

Nemetastatický kastročně rezistentní karcinom prostaty

MUDr. Jana Katolická, Ph.D.

Onkologicko-chirurgické oddělení, FN u sv. Anny, Brno

Metastatický kastročně rezistentní karcinom prostaty je nevyléčitelná forma karcinomu prostaty s nejhorší prognózou a může se vyvinout z nemetastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty (nmCRPC). Byly provedeny tři studie hodnotící léčbu ve specifickém prostředí nmCRPC; PROSPER (enzalutamid), SPARTAN (apalutamid), ARAMIS (darolutamid). Výsledky zahrnují oddálení rozvoje metastatického onemocnění, prevenci symptomů a přínos v celkovém přežití.

Klíčová slova: nemetastatický kastročně rezistentní karcinom prostaty, enzalutamid, apalutamid, darolutamid.

Non-metastatic castration-resistant prostate cancer

Metastatic castration-resistant prostate cancer is the incurable form of prostate cancer, carrying the poorest prognosis, and can develop from non-metastatic castration-resistant prostate cancer. There have been three trials assessing treatments in the specific setting of nmCRPC; PROSPER (enzalutamide), SPARTAN (apalutamide), ARAMIS (darolutamide). The results include the delay of metastatic disease development, prevention of symptoms, and a benefit in overall survival.

Key words: non-metastatic castration-resistant prostate cancer, enzalutamide, apalutamide, darolutamide.

Metastatický karcinom prostaty je spojen se značnou morbiditou a mortalitou. Standardní léčbou s kurativním záměrem u lokalizovaného karcinomu prostaty je radikální chirurgická léčba případně radioterapie. V případě zvýšení hladin prostatického specifického antigenu (PSA) v séru u nemetastatického karcinomu prostaty, po předchozím kurativním přístupu, je indikována androgen deprivace (ADT) s cílem zabránit vzniku metastatického rozvoje; u mnoha pacientů se však stejně nakonec vyvine kastročně rezistentní karcinom prostaty (CRPC), jehož léčba bývá náročná. Mezi stadii nemetastatického androgen-senzitivního onemocnění a metastatického CRPC bývá přechodný stav, který je nazván nemetastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty (nmCRPC). To je heterogenní fáze onemocnění, ke které dochází u pacienta, který nemá žádný radiologický důkaz metastáz a ukazuje

díky elevaci PSA na progresi choroby i přes probíhající kastroční terapii. Muži s nmCRPC jsou vystaveni vysokému riziku progresu do mCRPC a historicky bylo jen málo léčebných možností, jak tento proces zastavit (1). Jak poznáme, se pacient léčený kastroční terapií přechází do fáze nemetastatického kastročně rezistentního onemocnění? Ten je identifikován na základě definice Prostate Cancer Working Group 3 (PCWG3) konsensu pro progresi PSA při ADT, konkrétně 25% zvýšení PSA z nejnižší hodnoty (počáteční $PSA \geq 1,0$ ng/ml), s minimálním vzestupem 2 ng/ml při kastroční hladině testosteronu (< 50 ng/dl ev 1,7 nmol/l) (2). U této skupiny pacientů je léčba zaměřena na oddálení rozvoje metastáz, zachování kvality života a zvýšení celkového přežití.

V posledních letech byla zkoumána účinnost preparátů cílených na androgenní receptorovou dráhu, které nakonec změnily

standard péče. Byly hodnoceny tři látky pro léčbu vysoce rizikového nmCRPC v rámci studií PROSPER (enzalutamid) (3), SPARTAN (apalutamid) (4), ARAMIS (darolutamid) (5). Byla to hodnocení fáze III, randomizované, placebem kontrolované klinické studie, které zkoumaly účinnost a bezpečnost enzalutamidu, apalutamidu a darolutamidu. Metodika a kritéria pro zařazení do každé z těchto tří studií byly v zásadě podobné. Pacienti byli zařazováni, pokud měli nmCRPC a vysoce rizikové rysy pro vznik metastáz včetně absolutního $PSA \geq 2$ ng/ml se sekvenčním zvýšením při kastroční hladině testosteronu (3, 4, 5). Studie SPARTAN a ARAMIS také vyžadovaly dvě 50% zvýšení PSA nad nejnižší hodnotu. Dále každá studie nařizovala, že pacienti musí mít dobu zdvojnásobení PSA kratší než 10 měsíců. Všichni muži měli základní zobrazovací vyšetření sestávající z kostního skenu a CT hrudníku s CT nebo MRI břicha a pánve potvrzující



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jana Katolická, Ph.D., jana.katolicka@fnusa.cz
Onkologicko-chirurgické oddělení, FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno

Cit. zkr: Urol. praxi. 2022;23(2):73-75
Článek přijat redakcí: 27. 12. 2021
Článek přijat k publikaci: 16. 2. 2022

Tab. 1. Přehled vstupních kritérií do studií fáze III nmCRPC

Studie			
	ARAMIS (darolutamid)	PROSPER (enzalutamid)	SPARTAN (apalutamid)
Vstupní kritéria	nmCRPC s PSA ≥ 2 ng/mL, ≥ 3 stoupající hodnoty PSA z toho dvě v navýšení o 50 % při kastroční hodnotě testosteronu PSADT ≤ 10 měsíců ECOG 0–1 BS, CT/MRI CAP bez metastáz (LN < 2 cm pod úrovní bifurkace povoleno) ■ nevyloučení nemocní s predispozicí k záchvatům	nmCRPC s PSA ≥ 2 ng/mL, ≥ 3 stoupající hodnoty PSA při kastroční hodnotě testosteronu PSADT ≤ 10 měsíců ECOG 0–1 BS, CT/MRI CAP bez metastáz (LN < 1,5 cm pod úrovní bifurkace povoleno) ■ vyloučení nemocní s predispozicí k záchvatům a mozkovými metastázami	nmCRPC s PSA ≥ 2 ng/mL, ≥ 3 stoupající hodnoty PSA z toho dvě v navýšení o 50 % při kastroční hodnotě testosteronu PSADT ≤ 10 měsíců ECOG 0–1 BS, CT/MRI CAP bez metastáz (LN < 2 cm pod úrovní bifurkace povoleno) ■ vyloučení nemocní s predispozicí k záchvatům

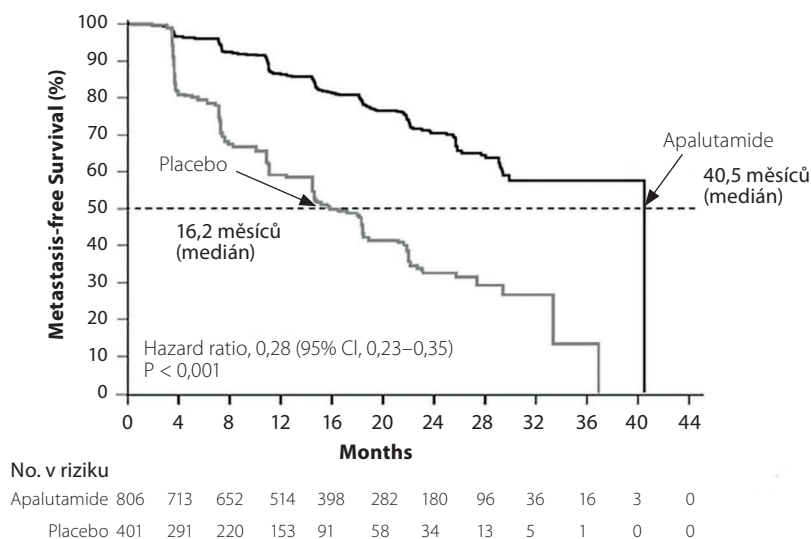
nmCRPC – nemetastatický kastročně rezistentní karcinom prostaty; PSA – prostatický antigen; PSADT – zdvojnásobení času PSA; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group performance status; BS – kostní scan; CT – počítačová tomografie; MRI – magnetická rezonance; LN – lymfatické uzliny; CAP – karcinom prostaty

Tab. 2. Primární cíl; přežití bez metastáz (MFS)

Studie			
	ARAMIS (darolutamid)	PROSPER (enzalutamid)	SPARTAN (apalutamid)
Primární cíl: MFS	■ 59% redukce vzdálených metastáz nebo úmrtí ■ medián MFS enzalutamid 40,4 vs. placebo 18,4 měsíců ■ benefit MFS 22 měsíců	■ 71% redukce vzniku vzdálených metastáz nebo úmrtí ■ medián MFS enzalutamid 36,6 vs. placebo 14,7 měsíců ■ benefit MFS 22 měsíců	■ 72% redukce vzdálených metastáz nebo úmrtí ■ medián MFS enzalutamid 40,5 vs. placebo 16,2 měsíců ■ benefit MFS 24 měsíců

MFS – přežití bez metastáz

Graf 1. Měsíce MFS – primární cíl studie SPARTAN s apalutamidem



MFS – přežití bez přítomnosti vzdálených metastáz; No – počet nemocných

nepřítomnost metastatického onemocnění. Lokální lymfadenopatie o velikosti menší než 2 cm u studií ARAMIS a SPARTAN a menší než 1,5 cm u PROSPER byla povolena, pokud byla pod úrovní aortální bifurkace. Hodnocení SPARTAN také vyžadovalo, aby pacienti měli CT vyšetření mozku potvrzující nepřítomnost intrakraniálních metastáz.

Studie ARAMIS umožnila vstup pacientům se stavy predisponujícími k záchvatům, zatímco tito pacienti byli vyloučeni z dalších dvou studií. Všechny tři studie vyloučily pacienty s předchozí expozicí nesteroidním antiandrogenům. PROSPER neumožnil zařazení, pokud byl pacient předtím vystaven chemoterapii, zatímco SPARTAN a ARAMIS

povolily chemoterapii, pokud byla podávána v neoadjuvantní nebo adjuvantní léčbě (tabulka 1).

Primární analýza: přežití bez metastáz a toxicita

Výsledky studií PROSPER a SPARTAN byly publikovány v roce 2018, ARAMIS v roce 2019. Každá z těchto studií prokázala významné prodloužené přežití bez metastáz při použití enzalutamidu (poměr rizika [HR] 0,29, 95% interval spolehlivosti [CI] 0,24–0,35), apalutamid (HR 0,28, 95% CI 0,23–0,35) nebo darolutamid (HR 0,41, 95% CI 0,34–0,50) (tabulka 2, graf 1–3).

Každý z preparátů měl své typické nežádoucí účinky. Nejčastější nežádoucí účinky enzalutamid vs. placebo byly hypertenze (12 % vs. 5 %), závažné kardiovaskulární příhody (5 % vs. 3 %), pády a nepatologické zlomeniny (17 % vs. 8 %), poruchy duševního stavu (5 % vs. 2 %)(3). Nežádoucí účinky, které se vyskytly u apalutamidu ve vyšší míře než u placeba, byly vyrážka (23,8 % vs. 5,5 %), hypotyreóza (8,1 % vs. 2,0 %) a zlomeniny (11,7 % oproti 6,5 %) (4). Výskyt nežádoucích účinků, včetně hypertenze, vyrážky, závratě a kognitivní poruchy, se mezi ramenem s darolutamidem a ramenem s placebem lišil jen nepatrně (5).

Celkové přežití

Pokračující sledování každé studie umožnilo vyžráná údajů o klíčovém sekundárním cílovém parametru, a to celkovém přežití. Počáteční aktualizované údaje o celkovém přežití ze studie SPARTAN byly prezentovány na ESMO 2019 a současně publikovány v Annals of Oncology (6). V té době, kdy bylo pozorováno 67 % požadovaných událostí celkového přežití, existovaly důkazy o zlepšení celkového přežití (HR 0,75, 95% CI 0,59 až 0,96), ačkoli toto nedosáhlo statistické významnosti na základě předem specifikované O'Brien-Flemingovy hranice 0,0121. Na virtuálním ASCO v roce 2020 byly předloženy aktualizované údaje o celkovém přežití pro všechny tři studie a data ze studie PROSPER byla současně publikována v New England Journal of Medicine (7). V říjnu 2019 byl medián sledování ve studii PROSPER přibližně 48 měsíců. Celkem došlo k 466 úmrtím (288 [30,9 %] a 178 [38,0 %] ve větvi s enzalutami-

dem a ve větvi s placebem). Medián celkového přežití byl 67,0 měsíců (95% CI 64,0 – nedosaženo) u pacientů užívajících enzalutamid a 56,3 měsíců (95% CI 54,4–63,0) u pacientů užívajících placebo, což odpovídá 27% relativnímu snížení rizika úmrtí u pacientů užívajících enzalutamid (HR 0,73; 95% CI 0,61 až 0,89; $P = 0,0011$). Ve studii ARAMIS autoři provedli tuto analýzu poté, co došlo k 254 úmrtím (15,5 % pacientů s darolutamidem a 19,1 % pacientů s placebem). Zatímco mediánu celkového přežití nebylo dosaženo ani ve větvi s darolutamidem, ani s placebem, Coxovo proporcionální modelování rizika prokázalo 31% relativní snížení rizika úmrtí (HR 0,69, 95% CI 0,53 až 0,88) navzdory zkřížení. Každá z těchto aktualizovaných analýz prokázala konzistentní přínosy při terapii enzalutamidem, apalutamidem, darolutamidem v předem specifikovaných podskupinách (jako je věk, rasa, výkonnostní stav, výchozí hodnota PSA, doba zdvojnásobení PSA atd.) a také sekundárních cílech, jako je doba do progresu bolesti, první cytotoxické chemoterapie a první symptomatické kostní příhody. V těchto aktualizovaných hodnoceních nebyly zjištěny žádné nové signály toxicity.

Doporučení pro běžnou praxi u pacienta s pokračující elevací hodnot PSA při kastročnické terapii

1. Monitorovat hladinu testosteronu
2. Provést přešetření konvenčními metodami (scintigrafie skeletu, CT břicha a pánve, mediastina a plic)
3. Stanovit dobu zdvojnásobení PSA (PSADT); s výhodou lze využít některý z kalkulatorů

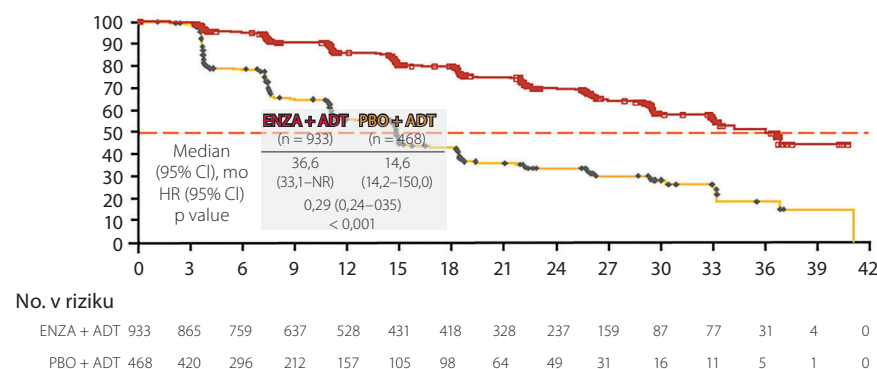
V případě PSADT ≤ 10 měsíců, bez průkazu vzdálených metastáz

1. Pokračování v ADT
2. Přidání antiandrogenu nové generace (enzalutamid nebo apalutamid nebo darolutamid)

Léčba nmCRPC v běžné praxi České republiky

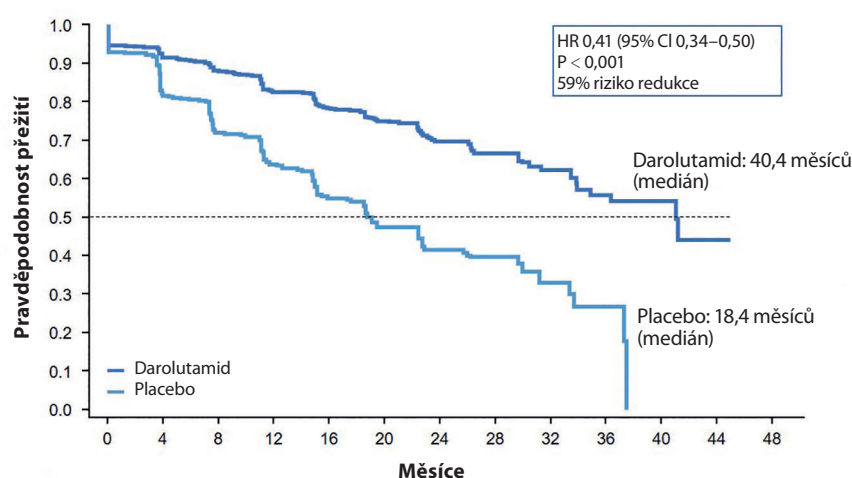
Apalutamid a darolutamid je v České republice ze zdravotního pojištění hrazen u pacientů s nemetastatickým, kastročnickě rezistentním karcinomem prostaty ve vysokém riziku rozvoje metastáz, s dobou do zdvojení hladiny PSA menší nebo rovno 10 měsíců. Jedná se o pacienty se stavem vý-

Graf 2. Měsíce MFS – primární cíl studie PROSPER s enzalutamidem



ADT – androgen deprivace; CI – confidence interval; ENZA – enzalutamid; HR – hazard ratio; MFS – přežití bez prokázání metastáz; PBO – placebo

Graf 3. Měsíce MFS – primární cíl studie ARAMIS s darolutamidem



CI – confidence interval; HR – hazard ratio; MFS – přežití bez metastáz

konnosti 0–1 dle ECOG, kontinuálně léčené androgen-deprivační terapií (LHRH analogy či antagonisty nebo po orchiektomii) (8, 9). Terapie je hrazena do progresu onemocnění nebo do rozvoje nepřijatelných projevů toxicity. Enzalutamid, i přes přínosná data, nemá v této indikaci pro naše nemocné stanovenou úhradu. U všech preparátů se jedná o tabletovou formu. U apalutamidu je doporučeno užít čtyři 60mg tablety (10). Doporučená dávka darolutamidu je 600 mg (dvě 300 mg potahované tablety) užívaná dvakrát denně, což odpovídá celkové denní dávce 1 200 mg (11). Denní dávka enzalutamidu je 160 mg; pacient užije čtyři 40mg měkké tobolky (12).

Závěr

Všechna tři terapeutika – enzalutamid, apalutamid, darolutamid v terapii nmCRPC – prokázala statisticky významné zlepšení v přežití bez metastáz, prokázala oddálení progresu k další linii antineoplastické léčby a v konečné analýze se díky nim významně zlepšilo celkové přežití. Bezpečnost všech tří látek umožnila rozšíření léčebné možnosti, v kombinaci s pokračující kastročnické terapií pro pacienty s nemetastatickým kastročnickě rezistentním karcinomem prostaty.

Autorka prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. Lokeshwar SD, Klaassen Z, Saad F. Treatment and trials in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2021;18(7):433–442. doi: 10.1038/s41585-021-00470-4.

2. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the Prostate Cancer Clinical Trials Wor-

king Group 3. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(12):1402.

Další literatura u autorky a na www.urologiepropraxi.cz