

Léčba metastatického kastračně refrakterního karcinomu prostaty (mCRPC) – abirateron acetát jako první volba

MUDr. Michaela Matoušková, doc. MUDr. Miroslav Hanuš, CSc., Vlasta Králová

Urocentrum Praha

Terapeutické možnosti v péči o nemocné se zhoubnými nádory prostaty se v posledních letech významně rozšiřují. Pro lokalizované onemocnění je vhodná lokální léčba, chirurgická nebo radiační, nebo přísné sledování. Pokročilá onemocnění již nelze vyléčit, ale v kombinaci s lokální léčbou, především radiační, lze pokročilé nádory terapeuticky ovlivnit přidáním hormonální léčby. Pro generalizované onemocnění je systémová hormonální terapie léčbou volby. Odpověď na hormonální léčbu je možné očekávat u více než 80 % nemocných s generalizací onemocnění. Trvání odpovědi bývá různě dlouhé. Onemocnění postupně progreduje, i přes kastrací hladiny testosteronu, a karcinom se stává kastračně refrakterním (CRPC). Odlišné růstové charakteristiky nádorových buněk u CRPC umožňují cytotoxickou léčbu. Aplikace docetaxelu ve třítydenním režimu vede k prodloužení přežití, ale trvání odpovědi je omezené. V posledních letech přicházejí nové přípravky, jak látky ovlivňující kostní metabolismus, tak nové cytotoxické a hormonální přípravky nové generace. Postupně se tato léčiva zařazují do algoritmů léčby nemocných s metastatickým CRPC. Jejich použití limitují opatření regulační agentury na podkladě výstupů registračních studií. Zpočátku byly všechny nové přípravky vázány na předchozí chemoterapii s docetaxelem a řadily se do II. linie léčby. Dnes je možné hormonální přípravky II. generace aplikovat také u chemonaivních pacientů. Náhled na léčbu mCRPC směřuje k maximálně individualizované péči o konkrétního pacienta.

Klíčová slova: abirateron acetát, karcinom prostaty, mCRPC.

Treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): abiraterone acetate as the first choice

Treatment options in the care of patients with malignant prostate tumours have expanded significantly in the recent years. Local therapy, whether surgical or radiation, and watchful waiting are suitable options for localized disease. Advanced diseases can no longer be cured, but in combination with local therapy, particularly radiation therapy, advanced tumours can be affected therapeutically by adding hormonal therapy. For generalized disease, systemic hormonal therapy is the treatment of choice. A response to hormonal therapy can be expected in more than 80% of patients with generalized disease. The duration of the response varies. The disease progresses gradually and, despite castration testosterone levels, becomes castration-resistant prostate cancer (CRPC). Different growth characteristics of tumour cells in CRPC allow cytotoxic treatment. Administration of docetaxel in a 3-week regimen results in prolonged survival, but the duration of the response is limited. In recent years, we have witnessed the advent of novel agents, both those affecting bone metabolism as well as new-generation cytotoxic and hormonal ones. Gradually, these drugs are included in the treatment algorithms for patients with metastatic CRPC. Their use is limited by the regulatory agency measures based on the outcomes of registration studies. Initially, all the novel agents were used following previous chemotherapy with docetaxel and were considered second-line treatment. Today, it is possible to administer second-generation hormonal agents in chemonaive patients as well. The treatment of mCRPC is headed toward highly individualized care of the particular patient.

Key words: abiraterone acetate, prostate cancer, mCRPC.

Urol. praxi, 2015; 16(4): 162–164

Kazuistika

Karcinom prostaty je onemocnění, které obvykle jenom zvolna prochází přes jeho jednotlivá stadia. Velká část pacientů dlouhodobě reaguje na nastavenou léčbu. Přežití je možné hodnotit až po deseti a více letech od záchytu onemocnění. Kazuistika je ukázkou dlouhodobé péče o nemocného se zhoubným nádorem prostaty.

V roce 2002 jsme vyšetřili dvašedesátiletého ženatého přírodovědce. Kromě hypertenze neměl v anamnéze žádné závažnější onemocnění a trvale užíval pouze β -blokátor betaxolol a statin. Při PSA 5,67 ug/l podstoupil biopsii prostaty s nálezem mikroacínózního karcinomu

prostaty GS6 (3+3). Iničiální hladina testosteronu byla 17,8 nmol/l, scintigrafie skeletu neprokázala kostní patologii, nitrobřišní orgány na ultrasonografii nevykazovaly odchylky a snímek plic byl bez ložiskových změn. Po biopsii a stagingu jsme onemocnění klasifikovali jako cT2b Nx M0 GS6 (3+3). S pacientem jsme probrali možnosti dalšího postupu a on sám preferoval radikální prostatektomii. V 10/2002 podstoupil operační výkon a definitivní histologie z preparátu byla pT2c Nx R0 M0 GS7 (4+3). Po operaci klesla hodnota PSA na nadir 0,06 ug/l. Následoval však postupný vzestup PSA až na 1,01 ug/l. Navrženou radioterapii nebo hormonální léčbu odmítl.

Koncem roku 2003 svůj postoj k léčbě přehodnotil, byl zařazen do klinické studie. V kombinaci s šestiměsíční aplikací leuprorelu dostal 10 cyklů docetaxelu 75 mg/m² s prednisonem ve třítydenním režimu. Neurotoxicita byla přijatelná a nevedla k omezení kvality života. Alopecie je při léčbě docetaxelem pravidlem a ani náš pacient jí nebyl ušetřen.

Na další biochemickou recidivu po dvou letech jsme reagovali znovu LHRH analogy, nyní goserelinem rovněž v půlročním podání. Dobrá odpověď s poklesem sPSA (ultrasenzitivního PSA) na 0,011 ug/l opět umožnila intermitentní androgenní supresi.

Při další biochemické recidivě v roce 2008 již nebyl pokles sPSA dostatečný a tak jsme LHRH analoga aplikovali kontinuálně. Odpověď přetrvávala až do roku 2011, kdy jsme při sPSA 7,234 ug/l doplnili léčebný režim na maximální androgenní blokádu přidáním antiandrogenu bicalutamidu 50 mg p.d. Hladina sPSA krátkodobě poklesla, ale posléze znovu stoupla až na 12,35 ug/l. Kostní markery byly v normě, tedy jak ALP, tak i 1CTP. Restaging ukázal na CT zvětšené parailické a paraaortální uzliny (do 20 mm), nespecifické změny na játrech a cholecystolitíazu. Tomografie plic byla bez ložiskových změn, scintigrafie skeletu odhalila degenerativní změny na páteři, ale bez metastatického postižení. Zvolili jsme tedy III. linii hormonální léčby, vysadili jsme antiandrogen a pokračovali v monoterapii goserelinem. Vysazení antiandrogenu nicméně nevedlo k významnému poklesu PSA.

Po šesti měsících od vysazení bicalutamidu znovu narůstala hladina PSA až na 29,3 ug/l. Hladina testosteronu byla 0,67 nmol/l, 1CTP 5,64 ug/l a ostatní laboratoř byla bez pozoruhodností. Nádor jsme hodnotili jako kastročně refrakterní s krátkým PSADT (doubling time). Na kontrolní scintigrafii skeletu se objevila tři ložiska – stydká kost vpravo, proximální konec femuru vpravo a tělo L3. Zahájili jsme tedy aplikaci zoledronové kyseliny v dávce 4 mg v krátkodobé infuzi á 4 týdny. Po dalších třech měsících stoupla hladina PSA na 96,4 ug/l. Navrhovali jsme podání docetaxelu, ale pacient cytotoxickou léčbu odmítl. Vzhledem k dobrému klinickému stavu jsme, u nyní 73letého nemocného, indikovali podávání abirateronu 1 g denně spolu s prednisonem. V době zahájení léčby nebyla schválena její úhrada z veřejného zdravotního pojištění u chemonaivních nemocných. Pacient si hradil léčbu z vlastních prostředků a v současnosti ji hradí zdravotní pojišťovna v Německu, kam se nemocný v roce 2014 přestěhoval.

Pacient je při nastavené léčbě bez významných symptomů onemocnění. Stěžuje si na bolesti v zádech a nohou, mírně v kolenních kloubech, s dobrou odpovědí na nesteroidní anti-revmatika (NSA). Trvají návaly horka, snad s vyšší frekvencí proti samotné aplikaci LHRH analog. Laboratorně nejsou zásadní odchylky, včetně jaterních transamináz. Otoky nebo hypokalémii jsme nezastihli. Dekompence hypertenze si vyžádala rozšíření medikace na čtyřkombinaci, která krevní tlak opět stabilizovala.

Na CT retroperitonea není další progresse uzlinového nálezu a scintigrafie skeletu nevykazuje další ložiska. Sledování nemocného podle hladin PSA není zcela optimální (1), nicméně hladina PSA na počátku léčby poklesla na 35,3 ug/l s je-

nom pozvolným vzestupem v dalším průběhu onemocnění. Poslední hodnota po 30 měsících léčby je 62 ug/l a zatím tedy nedosahuje ani počáteční úrovně. Dobrá odpověď na léčbu tedy trvá 32 měsíců.

Diskuze

Jak abirateron, tak i enzalutamid, byly na podkladě registračních studií schváleny pro II. linii léčby mCRPC po selhání docetaxelu. Oba přípravky mají nyní dostupná data i pro nepředléčené chemonaivní nemocné.

V roce 2013 byly zveřejněny výsledky studie COU-AA-302 s podáním abirateronu s prednisonem u chemonaivních nemocných v dobrém biologickém stavu (ECOG 0-1) (2, 3, 4). Finální analýza byla publikována v letošním roce (5). Primárním cílem bylo celkové přežití (OS) a doba do radiologické progresse (rPFS). Medián sledování byl 49,2 měsíce. Medián OS byl při podání abirateronu 34,7 měsíce, při podání prednisonu 30,3 měsíce. Doba do rPFS při podání abirateronu s prednisonem dosáhla 16,5 měsíce, při podání prednisonu pouze 8,2 měsíce (HR 0,52, 95 % CI, 0,45 – 0,61) (2). Doba do zahájení chemoterapie byla u abirateronu 25,2 měsíce, u monoterapie prednisonu 16,8 měsíce. U chemonaivních pacientů abirateron redukuje riziko úmrtí o 21 %, riziko progresse o 48 % a navíc umožňuje oddálit aplikaci opíatů a chemoterapie (4, 5). Výsledky studie byly podkladem ke schválení abirateronu k léčbě minimálně symptomatických nemocných s CRPC, v ČR zatím není rozhodnuto o úhradě v této indikaci (6).

Zajímavou otázkou je pohled na postavení chemoterapie docetaxelem jako součásti hormonální léčby u hormonálně senzitivního tumoru. Náš pacient byl docetaxelem léčen v rámci studie MSKCC, jejíž extenze je nyní schválena pod číslem XRP6976J/3503. Její závěry nebyly dosud zveřejněny a stále probíhá sběr dat. Na ASCO 2014 byla prezentována data E3805 CHAARTED (7), a tím se otevřela diskuze o případném zařazení cytotoxických režimů do léčby vysoce rizikových a velkoobjemových karcinomů prostaty a jejich možném vlivu na léčbu ve stadiu mCRPC a to i při vědomí, že se zatím jedná o zcela ojedinělá, byť dobře dokumentovaná data. Na podkladě výstupů studie CHAARTED byl doporučením NCCN zařazený kombinovaný režim cytotoxické a hormonální léčby mezi doporučené postupy (6, 8), naopak evropská doporučení jsou opatrnější (9) a pro kombinované režimy nejsou zatím specifikovaná doporučení (Gr. A, level 1b). Podání docetaxelu v této indikaci (mimo klinické studie) je „off label“.

Na sympoziu onkologické sekce ČUS 5. dubna 2014 na téma „Karcinom prostaty – nové pohledy na diagnostiku a léčbu v roce 2014“ v rámci kazuistik prezentovaných multidisciplinárnímu týmu byl předložen podobný scénář onemocnění, tedy nemocného s HR CaP (vysoce rizikový karcinom prostaty), který při biochemické recidivě po radikální prostatektomii podstoupil chemohormonoterapii. V rámci týmu pak byla diskutována otázka, zda při léčbě CRPC je třeba tuto léčbu zvažovat jako linii chemoterapie. Multidisciplinární tým (prof. MUDr. Bohuslav Melichar, MUDr. Jana Katolická a MUDr. Tomáš Svoboda) se shodl, že v případě CRPC nejde o pacienta předléčeného chemoterapií, protože onemocnění je zcela odlišné (10). Předléčenost může zvýšit riziko kumulativní toxicity docetaxelu – neuropatii. V rozhodování o léčbě CRPC není třeba tuto léčbu považovat za linii léčby a neovlivní tedy podání nových přípravků v léčbě CRPC. To je ve shodě se studií ALLIACE (NCT01949337), která srovnává enzalutamid a abirateron u chemonaivních nemocných a připouští podání docetaxelu v rámci adjuvantní léčby hormonálně senzitivního onemocnění prostaty.

U nemocných s mCRPC je až ve 30 % zastížena primární hormonální rezistence. Rychlá progresse na první linii hormonální terapie (<12 měsíců) je spojena s horší prognózou a odpovědí na hormonální léčbu přípravky II. generace. Navíc může být využita k identifikaci pacientů se zvýšeným rizikem primární rezistence na tyto přípravky (11, 12). Detekce splice varianty 7 androgenního receptoru (AR-V7) není spojena u nemocných s CRPC s rezistencí vůči chemoterapii. Studie dokázala, že pacienti s detekovanými AR-V7 pozitivními cirkulujícími nádorovými buňkami byli primárně rezistentní k první linii hormonální léčby enzalutamidem a abirateronem. PSA odpověď byla v 41 % u nemocných léčených taxany ve srovnání s 0 % u léčených enzalutamidem nebo abirateronem ($p < 0,001$) (14).

Závěr

Časně diagnostikované zhoubné nádory prostaty jsou typické svým dlouhým přežitím. Přes náležitou lokální léčbu dochází asi u 30 % nemocných k progresi onemocnění a přibližně 3 % z nich na karcinom prostaty zemřou. Předkládáme kazuistiku pacienta s dlouhou anamnézou zhoubného onemocnění prostaty a popisujeme vývoj jeho onemocnění od lokalizovaných forem až po metastaticky kastročně refrakterní karcinom prostaty. V současné době je standardem při zahájení léčby nemocných

s mCRPC podání cytotoxického režimu docetaxelu s prednisonem. Léčebné možnosti se postupně rozšiřují a před tento režim je možné předřadit podání hormonálních přípravků II. generace (ABI, ENZA). Podle léčebné odpovědi u našeho pacienta se domníváme, že obdobně jako u léčby HSPC (hormonálně senzitivního karcinomu prostaty) i u mCRPC je možné u části nemocných předpokládat její dlouhé trvání.

Literatura

1. Fitzpatrick JM, Bellmunt J, Fizazi K, et al. Optimal management of metastatic castration-resistant prostate cancer: highlights from a European Expert Consensus Panel. *Eur J Cancer* 2014 Jun; 50(9): 1617–1627.
2. Ryan CJ, Smith MR, De Bono JS, et al. Interim analysis results of COU-AA-302, a randomized, phase 3 study of abiraterone acetate (AA) in chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *N Engl J Med* 2013; 368(2): 138–148.
3. Rathkopf DE, Smith MR, De Bono JS, et al. Updated interim analysis (IA) of COU-AA-302, a randomized phase III study of abiraterone acetate (AA) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) without prior chemotherapy. *J – Clin Oncol* 31, 2013 (suppl 6; abstr 5).
4. Saad F, Shore ND, van Poppel, et al. Abiraterone Acetate in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Without Prior Chemotherapy – Interim Analysis of the COU-AA-302 Phase 3 Trial. *AUA* 2013; Abstract 713.
5. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2015, 16(2): 152–160.
6. Vyzula R, a kol. *Modrá kniha České onkologické společnosti*. Brno: MOU, 21. aktualizované vydání. <http://www.linkos.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha/19-zhoubny-novotvar-prostaty-c61/> (dne 15. 9. 2015).
7. Sweeney C, Chen Y-H, Carducci MA, et al. Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2014; 32(5s): (suppl; abstr LBA2).
8. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology version 1.2015.
9. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
10. Mottet N., Bellmunt J, Briers E, et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2015 <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
11. Hanuš M, Matoušková M. Zpráva ze semináře Karcinom prostaty – nové pohledy na diagnostiku a léčbu v roce 2014. *Urol. praxi* 2014; 15(4): 193–198.

12. Lloriet Y, Massard C, Albiges L, et al. Personalizing treatment in patients with castrate-resistant prostate cancer: A study of predictive factors for secondary endocrine therapies activity. *J Clin Oncol* 30, 2012(suppl 5; abstr 213).

13. Angelergues A, Mercier F, Flechon A, et al. Retrospective registry evaluating the PSA flare phenomenon with cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2013; 31(Suppl 6): abstrakt 122.

14. Antonarakis ES, Lu C, Luber B, et al. Androgen Receptor Splice Variant 7 and Efficacy of Taxane Chemotherapy in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer *JAMA Oncol*. Published online June 04, 2015.

Článek přijat redakcí: 12. 5. 2015
Článek přijat k publikaci: 2. 9. 2015

MUDr. Michaela Matoušková
Urocentrum Praha
Karlovo nám. 3, 120 00 Praha 2
matouskova@urocentrum.cz

