

Pokročilý karcinom prostaty a nové léky z pohledu onkologa

MUDr. Hana Študentová¹, MUDr. Vladimír Študent jr.², doc. MUDr. Vladimír Študent, Ph.D.²,
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.¹

¹Onkologická klinika, Fakultní nemocnice, Olomouc, ²Urologická klinika LF UP a FN OLomouc

V uplynulých letech bylo v Evropě registrováno několik nových preparátů pro léčbu pokročilého karcinomu prostaty – abirateron, enzalutamid a cytostatikum cabazitaxel. Právě díky novým lékům, léčebným postupům a poznatkům v patogenezi choroby jsme schopni nemocným nejen zlepšit kvalitu života, ale dokonce jej i významně prodloužit.

Klíčová slova: pokročilý karcinom prostaty, abirateron, enzalutamid, cabazitaxel.

Advanced prostate cancer and new drugs from medical oncologist's point of view

There were several new agents for treatment of advanced prostate cancer registered in Europe in past few years such as abiraterone acetate, enzalutamide and cytotoxic agent cabazitaxel. Because of the new drugs, novel approaches and knowledge of disease pathogenesis we are capable not only to improve patient's quality of life but also prolong it significantly.

Key words: advanced prostate cancer, abiraterone acetate, enzalutamide, cabazitaxel.

Urol. praxi, 2013; 14(4): 152–156

Úvod

Karcinom prostaty je nejčastějším maligním nádorem mužů ve vyspělých zemích. Díky časné diagnostice pomocí PSA (prostatický specifický antigen) skríninku se karcinom prostaty v současné době diagnostikuje daleko častěji v raných fázích onemocnění. Pacienti pak mohou podstoupit některou z metod lokoregionální léčby (např. radikální prostatektomie, zevní radioterapie nebo brachyterapie) samostatně či v kombinaci s androgenní deprivací. U části nemocných může dojít v průběhu času k selhání lokoregionální terapie a relapsu onemocnění, což lze snadno detekovat pomocí vzestupu PSA; onemocnění může být rovněž primárně diagnostikováno v pokročilém stadiu, kdy je možno v jasně indikovaných případech zvažovat lokoregionální léčbu či rovnou zahájit androgenní deprivaci, která navozuje apoptózu buněk primárního tumoru i případných metastáz. Nádorové buňky karcinomu prostaty jsou na nedostatek androgenů citlivé různě dlouhou dobu, u většiny případů však dochází k reaktivaci androgenního receptoru, a tím i onemocnění, což se může projevit biochemickou, radiologickou či klinickou progresí za trvajících kastrálních hodnot testosteronu. Tato fáze onemocnění se nazývá tzv. kastrálně rezistentní karcinom prostaty (CRPC – castration resistant prostate cancer) a nejčastěji ji zachytíme progresí PSA. Průměrná doba do progresí onemocnění u pacientů léčených androgenní deprivací je 18–20 měsíců, přičemž celkové přežití se pohybuje kolem 24–36 měsíců (1). Medián přežití nemocných s metastatickým

kastrálně rezistentním karcinomem prostaty je 15 měsíců bez další léčby. V okamžiku, kdy androgenní deprivace selhává a onemocnění se mění do fáze CRPC, je nutné posoudit každého pacienta individuálně a dle potřeby terapeuticky zasáhnout. Terapeutických možností s klinickým přínosem existuje několik, optimální postup je třeba zvážit především s ohledem na klinický stav nemocného, přítomnost metastatického postižení, rychlost nárůstu PSA (PSA zdvojnásobovací čas, PSADT – PSA doubling time) a v neposlední řadě podle přítomnosti symptomů.

Kastrálně rezistentní karcinom prostaty

Diagnóza kastrálně rezistentního karcinomu prostaty může být stanovena na podkladě biochemické, radiologické nebo klinické progresí v prostředí o nízké koncentraci androgenů. Nejčastěji však diagnostikujeme CRPC na podkladě izolované PSA progresí bez přítomnosti detekovatelných metastáz (2).

Nádory prostaty rezistentní na androgenní deprivaci se dříve nazývaly hormonálně rezistentní (HRPC – hormone-refractory prostate cancer), kdy se předpokládalo, že progresí nemoci je dána nekontrolovaným růstem hormonálně-independentní populace nádorových buněk. Díky novým poznatkům o biologii karcinomu prostaty se název musel přehodnotit a vznikl tak pojem CRPC, což je označení pro nádorové buňky sice rezistentní na kastraci, ale stále ještě hormonálně senzitivní a tedy vhodné pro sekundární hormonální manipulaci.

Mechanismem rekurence karcinomu prostaty během androgenní deprivace může být jednak reaktivace androgenního receptoru, ale také autokrinní či parakrinní syntéza androgenů. Androgenní receptor tedy nadále hraje důležitou roli v progresi onemocnění. Důvodem vzniku nového pojmu CRPC byly mimo jiné i nové preparáty – inhibitor androgenního receptoru enzalutamid nebo inhibitor syntézy androgenů abirateron, které prokázaly terapeutickou účinnost i u nemocných s CRPC.

Jakým způsobem tedy léčit CRPC? K zodpovězení této otázky si musíme uvědomit několik skutečností – zdali se jedná o metastatické onemocnění, zvážit absenci/přítomnost symptomů nemoci, viscerální postižení či rychle progredující PSA (PSADT < 3 měsíce).

Pokud zvažujeme optimální strategii u nemocného bez předchozí chemoterapie, s žádnými nebo minimálními symptomy nemoci, s pomalým růstem PSA, měli bychom v první řadě zvážit možnosti sekundární hormonální manipulace. Můžeme zahájit léčbu antiandrogeny nebo provést výměnu antiandrogenů, dle doporučení Americké onkologické společnosti (NCCN – National Comprehensive Cancer Network) můžeme podat antiandrogen nové generace enzalutamid či inhibitory syntézy adrenálních či parakrinních androgenů (abirateron, ketokonazol) nebo estrogény (3). V našich podmínkách však musíme respektovat česká doporučení a rovněž restriktce v podobě schválení úhrady léčebných přípravků ze strany plátců zdravotní péče. Dle našich současných možností lze tedy využít

možnosti léčby antiandrogeny či event. zvážit účast pacienta v některé z klinických studií, jejichž aktuální seznam lze nalézt na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) – <http://www.sukl.cz/modules/evaluation/>.

Zvažujeme-li léčbu pacienta, který má krátký PSADT nebo viscerální metastázy či bolesti z kostních metastáz, v tomto případě neváháme a zahájíme bez prodlení chemoterapii. Cytostatikem volby je v tomto případě chemoterapie s docetaxelem, jako možnost v druhé linii léčby by přicházela v úvahu chemoterapie s cabazitaxelem.

Co se týče optimální sekvence léčby, jednoznačná data nejsou zatím k dispozici. Není dosud jasné, zdali enzalutamid či abirateron bude výhodnější z hlediska celkového přežití podat před chemoterapií či až po jejím selhání. Jisté je vhodné, s ohledem na toxicitu léčby, chemoterapii odsunout na co nejpозdějši dobu, na druhou stranu však čistě spekulativně, pokud by se prokázalo, že se nádorové buňky s prodlužující se hormonální léčbou pomocí enzalutamidu či abirateronu stávají chemorezistentní, pak by efekt následné chemoterapie mohl být malý či žádný a nemuseli bychom získat žádný benefit, co se prodloužení délky života léčených pacientů týče. Tyto skutečnosti bude potřeba v budoucnosti důkladně zhodnotit na základě dat z klinických studií.

Enzalutamid (Xtandi®)

Jedná se o antiandrogen nové generace, který má schopnost blokovat androgenní signalizaci třemi způsoby. Jednak zabraňuje vazbě dihydrotestosteronu na androgenní receptor (AR), rovněž blokuje transfer komplexu AR-androgen do buněčného jádra, k čemuž u dosud známých inhibitorů AR nedochází, a v neposlední řadě brání vazbě komplexu AR-androgen na DNA.

Enzalutamid (ve studiích označovaný jako MDV 3100) v dávce 160 mg denně per os prokázal účinnost ve dvojité zaslepené klinické studii fáze III (AFFIRM), kde v rameni s enzalutamidem došlo k významnému prodloužení mediánu celkového přežití (overall survival – OS) na 18,4 měsíce ve srovnání s 13,6 měsíci v rameni s placebem u pacientů předléčených docetaxelem (4).

V nekontrolované studii s chemo-naivními pacienty vedl enzalutamid k významnému poklesu PSA, dosud však nejsou dostupná data celkového přežití z randomizované studie. Pokud bude výsledek studie pozitivní, pak enzalutamid potvrdí svou pozici i u chemo-naivních pacientů. Enzalutamid je v České republice registrován v indikaci u nemocných po selhání chemoterapie s docetaxelem, nemá však dosud schválenou úhradu.

Abirateron (Zytiga®)

Je selektivním inhibitorem enzymu 17 α -hydroxylázy, který je nezbytný pro syntézu androgenů v lidském organismu. Na rozdíl od terapie LH-RH agonisty/antagonisty ovlivňuje produkci androgenů nejen ve varletech, ale rovněž v nadledvinách nebo v nádorových buňkách prostaty. U pacientů s CRPC je abirateron schopen snížit hladinu PSA o 50 % u 85 % chemoterapie-naivních nemocných, u 35 % nemocných po léčbě docetaxelem a dokonce u 26 % pacientů v minulosti léčených ketokonazolem.

Účinnost abirateronu byla testována v randomizované placebem kontrolované multicentrické studii fáze III u chemo-naivních pacientů. Do studie bylo zařazeno 302 pacientů s metastatickým CRPC s performance status 0–1, asymptomatických nebo s minimálními symptomy. Abirateron v dávce 1 000 mg jednou denně v kombinaci s prednisonem zlepšil radiologickou dobu do progresu (rPFS – radiographic progression-free survival), prodloužil dobu do zahájení chemoterapie, stejně tak prodloužil dobu do nástupu/zhoršení bolestí či deterioraci celkového stavu. Studie ukázala i trend ke zlepšení přežití (5).

Druhá randomizovaná studie fáze III ověřovala účinnost abirateronu u nemocných předléčených docetaxelem. Do studie zařazeni nemocní s metastatickým CRPC byli randomizováni v poměru 2:1 k podávání abirateronu versus placebo. V rameni s abirateronem bylo dosaženo statisticky významného prodloužení OS (medián 15,8 vs. 11,2 měsíce) (6).

Abirateron se podává v dávce 1 000 mg/den nalačno v kombinaci s prednisonem 5 mg dvakrát denně. V EU a USA je indikován jednak u pacientů s metastatickým CRPC po selhání androgenní deprivace, tak i u pacientů po selhání chemoterapie s docetaxelem. Od 1. 7. 2013 má abirateron schválenou úhradu u nemocných, u kterých došlo k progresi onemocnění v průběhu terapie docetaxelem v první linii či do 3 měsíců od jejího ukončení. V terapii druhé linie je abirateron rovněž hrazen pacientům, u kterých není možné v terapii druhé linie použít taxany (zejména z důvodu jejich nežádoucích účinků).

Chemoterapie

Standartem léčby 1. linie metastatického CRPC je na základě dvou studií fáze III publikovaných v roce 2004 chemoterapie s docetaxelem (Taxotere®) v dávce 75 mg/m² v třítydenním režimu podávaný v kombinaci s prednisonem v dávce 10 mg/den. Docetaxel ve studii prokázal prodloužení celkového přežití, zlepšení bolesti a kvality života ve srovnání s mitoxantronem (7).

Chemoterapie je indikována u symptomatických nemocných s kostním postižením. Role chemoterapie u nemetastatického CRPC zůstává zatím neobjasněna a je předmětem výzkumu v rámci klinických studií. Bylo identifikováno několik rizikových faktorů ovlivňujících celkové přežití pacientů s CRPC jako viscerální metastázy, bolest, anémie, progresse na kostní scintigrafii a předchozí terapie estramustinem. Na základě těchto rizikových faktorů byli nemocní kategorizováni do 3 skupin: nízké riziko (0–1 rizikový faktor), střední riziko (2 rizikové faktory) a vysoké riziko (3 rizikové faktory) s jednoznačným vlivem na medián celkového přežití: 25,7 měsíců, 18,7 a 12,8 měsíců pro jednotlivé rizikové skupiny (8).

Léčebná odpověď na docetaxel může mít různé dlouhé trvání, v průměru však k selhání chemoterapie dochází u většiny pacientů během 6–8 měsíců. V současné době máme několik možností, jaký terapeutický postup zvolit. Vždy je třeba zvážit znovu podání docetaxelu (tzv. docetaxel-rechallenge) s ohledem na předchozí účinnost a toleranci tohoto režimu (9). Selhání chemoterapie s docetaxelem v průběhu léčby či do 3 měsíců od poslední dávky jednoznačně svědčí o rezistenci nádorových buněk k chemoterapeutickému režimu.

Dalšími možnostmi, respektive v běžné praxi používanými preparáty bylo cytostatikum vinorelbin, který však v současné době nemá v České republice v indikaci karcinomu prostaty schválenou úhradu a dalším režimem byla chemoterapie s mitoxantronem, který není pro tuto indikaci v České republice ani registrován, ale např. NCCN jej uvádí jako jednu z možných alternativ paliativní chemoterapie (3). Velká studie se satraplatinou ve 2. linii léčby neprokázala zlepšení v celkovém přežití a registrace preparátu byla zamítnuta jak v USA, tak v Evropě.

Pozitivních výsledků ve studii fáze III se v roce 2010 dočkal nový taxan nazvaný cabazitaxel (Jevtana®). Do studie s názvem TROPIC bylo zařazeno 755 nemocných s CRPC progredujících na chemoterapii s docetaxelem, kteří byli randomizováni buď do ramene s cabazitaxelem v dávce 25 mg/m² v kombinaci s prednisonem 10 mg/den versus mitoxantron v dávce 12 mg/m² s prednisonem 10 mg/den. V rameni s cabazitaxelem bylo dosaženo statisticky významného prodloužení OS 15,1 měsíce versus 12,7 měsíce; $p < 0,0001$ a zlepšení v přežití bez progresu (PFS – progression free survival) 2,8 měsíce versus 1,4 měsíce; $p < 0,0001$. (10) Cabazitaxel má v České republice úhradu od 1. 6. 2013 v indikaci pro nemocné, kteří selhali během chemoterapie s docetaxelem či do 3 měsíců od jejího skončení.

Imunoterapie

Principem imunoterapie je naučit imunitní systém rozpoznávat nežádoucí nádorové buňky a vyvinout proti nim účinnou imunitní reakci. Imunoterapeutické postupy se zaměřují především na dendritické buňky a obnovení jejich schopnosti rozpoznat a prezentovat nádorové antigeny.

Jediným registrovaným a používaným imunoterapeutickým preparátem je v USA schválený sipuleucel-T (Provenge®), obsahující aktivované monocytů získané z leukaferézy, které jsou pulzované fúzním proteinem GM-CSF s prostatickou kyselou fosfatázou. Léčba je indikována pro pacienty s minimálně symptomatickým onemocněním na podkladě dat ze studie III. fáze s 512 pacienty, která prokázala prodloužení mediánu OS z 21,7 na 25,8 měsíců (11).

V České republice je dostupná imunoterapie pouze v rámci klinických studií. V současné době probíhá na některých onkologických či urologických pracovištích v České republice klinická studie fáze II, která testuje schopnost indukce imunitní reakce na nádorové struktury a bezpečnost přípravku aktivní buněčné imunoterapie dendritickými buňkami DCVAC/PCa – autologní dendritické buňky pulzované usmrčenou nádorovou linií karcinomu prostaty (12). Jedná se o ambiciózní projekt, který se jednak zaměřuje na rizikové pacienty léčené lokoregionální léčbou (radikální prostatektomií nebo radioterapií), ale také na pacienty kastročně rezistentní, u kterých se imunoterapie aplikuje v kombinaci s chemoterapií. V tomto případě se uplatňuje koncept kombinované léčby chemoimunoterapie, využívající schopnosti některých cytostatik navodit imunogenní smrt buňky (13). Klíčové v této strategii je optimální načasování, pak má tato léčba šanci na úspěch i u nemocných v pokročilé fázi onemocnění. Výsledky studií jsou s napětím očekávány.

Léčba kostních metastáz

Antiresorpční látky jako kyselina zoledronová (Zometa®, bisfosfonát) a nově denosumab (Xgeva®, humánní monoklonální protilátka proti ligandu receptoru aktivujícího nukleární faktor κB – RANKL) se v běžné klinické praxi používají u nemocných s kostním postižením jako prevence skeletálních komplikací (SRE – skeletal-related events). Mezi tyto komplikace patří patologická fraktura, míšní komprese, nutnost operace kosti nebo radioterapie skeletu. Tyto stavy nejen způsobují bolest, ale celkově zhoršují kvalitu života nemocných.

U pacientů s CRPC s metastatickým postižením skeletu vede podávání kyseliny zoledronové nebo denosumabu k prevenci SRE, přičemž denosumab ve studiích prokázal superiorní výsledky

v prevenci SRE oproti kyselině zoledronové (14). Kyselina zoledronová se podává v intravenózní infuzi 1 × za 3–4 týdny, kdy je potřeba sledovat renální funkce a při poklesu clearance kreatininu dávku dle potřeby redukovat nebo léčbu přerušit. Kyselina zoledronová se nedoporučuje podávat nemocným s renální insuficiencí s clearancí kreatininu pod 30 ml/min. Denosumab se aplikuje subkutánně 1 × za 4 týdny. Vzhledem k tomu, že se nevylučuje ledvinami, ale retikuloendoteliálním systémem, není při jeho podání nutný monitoring renálních funkcí. U pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba dávku přípravku upravovat. Při léčbě je potřeba suplementovat vitamin D a kalcium. Riziko osteonekrózy čelistí je u obou preparátů srovnatelné, přičemž riziko se zvyšuje při extrakci zubů či jiné invazivní proceduře nebo při špatné hygieně dutiny ústní. Terapii oběma preparáty je nutno na dobu zákroku přerušit. Při výběru preparátu bychom měli brát v úvahu jeho účinnost, bezpečnostní profil a compliance ze strany pacienta. Optimální délka léčby není definována.

Radionuklidy

V nedávné době byly publikovány výsledky studie III. fáze (ALSYMPCA) s preparátem s názvem Radium-223 (223Ra, Alpharadin). Jedná se o α -zářič, jehož výhodou je vyzařování vysokého kvanta energie na krátkou vzdálenost na rozdíl od β -zářičů. Do studie byli zařazeni symptomatictí pacienti s kostními metastázami předléčení docetaxelem i pacienti, u kterých nemohl být docetaxel podáván. Alpharadin ve srovnání s placebem statisticky významně prodloužil OS (medián 14,9 vs. 11,3 měsíce) a oddálil výskyt SRE (medián 15,6 měsíce vs 9,8 měsíce) (15).

Závěr

Karcinom prostaty je v České republice nejčastějším maligním nádorem mužů. Na rozdíl od jiných zhoubných solidních nádorů slaví léčba onemocnění i v pokročilém stadiu řadu cenných úspěchů. Máme k dispozici několik nových účinných léků, jako je abirateron, enzalutamid, cabazitaxel či alpharadin. K léčbě bychom měli přistupovat racionálně a individuálně. Čím více léčebných možností se nabízí, tím komplikovanější se situace může zdát. Ke každému terapeutickému zásahu bychom měli přistupovat s rozvahou a důkladně posoudit optimální postup u konkrétního pacienta s ohledem na rozsah postižení, jeho celkový stav a komorbiditu. Naší snahou a cílem léčby nadále zůstává oddálení biochemické recidivy po primární terapii, prodloužení doby do vzniku hormonální rezistence, zvýšení účinnosti chemoterapie či objevení dal-

ších terapeutických postupů a to vše za účelem prodloužení života a zvýšení jeho kvality u nemocných s pokročilým karcinomem prostaty.

Literatura

1. Tewari A, Raman JD, Chang P, et al. Long-term survival probability in men with clinically localized prostate cancer treated either conservatively or with definitive treatment (radiotherapy or radical prostatectomy). *Urology* 2006; 68(6): 1268–1274.
2. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008; 26 (7): 1148–1159.
3. NCCN Guidelines Version 2. 2013.
4. Sher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1187–1197.
5. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368: 138–148.
6. Fizazi K, Scher H, 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: 983–992.
7. 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: 1502–1512.
8. Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, De Wit R, Tannock I, Eisenberger M. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2010; 16: 203–211.
9. Loriot Y, Massard C, Gross-Goupil M, Di Palma M, Escudier B, Bossi A, et al. The interval from the last cycle of docetaxel-based chemotherapy to progression is associated with the efficacy of subsequent docetaxel in patients with prostate cancer. *Eur J Cancer.* 2010; 46: 1770–1772.
10. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147–1154.
11. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(5): 411–422.
12. Bartůňková J, Špišák R, Podrazil M. Imunoterapie karcinomu prostaty. *Urol. praxi*, 2013; 14(1): 15–18.
13. Fučíková J, et al. Human tumor cells killed by anthracyclines induce a tumor-specific immune response. *Cancer Res.* 2011; 71(14): 4821–4833.
14. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011; 377: 813–822.
15. Sartor OA, Heinrich D, Helle SI, et al. Radium-223 chloride impact on the skeletal-related events in patients with castration resistant prostate cancer (CRPC) with bone metastases. A phase III randomised trial (ALSYMPCA). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2012; 30(Suppl 5): Abstract 9.

Článek přijat redakcí: 9. 6. 2013

Článek přijat k publikaci: 5. 7. 2013

Autorka prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno farmaceutickou firmou.

MUDr. Hana Študentová

Onkologická klinika,
Fakultní nemocnice Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
hanastudentova@email.cz

