

Novinky v léčbě hormon-senzitivního karcinomu prostaty

MUDr. Otakar Čapoun, Ph.D., FEBU

Urologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze

Léčba metastatického karcinomu prostaty je založena na snížení hladiny testosteronu na tzv. kastrační úroveň. Androgen-deprivační terapie vede zpočátku ke snížení hladiny prostatického specifického antigenu a k radiografické nebo klinické odpovědi. Ukazuje se, že kombinace chemoterapie docetaxelem nebo s novými hormonálními preparáty (abirateron acetát, enzalutamid, apalutamid, darolutamid) v první linii léčby metastatického karcinomu prostaty může vést k prodloužení celkového přežití nebo doby do radiografické progresse. Přehledový článek se věnuje výsledkům dostupných studií a v závěru hodnotí, která kombinace je pro kterého pacienta nejvhodnější. Doporučujeme také k prostudování, mimo jiné, poslední odstavec této publikace, který se věnuje volbě vhodného preparátu pro první linii metastatického karcinomu prostaty.

Klíčová slova: metastatický hormonálně senzitivní karcinom prostaty, docetaxel, abirateron, enzalutamid, darolutamid, apalutamid.

New treatment options in hormone-sensitive prostate cancer

The main aim of the treatment of metastatic prostate cancer (mPC) is to lower the value of testosterone to the castration level. Androgen deprivation therapy (ADT) leads initially to a reduction of the level of prostate-specific antigen and/or to radiographic and clinical response. The combination of docetaxel chemotherapy or new hormone agents (abiraterone acetate, enzalutamide, apalutamide, darolutamide) in the first line treatment of mPC may lead to an increase in overall survival or time to radiographic progression. This article assesses the results of available studies and in conclusion it reviews which combination is the most appropriate for individual patient. We also recommend to read, among others, the last paragraph of this publication, which deals with the choice of appropriate first-line mPC medications.

Key words: metastatic hormone-sensitive prostate cancer, docetaxel, abiraterone, enzalutamide, darolutamide, apalutamide.

Úvod

V případech diagnózy metastáz u karcinomu prostaty (prostate cancer – PCKP) je nutné zahájit hormonální léčbu (androgen deprivation therapy – ADT), která sníží hodnotu testosteronu na úroveň kastrace ($\leq 1,7$ nmol/l nebo ≤ 50 ng/dl). V naprosté většině případů dojde k poklesu hladiny prostatického specifického antigenu (PSA) a k radiografické nebo klinické odpovědi. Tyto nádory považujeme za metastatické hormonálně senzitivní (metastatic hormonal-sensitive prostate cancer – mHSPC). Při další progresi vstupuje pacient do fáze kastračně rezistentního KP (castration-resistant

prostate cancer – CRPC). Nově byl prokázán pozitivní efekt přidání chemoterapie (docetaxel) nebo nového blokátoru syntézy testosteronu (abirateron acetát – AA) na prodloužení celkového přežití (overall-survival – OS) v případě léčby mHSPC. Kombinace ADT s dalšími preparáty, tentokrát s novými antiandrogeny (enzalutamid, apalutamid, darolutamid), také prokázala prodloužení OS ve srovnání se samotnou ADT (1). Tento přehledový článek se věnuje výsledkům jednotlivých studií, které testovaly efekt kombinované léčby. V závěru budeme diskutovat, jaká kombinace léčby je vhodná pro daného pacienta.

Chemoterapie v první linii léčby u metastatického hormonálně senzitivního karcinomu prostaty

Účinek docetaxelu v porovnání s mitoxant-ronem byl již prokázán v léčbě pozdějších fází hlavně symptomatického CRPC (2, 3). Bylo tedy nasnadě, že bude snaha prokázat podobný efekt i v časnějších stadiích PC. První výsledky přinesla francouzská studie GETUG-AFU 15 (4). V této otevřené studii byl posouzen účinek docetaxelu (75mg/m^2 à tři týdny, maximálně devět cyklů) se standardní ADT ve srovnání s ADT samotnou. Bylo randomizováno celkem 385 pacientů.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Otakar Čapoun, Ph.D., FEBU, otakar.capoun@vfn.cz

Urologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze, Ke Karlovu 6, 128 00 Praha

Převzato z: Onkologie 2019; 13(4): 150–156

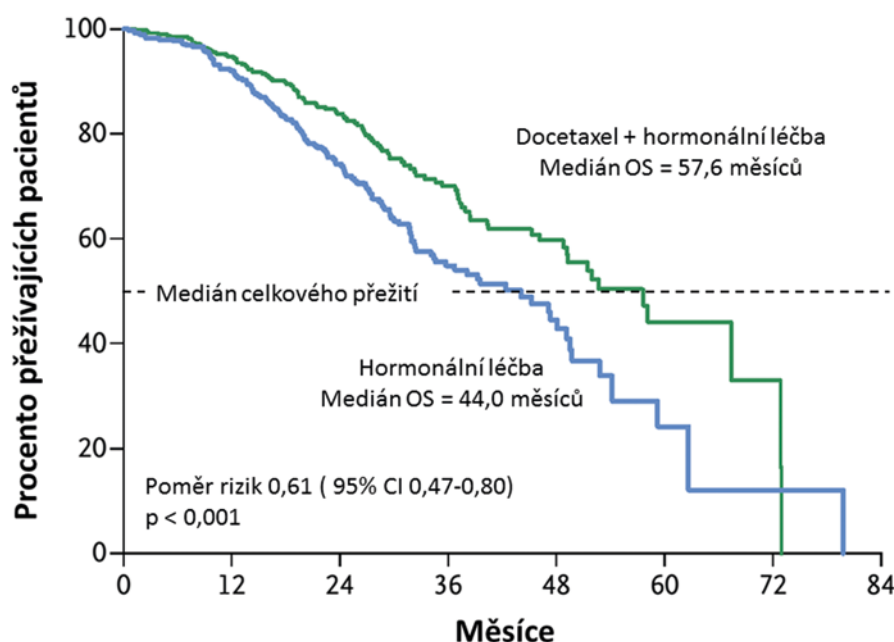
Článek přijat redakcí: 19. 7. 2019

Článek přijat k publikaci: 11. 8. 2019

Tab. 1. Charakteristika a výsledky studií v první linii léčby metastatického karcinomu prostaty

Studie (akronym)	Fáze	Studijní medikace	Kontrolní skupina	N studijní skupina / kontroly	Primární cíl	Hlavní výsledky (studijní skupina proti kontrole)
GETUG-AFU 15 (4)	III	docetaxel (75 mg/m ²) à 3 týdny, max. 9 cyklů	ADT	192/193	OS	Medián OS nebyl rozdílný (p = 0,955)
CHAARTED (5)	III	docetaxel (75 mg/m ²) à 3 týdny, max. 6 cyklů	ADT	397/393	OS	Snížení rizika úmrtí o 39 %, prodloužení OS o 13,6 měsíců
STAMPEDE (6)	III	docetaxel (75 mg/m ²) à 3 týdny, max. 6 cyklů	SOC	592/1184	OS	Snížení rizika úmrtí o 22 %, přidání ZA bez efektu
LATITUDE (7)	III	AA 1 000 mg p.o. denně + prednison 5 mg p.o. denně	ADT	597/602	OS, rPFS	Snížení rizika úmrtí o 38 %, snížení rizika radiografické progresse o 53 %
STAMPEDE (8)	III	AA 1 000 mg p.o. denně + prednison 5 mg p.o. denně	ADT	960/957	OS	Snížení rizika úmrtí o 37 %
ENZAMET (12)	III	enzalutamid 160 mg p.o. denně	NSAA	563/562	OS	Snížení rizika úmrtí o 33 %
ARCHES (13)	III	enzalutamid 160 mg p.o. denně	ADT	574/576	rPFS	Snížení rizika radiografické progresse o 61 %
TITAN (16)	III	apalutamid 240 mg denně	ADT	525/527	rPFS, OS	Snížení rizika radiografické progresse o 52 %, snížení rizika úmrtí o 33 %

AA – abirateron acetát; ADT – androgen deprivation therapy (kastrační léčba); SOC – standard-of-care; NSAA – nesteroidní antiandrogen; OS – overall survival (celkové přežití); rPFS – radiographic progression-free survival (přežití bez radiografické progresse); ZA – zoledronic acid (zoledronová kyselina)

Obr. 1. Celkové přežití (OS) ve studii CHAARTED (podle 5)

Střední doba sledování byla 50 měsíců. Střední doba OS nebyla v obou větvích odlišná (58,9 vs. 54,2 měsíců; HR 1,01; 95 % CI 0,75–1,36; p = 0,955). Hlavním problémem u této studie bylo nedosta- tečné množství pacientů.

Další a víceméně přelomová americká studie CHAARTED (5) zařadila celkem 790 pacientů s mHSPC, výkonostním stavem (performance status – PS) ≤ 2. Byla povolena méně než 24 měsíců trvající adjuvantní ADT, která musela být ukončena více než 12 měsíců před rando- mizací. Pacienti byli randomizováni k podání do- cetaxelu (75 mg/m² à tři týdny, maximálně šest cyklů) a ADT nebo k ADT samotné. Současné uží- vání prednisonu nebylo požadováno. Primárním

cílem bylo prokázání hypotézy, že OS ve skupině s docetaxelem bude o 33 % delší ve srovnání s kontrolní skupinou. Po střední době sledování 28,9 měsíců bylo OS významně delší při léčbě docetaxelem (57,6 vs. 44,0 měsíců; HR 0,61; 95 % CI 0,47–0,80; p < 0,001) (obrázek 1). Docetaxel v první linii léčby mHSPC tak snížil riziko úmr- tí o 39 % a prodloužil přežití o 13,6 měsíců. Všechny sledované sekundární cíle (odpověď PSA, doba do CRPC nebo do klinické progresse) byly významně lepší pro kombinovanou léčbu. Dalším přelomovým faktem bylo zhodnocení vli- vu docetaxelu podle rozsahu metastáz. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin. Tzv. onemocnění vysokého objemu bylo definováno jako přítom-

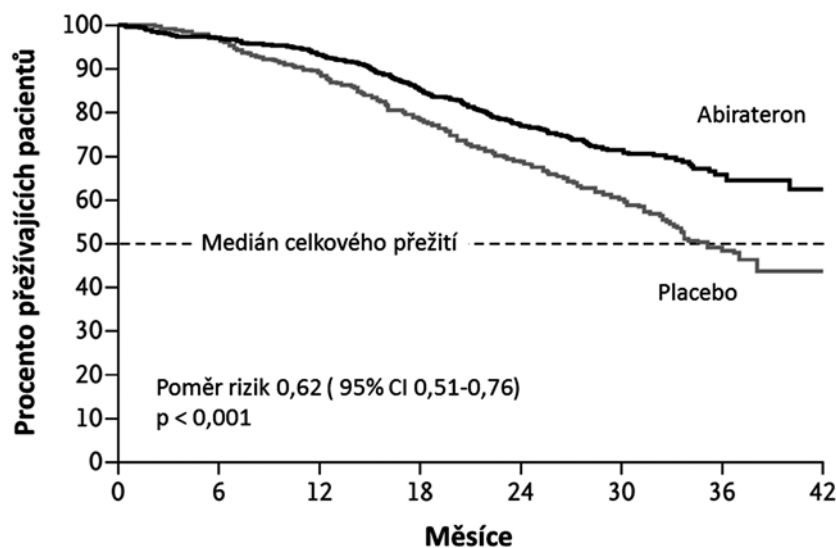
nost viscerálních metastáz nebo čtyř a více kost- ních ložisek, z nichž nejméně jedno muselo být mimo osový skelet. Ostatní pacienti byli ve sku- pině nízkého objemu metastáz. Tato definice se nyní často používá jako tzv. CHAARTED kritéria. Efekt docetaxelu byl prokázán pouze ve skupi- ně s vysokým objemem metastáz (medián OS 49,2 vs. 32,2 měsíců; HR 0,60; 95 % CI 0,45–0,81; p < 0,001). V případě metastáz nízkého objemu již rozdíl nebyl významný (medián OS nedosažen v obou větvích studie; HR 0,60; 95 % CI 0,32–1,13; p = 0,11). Mezi nejčastější nežádoucí účinky (NÚ) třetího a vyššího stupně spojené s kombina- nou léčbou patřily únava (4,1 %), neutropenie (12,1 %) a febrilní neutropenie (6,2 %).

Pozitivní vliv docetaxelu byl prokázán ta- ké ve studii STAMPEDE (6), výsledky uvádíme v tabulce 1.

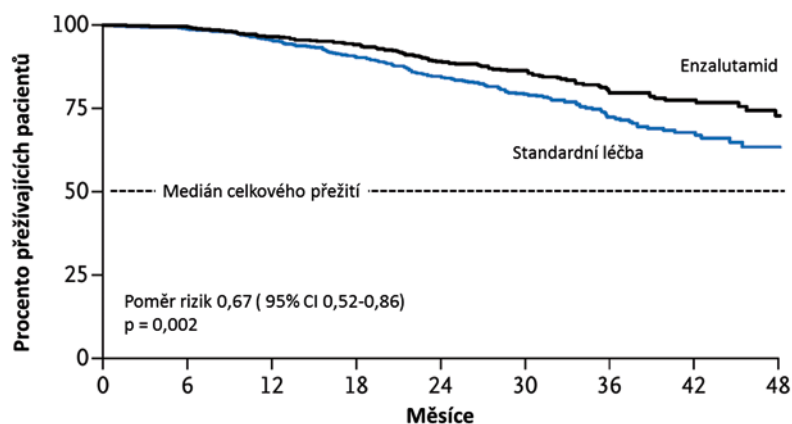
Abirateron v první linii hormonální léčby u metastatického hormonálně senzitivního karcinomu prostaty

Abirateron acetát a jeho aktivní metabolit abirateron jsou potentní inhibitory cytochromu P450-c17, který se podílí na syntéze testostero- nu. Účinek AA byl ověřen na populaci pacientů s CRPC s progresí před i po podání docetaxelu. Studie LATITUDE (7) randomizovala celkem 1 199 pacientů s mHSPC k podání buď AA (1 000 mg jednou denně p.o.) s prednisonem (5 mg jednou denně p.o.) nebo ke dvojímú placebo. Zařazení byli pacienti s PS 0–2, metastatickým PC a splňující nejméně dvě z následujících kritérií: Gleasonovo

Obr. 2. Celkové přežití ve studii LATITUDE (podle 7)



Obr. 3. Celkové přežití ve studii ENZAMET (podle 12)



skóre (GS) 8–10, nejméně tři kostní ložiska nebo přítomnost měřitelných viscerálních metastáz. Všichni pacienti pokračovali ve standardní ADT. Byly stanoveny dva primární cíle – OS a přežití bez radiografické progresse (radiographic progression-free survival – rPFS). Po střední době sledování 30,4 měsíců bylo OS významně delší ve skupině s AA (medián nedosažen vs. 34,7 měsíců; HR 0,62; 95 % CI 0,51–0,76; $p < 0,001$) (obrázek 2). Abirateron tak snížil riziko úmrtí o významných 38 %. Střední doba rPFS byla také významně nižší o 53 % (HR 0,47; 95 % CI 0,39–0,55; $p < 0,001$). Výrazně lepší výsledky byly také u předem definovaných sekundárních cílů: doba do progresse bolesti, do další systémové léčby nebo do zahájení chemoterapie, do progresse PSA nebo do vzniku symptomatické kostní příhody (symptomatic-skeletal event – SSE). Studie byla brzo odslepena a všem pacientům, kteří užívali placebo, byla nabídnuta léčba AA. Častějšími NÚ třetího a vyššího stupně ve srovnání s placebem

byly hypertenze (20,0 vs. 10,0 %) a hypokalemie (10,4 vs. 1,3 %). Elevace jaterních testů jakéhokoliv stupně nastala také častěji u pacientů užívajících AA (15,0 vs. 11,0 %). V únoru 2018 byl AA schválen úřadem Food and Drug Administration (FDA) pro léčbu mHSPC vysokého rizika (podle vstupních kritérií). Stejná indikace je již uvedena v Souhrnu údajů o přípravku (SPC) v České republice a od 1. 9. 2019 je AA v této indikaci hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Pozitivní vliv AA byl prokázán také ve studii STAMPEDE (8), výsledky uvádíme v tabulce 1.

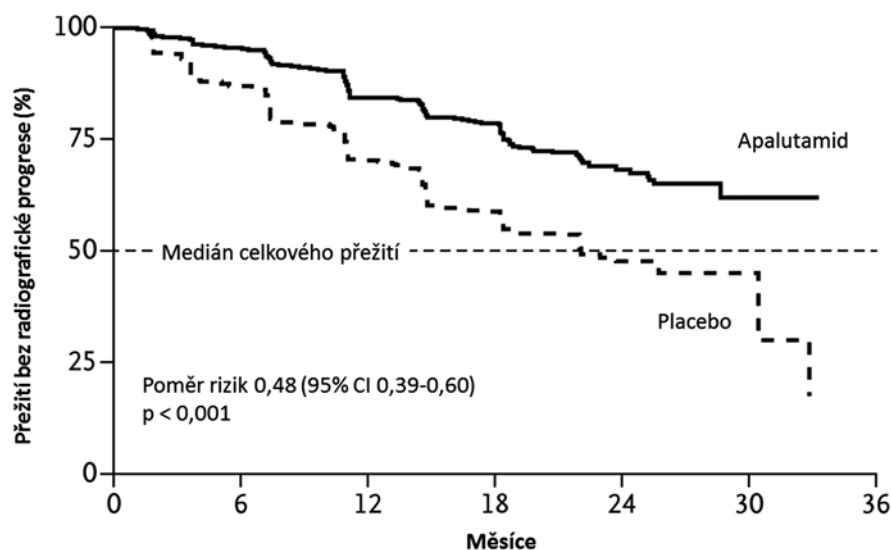
Enzalutamid v první linii hormonální léčby u metastatického hormonálně senzitivního karcinomu prostaty

Enzalutamid je velmi účinný blokátor androgenního receptoru (AR), který dále zabraňuje

přesunu komplexu testosteron-AR do blízkosti buněčného jádra, a tím blokuje aktivaci tzv. androgen-responzivních elementů, které se podílí na proliferaci a inhibici apoptózy buněk PC. Enzalutamid už prokázal účinnost ve srovnání s placebem u mCRPC před i po podání léčby docetaxelem (9, 10) a nově také u CRPC bez metastáz (M0 CRPC) (11). Bylo nasnadě, že vliv enzalutamidu bude také ověřen na samém počátku léčby pokročilého PC, tedy v hormonálně senzitivní fázi.

První oficiální publikace je stará pouze několik měsíců a přinesla výsledky multicentrické studie ENZAMET (12). V této otevřené studii bez kontroly placebem bylo celkem 1 125 mužů s mHSPC randomizováno v poměru 1 : 1 k podání 160 mg enzalutamidu p.o. jednou denně nebo k jinému standardně užívanému nesteroidnímu antiandrogenu (NSAA) (bicalutamid, flutamid nebo nilutamid). Všichni pacienti pokračovali se standardní ADT. Výkonnostní stav musel být maximálně PS 2. Ve druhém dodatku protokolu již byla schválena možnost podání maximálně šesti cyklů docetaxelu v rámci studie. Primárním cílem bylo OS, sekundární cíle představovaly přežití bez klinické nebo PSA progresse. Vysoký objem metastáz podle CHAARTED kritérií mělo 52 %, viscerální metastázy 11 % a GS 8–10 celkem 60 % pacientů. První statistická analýza OS byla provedena v únoru 2019 po zaznamenání 235 úmrtí. V době analýzy byla četnost úmrtí častější ve skupině s NSAA (102 vs. 143; HR 0,67; 95% CI 0,52–0,86; $p = 0,002$). Medián OS nebyl zatím pro ani jednu skupinu stanovitelný, nicméně OS ve třech letech bylo 80 vs. 72 %. Enzalutamid tak snížil relativní riziko úmrtí z jakýchkoliv příčin o významných 33 % (obrázek 3). Vliv enzalutamidu na sekundární cíle byl mnohem výraznější. Riziko biochemické, respektive klinické progresse bylo nižší o 61, respektive 60 %. Po třech letech studie bylo také enzalutamidem ve srovnání s NSAA léčeno více pacientů (62 vs. 34 %). Vzhledem k relativně malému počtu úmrtí nebyl zatím efekt enzalutamidu v rámci všech zkoumaných podskupin významně odlišný proti NAA. Nejčastější NÚ stupně tři a více ve skupině s enzalutamidem byly hypertenze (8 %) a únavy (6 %). Epileptický záchvat byl zaznamenán u sedmi pacientů léčených enzalutamidem, ve skupině s NSAA nebyl hlášen.

Na letošní konferenci ASCO GU v San Franciscu byly publikovány výsledky první

Obr. 4. Přežití bez radiografické progresy ve studii TITAN (podle 16)

průběžné analýzy studie fáze III (ARCHES), ve které bylo celkem 1 150 pacientů s mHSPC randomizováno k v poměru 1 : 1 k enzalutamidu nebo placebo (13). Všichni pacienti pokračují ve standardní ADT. Primárním cílem studie je rPFS, mezi sekundární cíle patří OS, doba do biochemické progresy a biochemická nebo radiografická odpověď. Pacienti byli stratifikováni podle počtu a lokalizace metastáz (CHAARTED kritéria, vysokoobjemové onemocnění mělo 63 % pacientů) a podle předchozí léčby docetaxelem (celkem bylo předléčeno 18 % pacientů). Při střední době sledování 14,4 měsíce bylo rPFS významně delší ve skupině s enzalutamidem (medián nedosažen vs. 19,4 měsíce; HR 0,39; 95 % CI 0,30–0,50; $p < 0,0001$). Ve všech sekundárních cílech byl enzalutamid lepší ve srovnání s placebem, například byla dosažena častěji hladina PSA $< 0,2$ ng/ml (68,1 vs. 17,6 %) nebo také radiografická odpověď (83,1 vs. 63,7 %). V brzké době můžeme tedy očekávat oficiální publikaci a následné schválení enzalutamidu pro léčbu mHSPC v první linii v kombinaci s ADT.

Nové antiandrogeny v léčbě metastatického hormonálně senzitivního karcinomu prostaty

Mezi nové antiandrogeny, které mají podobnou strukturu s enzalutamidem, patří apalutamid. Apalutamid má ve srovnání s enzalutamidem vyšší antiandrogenní aktivitu *in vivo* při relativně nižších plazmatických hladinách a násobně nižší distribuci v CNS. Hypoteticky by tedy měl apalutamid mít příznivější bez-

pečnostní profil. Na základě výsledků studie SPARTAN (14) byl preparát již schválen FDA i Evropskou lékovou agenturou (EMA) pro použití u pacientů s M0 CRPC. Darolutamid je další velmi potentní inhibitor vazby testosteronu na AR. Výhodou darolutamidu je jeho na rozdíl od výše zmíněných preparátů zcela zanedbatelný průnik hematoencefalickou bariérou a s tím spojené nižší riziko vzniku epileptických záchvatů. Darolutamid si také zachovává antiandrogenní aktivitu i v přítomnosti různých mutací AR, které vedou k rezistenci na enzalutamid nebo apalutamid. Toto je pravděpodobně způsobené jeho mírně odlišnou strukturou (15).

Nejnovější publikace přináší výsledky multicentrické studie fáze III (TITAN) (16) s celkem 1 052 pacienty s mHSPC, kteří byli randomizováni v poměru 1 : 1 k podání 240 mg apalutamidu jednou denně nebo placebo. Všichni pokračovali ve standardní ADT. Všichni pacienti museli mít nejméně jedno metastatické ložisko, zjištěné na kostní scintigrafii nebo pomocí výpočetní tomografie (CT). Výkonnostní stav musel být maximálně PS 1. Bylo povoleno maximálně šest cyklů docetaxelu bez známek progresy a maximálně šest, respektive 36 měsíců podání ADT v případě metastatického, respektive lokalizovaného onemocnění. Primárními cíli studie byly rPFS a OS, sekundární cíle představovaly doba do zahájení chemoterapie, do zhoršení bolestí nebo do podávání opiátů a doba do kostní příhody (skeletal-related event – SRE). První průběžná analýza proběhla po 83, respektive 117 úmrtích ve větvi s apalutamidem, resp. placebem. Medián sledování byl 22,7 měsíce. Po 24 měsících trvání studie

bylo bez radiografické progresy významně více pacientů ve větvi s apalutamidem (68,2 vs. 47,5 %). Apalutamid tak snížil riziko progresy o 52 % ve srovnání s placebem (medián nedosažen vs. 22,1 měsíce; HR 0,48; 95 % CI 0,39–0,60; $p < 0,001$) (obrázek 4). Účinek apalutamidu byl proti placebu lepší ve všech zkoumaných podskupinách, bez ohledu na léčbu docetaxelem (ano vs. ne) nebo například rozsah onemocnění (nízký vs. vysoký objem metastáz – CHAARTED kritéria). Celkové přežití bylo také významně delší ve skupině s apalutamidem, po 24 měsících sledování tak přeživalo významně více pacientů (82,4 vs. 73,5 %) a apalutamid snížil riziko úmrtí o 33 % (HR 0,67; 95 % CI 0,51–0,89; $p = 0,005$). Frekvence NÚ třetího a vyššího stupně (42,2 vs. 40,8 %) nebo závažných NÚ (19,8 vs. 20,3 %) se mezi oběma skupinami pacientů nelišily. Mezi NÚ, které byly častější ve skupině s apalutamidem, patřily exantém (27,1 vs. 8,5 %), laboratorní nebo klinické známky hypotyreózy (6,5 vs. 1,1 %) a symptomy ischemické choroby srdeční (4,4 vs. 1,5 %).

Dalším z testovaných antiandrogenů u mHSPC je darolutamid (studie ARASENS). Efekt darolutamidu proti placebo byl již prokázán v léčbě M0 CRPC (studie ARAMIS) (17). V současnosti probíhající multicentrická studie fáze III (ARASENS) (18) zařadila celkem 1 300 mužů s mHSPC (ECOG ≤ 1). Pacienti jsou randomizováni v poměru 1 : 1 k 600 mg darolutamidu p.o. dvakrát denně nebo placebo. Všichni pacienti pokračují ve standardní ADT a u všech je mandatorní podání šesti cyklů docetaxelu (75 mg/m^2 à tři týdny). Primárním cílem je OS, mezi sekundární cíle patří doba do mCRPC, nebo do zahájení následné protinádorové léčby, přežití bez SSE, doba do první SSE a doba do prvního užití opiátů, progresy bolesti nebo zhoršení kvality života. Předpokládá se, že výsledky studie budou ve shodě s ostatními preparáty pozitivní a že se darolutamid zařadí do portfolia možných preparátů pro první linii léčby mHSPC.

Jak tedy postupovat v případě nově zjištěného metastatického hormonálně senzitivního karcinomu prostaty?

Následující odstavec bude vycházet z výše uvedených studií a klinické praxe. Nemáme totiž, a nejspíše ani nebudeme mít, přímé srovnání účinnosti jednotlivých preparátů pro první linii léčby mHSPC v randomizovaných studiích. Dalším, a bohužel velmi striktním, vodítkem jsou

schválené indikace a úhrady ze strany plátců zdravotní péče. Pokud budeme uvažovat pouze toto hledisko, pak máme možnost pro kombinovanou léčbu mHSPC zvolit AA nebo docetaxel. Použití chemoterapie bude však probíhat v režimu off-label, protože v SPC originálního léčiva nebo generik není tato indikace uvedena.

Výhodou docetaxelu v první linii léčby mH-SPC je jeho nízká cena a přesně daný počet cyklů, které umožňují snížení nákladů na léčbu a lepší plánování návštěv na jednotlivých pracovištích. Vycházíme-li z klinické praxe, pak se docetaxel jeví jako vhodnější u pacientů s velmi vysokou vstupní hodnotou PSA, GS 8–10, mnohočetnými kostními metastázami, případně jakýmkoliv viscerálními ložisky. Docetaxel bychom také spíše volili u pacientů s výraznými bolestivými symptomy. Typickým pacientem by tedy mohl být cca 60letý pacient, PS 0–1, PSA ≥ 1000 ng/ml, GS 5 + 5, „superscan“ na scintigrafii skeletu nebo metastázy jater/plic nebo omezující bolesti vyžadující podání opioidních analgetik. Nevýhodou docetaxelu jsou jeho relativně závažnější NÚ, nutnost častějších a delších návštěv zdravotnického zařízení a potřeba intravenózního podání.

Úhrada pro AA v první linii léčby mHSPC již tedy byla schválena a platí od 1. 9. 2019. Výhodami AA, které jsou stejné jako u výše referovaných nových antiandrogenů, jsou komfort domácí tabletové léčby, relativně méně častější návštěvy a relativně méně závažné NÚ. Abirateron a výše zmíněné antiandrogeny by měly být dostupnější i pro mnohem starší pacienty, než u kterých by-

chom volili docetaxel. Nevýhodou AA a dalších preparátů by mohla být menší účinnost u opravdu závažných případů, jak je uvedeno v kazuistice pacienta v předchozím odstavci. Další omezení bude pravděpodobně vycházet ze vstupních kritérií studie LATITUDE. Typickým pacientem vhodným pro AA by tak mohl být cca 80letý muž s PSA 150 ng/ml, GS 4 + 4 a zároveň nejméně třemi (ale ne „mnoha“) kostními metastázami.

S volbou mezi jednotlivými hormonálními preparáty je to ještě těžší. Abirateron by mohl být zvolen spíše při anamnéze pádů nebo obtíží při chůzi nebo jiných neurologických diagnózách, významné únavě nebo pouze mírné bolesti na začátku léčby a při velkém množství konkomitantní medikace. Proti tomu enzalutamid může být výhodnější u pacientů s významným stupněm chronického srdečního selhání, vstupními otoky, poškozením renálních funkcí nebo při diabetu. Můžeme se také řídit kontra-indikacemi a doporučeními pro konkomitantní medikaci podle SPC obou preparátů (19, 20).

Podání AA není možné u pacientů se závažnou poruchou funkce jater nebo s konkomitantním podáním s radiofarmakem Ra-223. Je nutné zvážit podání AA u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního onemocnění nebo špatně kontrolovatelnou hypertenzí. V případě diabetes mellitus je nutné častější kontrolování hladiny krevního cukru. Nedoporučuje se také užívání AA v kombinaci se spironolaktonem.

Enzalutamid nesmí být podán u pacientů s anamnézou epileptického záchvatu a opatrně

má být podáván v případě konkomitantního podávání antiepileptik (karbamazepin, klonazepam, fenytoin, primidon, kyselina valproová). V případě užívání Warfarinu má být častěji kontrolováno International Normalised Ratio (INR).

Ohledně apalutamidu a darolutamidu jsou možnosti doporučení ještě více limitované. Studie ještě nejsou zcela dokončené a nejsou k dispozici SPC pro jejich použití. Zdá se však, že apalutamid bude mít přibližně stejná omezení jako u enzalutamidu, je ale možné, že budou upravena doporučení pro indikaci u jeho využití u pacientů s anamnézou epileptických záchvatů, vzhledem k významně nižšímu průniku apalutamidu přes hematoencefalickou bariéru. V případě darolutamidu je již jasné, že epileptická anamnéza nebude překážkou (není ani ve vylučovacích kritériích studie ARASENS), a že profil NÚ by mohl být příznivější ve srovnání s enzalutamidem nebo apalutamidem. Výsledky studie však ukáží, jaké je místo darolutamidu v primární léčbě mHSPC. Přehledné výsledky výše zmíněných studií uvádíme v tabulce 1.

*Článek byl podpořen projektem
MZ ČR RVO-VFN64165.*

*Autor prohlašuje, že má následující
možný konflikt zájmů:*

*Konzultace: Janssen, Astellas, Bayer, Ferring
Přednášející: Ferring, Janssen, Astellas, Ipsen, Bayer*

*Edukační granty: Ferring, Janssen
Investigátor v klinických studiích: Janssen, Astra
Zeneca, ImClone, Orion Pharma, Aragon
Pharmaceuticals, Bayer.*

LITERATURA

1. EAU-EANM-ESUR-ESTRO-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2019. <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer>. Přístup dne 13. 7. 2019.
2. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351(15): 1502–12.
3. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351(15): 1513–20.
4. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013; (2): 149–58.
5. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373(8): 737–46.
6. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387(10024): 1163–77.

7. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017; 377(4): 352–360.
8. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med*. 2017; 377(4): 338–351.
9. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012; 367: 1187–97.
10. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014; 371(5): 424–33.
11. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378: 2465–74.
12. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jun 2. [Epub ahead of print].
13. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. Phase 3 study of androgen deprivation therapy (ADT) with enzalutamide (ENZA) or placebo (PBO) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): The ARCHES trial. *J Clin Oncol*. 2019 (suppl 75; abstr 687).

14. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378(15): 1408–1418.
15. Esther J, Maughan BL, Anderson N, Agarwal N, Hahn AW. Management of Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Recent Advances and Future Direction. *Curr Treat Options Oncol*. 2019; 20(2): 14.
16. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019; 381(1): 13–24.
17. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019; 380(13): 1235–1246.
18. Smith MR, Saad F, Hussain M, et al. ARASENS: A phase 3 trial of darolutamide in combination with docetaxel for men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). *J Clin Oncol*. 2018 (suppl 6; abstr TPS383).
19. Souhrn údajů o přípravku. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zytiga-epar-product-information_cs.pdf. Přístup dne 15. 7. 2019.
20. Souhrn údajů o přípravku. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_cs.pdf. Přístup dne 15. 7. 2019.