad kotníky, bez zjevného neurologického deficitu, kromě občasného mírného pocitu spazmu a tremoru rukou a zapomnětlivosti byl aktivní, mobilní, soběstačný, s kvalitním zázemím v rodině a motivací k léčbě, celkově v době časně po radioterapii a při zavedené kortikoterapii spíše stavu ještě dle WHO/ECOG 2, ale se zřejmou a rychlou tendencí ke zlepšování na WHO/ECOG 1. Po vzájemné domluvě o možnostech postupu při jednoznačném přání pacienta o p.o. léčbu byla nejprve zahájena androgen deprivace léčba s volbou p.o. relugolixu s cílem dosáhnout dalšího snížení hodnot hladiny TST na administrativně hodnotitelné jako kastrální a s možností vlivu na pokles hladiny PSA a potenciálně i další kontroly nad onemocněním. Při zavedené ADT byl za 4 týdny patrný pokles PSA z původně 29,49 na 10,55 µg/l při současném dosažení kastrální hladiny TST <0,4 nmol/l. Dle kontrolní MR mozku v 11/2023 byly dvě metastázy s patrnou další regresí (t.č. 19 mm a 21 mm) a třetí drobná mikrometastáza stacionární. Aktuální hodnoty PSA v 1/2024 jsou 0,07 µg/l, pacient je celkově nadále v dobrém stabilizovaném stavu a klinicky bez podezření na progresi malignity, s dobrou tolerancí léčby. U pacienta s ohledem na charakteristiky onemocnění a celkově zlepšující se stav byla splněna indikační a úhradová kritéria pro doplnění ARTA cílené terapie, která byla zaháje-

INZERCE

INZERCE

na s volbou enzalutamidu, přičemž motivace pacienta a další domluva s ním umožnila přechod na ADT s aplikacemi degarelixu, když úhrada léčby s relugolixem je vázána na monoterapii.

Závěry

Androgenní deprivace navozená u indikovaných pacientů s karcinomem prostaty je jedním z pilířů komplexní péče a léčby. Mezi širší skupinou agonistů LHRH a dvěma antagonisty (degarelix a relugolix) je podstatný rozdíl především v přítomnosti nebo chybění flare fenoménu, který může být spojen s vyšším rizikem komplikací z útlaku, resp. vyžaduje profy-

laktické podávání antiandrogenu. Antagonisté rychle a účinně navozují rozvoj kastrálních hladin testosteronu, ukazuje se i jejich význam pro snížení rizika kardiovaskulárních komplikací u rizikových pacientů a inhibují také sekreci FSH jako významného prvku v kancerogenezi. Nevýhoda u antagonisty degarelixu ve formě injekcí v měsíčním intervalu s poměrně častou lokální reakcí v místě (bolest, erytém) odpadá v případě spolehlivě účinného p.o. antagonisty relugolixu, který kromě rychlého a spolehlivého udržení kastrální hladiny (při dobré compliance pacientů) naopak zase umožňuje po ukončení užívání následný vzestup testos-

teronu a vymizení příznaků z jeho nedostatku. Pozornost, není-li pacient samoplátce, je nutné věnovat omezením úhrady pro monoterapii a také rizikovým lékovým interakcím s využitím možnosti konzultace klinických farmakologů. Relugolix a jeho volba v léčbě pacientů s metastatickým hormonálně senzitivním onemocněním v dobrém nebo následně zlepšeném stavu naráží reálně na omezení s ohledem na potřebu v těchto případech doporučovat cílenou terapii s ARTA do kombinace s ADT. V případě pacientů nevhodných k léčbě s ARTA, typicky např. s ohledem na celkový stav, je pak rozhodování o užívání relugolixu snazší.

LITERATURA

1. Pracovní skupina pro uroonkologii. Zhoubný novotvar prostaty (C61). In: Igor Kiss (ed.). Modrá kniha České onkologické společnosti. 29. vyd. Brno; Masarykův onkologický ústav 2023. Linkos [Internet]. 1.3.2023 [cited 2024 Feb 4]. Available from: <https://www.linkos.cz/files/modra-kniha/22/868.pdf>.
2. Svoboda T. Karcinom prostaty. In: Vokurka S, Tesařová P et al. Onkologie v kostce. Current Media: Praha; 2018: p. 174-178.
3. Oh WK, Landrum MB, Lamont EB, et al. Does oral antiandrogen use before leuteinizing hormone-releasing hormone therapy in patients with metastatic prostate cancer prevent clinical consequences of a testosterone flare? *Urology*. 2010;75:642-647.
4. Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA* 2005;294:238-244.
5. Crawford ED, Tombal B, Keane T, et al. FSH suppression and tumour control in patients with prostate cancer during androgen deprivation with a GnRH agonist or antagonist. *Scand J Urol*. 2018;52:349-357.
6. Knutsson A, Hsiung S, Celik S, et al. Treatment with a GnRH receptor agonist, but not the GnRH receptor antagonist degarelix, induces atherosclerotic plaque instability in ApoE(-/-) mice. *Sci Rep*. 2016;6:26220.
7. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int*. 2008;102:1531-1538.
8. Van Poppel H, Klotz L. Gonadotropin-releasing hormone: an update review of the antagonists versus agonists. *Int J Urol*. 2012;19:594-601.
9. Saad F, Shore ND. Relugolix: a novel androgen deprivation therapy for management of patients with advanced prostate cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2021;13:1758835921998586.
10. Albertsen PC, Klotz L, Tombal B, et al. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. *Eur Urol*. 2014;65: 565-573.
11. Státní ústav pro kontrolu léčiv [Internet]. Detail varianty léčivého přípravku ORGOVYX (0267835 - 120MG TBL FLM 30). [cited 2024 Feb 4]. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0267835.