

Hormonálně senzitivní karcinom prostaty

Hormone sensitive prostate cancer

Nikol Rušarová^{1,2}, Marie Bartoušková¹, Hana Študentová¹

¹Onkologická klinika, Fakultní nemocnice v Olomouci

²Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci

Došlo: 24. 2. 2019

Přijato: 19. 5. 2019

Kontaktní adresa:

MUDr. Nikol Rušarová
Onkologická klinika,
Fakultní nemocnice v Olomouci
I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc
e-mail: nikol.rusarova@fnol.cz

Střet zájmů: Žádný.

Prohlášení o podpoře: Tato práce vznikla za podpory grantového projektu Univerzity Palackého v Olomouci č. IGA_LF_2018_010.

SOUHRN

Rušarová N, Bartoušková M, Študentová H. Hormonálně senzitivní karcinom prostaty.

Karcinom prostaty patří celosvětově mezi druhé nejčastější onemocnění postihující muže a jeho incidence stoupá s věkem. Přestože je u většiny pacientů onemocnění diagnostikováno a léčeno v časných stádiích, přibližně 10 % pacientů stále přichází již v metastatickém stadiu nemoci a část pacientů po lokoregionální terapii dospěje k relapsu. Současný výzkum vedl k rozvoji více léčebných modalit pro muže s pokročilým hormonálně senzitivním onemocněním, zahrnující kombinaci docetaxelu nebo abirateronu s androgen deprivací terapie.

KLÍČOVÁ SLOVA

Karcinom prostaty, androgen-deprivační terapie, docetaxel, abirateron.

SUMMARY

Rušarová N, Bartoušková M, Študentová H. Hormone sensitive prostate cancer.

Prostate cancer is the second most common cancer in men worldwide and its incidence rises with age. Although most cases of prostate cancer are diagnosed and treated in early stage of disease, almost 10 % of patients have evidence of metastatic prostate cancer at presentation, and others develop disseminated disease after their definitive treatment. Contemporary research has led to the development of multiple active treatment modalities for men with advanced disease including combination of docetaxel or abiraterone with androgen deprivation therapy.

KEY WORDS

Prostate cancer, androgen deprivation therapy, docetaxel, abiraterone.

.....

ÚVOD

Karcinom prostaty patří mezi druhé nejčastější nádorové onemocnění postihující muže. V roce

2016 byla incidence karcinomu prostaty v České republice 141/100 000 mužů a mortalita v témže roce 30/100 000 mužů (1). V posledních několika letech lze pozorovat trend poklesu mortality a zvyšování incidence. Díky dostupnosti stanovení hladin PSA, možnostem léčby a průběhu se může karcinom prostaty řadit mezi chronická onemocnění. Klíčovým momentem v léčbě byl v roce 1941 objev Charlese Hugginse a Clarence Hodgese, kteří zjistili klíčovou souvislost mezi androgeny, bilaterální orchiektomií a později estrogenovou kastrací v léčbě karcinomu prostaty a v roce 1966 byl Charles Huggins za tento objev oceněn Nobelovou cenou (2, 3). Délka léčebné odpovědi na ADT je velmi variabilní a přibližně u 10–20 % pacientů během pěti let sledování dojde k progresi onemocnění do kastračně rezistentní fáze (4). V poslední době se v léčbě karcinomu prostaty změnilo mnohé. Může se zdát, že větší rozvoj se odehrál v léčbě CRPC, neboť nyní je k dispozici hned několik nových molekul, které rozšířily armamentárium léčebného ovlivnění této fáze onemocnění. Avšak pro hormonálně senzitivní onemocnění do nedávné doby byla jedinou možností androgen-deprivační terapie.

HORMONÁLNÍ LÉČBA

Karcinom prostaty patří mezi onemocnění, na jehož růstu se podílejí hormony a je tudíž ovlivnitelné hormonálními manipulacemi. Základním hormonem ovlivňujícím růst nádorových buněk prostaty je testosteron, který v téměř 90 % produkují Leydigovy buňky varlete. Minoritním podílem je testosteron produkován v kůře nadledvin (asi 5 %) a dále vzniká v periferní tukové tkáni konverzí z estradiolu. Vlastním účinným androgenem je dihydrotestosteron (DHT) vznikající z testosteronu působením enzymu 5 α -reduktázy (5). V mnoha případech je jediným projevem metastatického rozsevu nemoci vzestup PSA. Ve většině případů platí, že karcinom prostaty, který dosud nebyl systémově léčený, je závislý na přítomnosti androgenů. Nedílnou součástí přístupu k systémové léčbě karcinomu prostaty je tedy snižování hladin testosteronu pomocí ADT či orchiektomií (OE). Stanovení hladin PSA v séru je nejjednodušší metoda monitorace od-

povědi na systémovou léčbu. Zahájení hormonální terapie je u pacientů individuální a řídí se přítomností symptomů, hodnotou PSA, stagingem a gradingem onemocnění. U pacientů se symptomatickým onemocněním by měla být ADT zahájena spíše dříve nežli později, naopak u pacientů s asymptomatickým onemocněním lze s léčbou vyčkat, neboť léčba by mohla negativně ovlivnit kvalitu života.

KOMBINOVANÁ TERAPIE V LÉČBĚ MHSPC

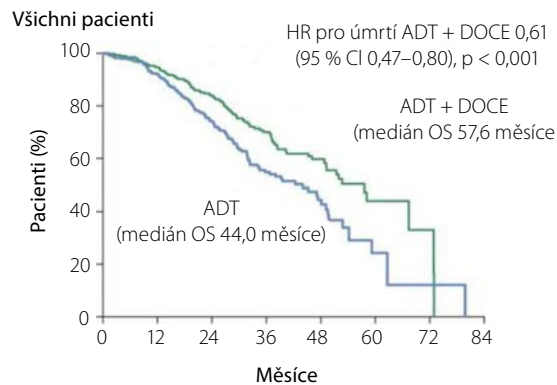
Přestože většina pacientů zpočátku velmi dobře reaguje na ADT, doba trvání léčby je omezená a u všech pacientů dojde k progresi onemocnění do kastračně rezistentní fáze. V poslední době prokázalo mnoho látek účinnost v léčbě CRPC, a proto se začaly tyto látky používat v léčbě mHSPC s potenciálním cílem zpomalit progresi onemocnění a zlepšit kvalitu života. Rezistence na ADT je do jisté míry zapříčiněna reaktivací androgenního receptoru v perzistující adrenální produkci androgenů, zvýšením intratumorální produkce testosteronu a modifikací biologické charakteristiky androgenních receptorů.

Tab. 1. Přehled nežádoucích účinků při léčbě ADT + docetaxel, studie CHAARTED

Tab. 1. Summary of side effects of treatment with ADT + docetaxel

Událost	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	Počet pacientů		
Alergická reakce	7 (1,8)	1 (0,3)	0
Únava	16 (4,1)	0	0
Průjem	4 (1,0)	0	0
Stomatitida	2 (0,5)	0	0
Motorická neuropatie	2 (0,5)	0	0
Náhlé úmrtí	0	0	1 (0,3)
Anémie	4 (1,0)	1 (0,3)	0
Trombocytopenie	0	1 (0,3)	0
Neutropenie	12 (3,1)	35 (9)	0
Febrilní neutropenie	15 (3,8)	9 (2,3)	0
Infekce související s neutropenií	5 (1,3)	4 (1,0)	0
Jakákoli událost	65 (16,7)	49 (12,6)	1 (0,3)

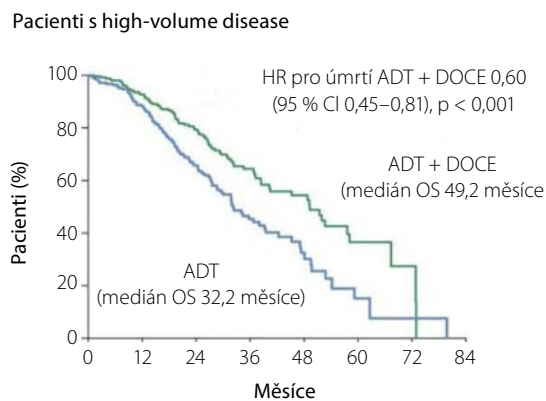
Zdroj: upraveno podle Sweeney CJ, et al. N Engl J Med 2015.



Zdroj: Upraveno dle Sweney CJ, et al. N Engl J Med 2015.

Graf 1. Kaplan-Meierova křivka celkového přežití u všech pacientů (CHAARTED)

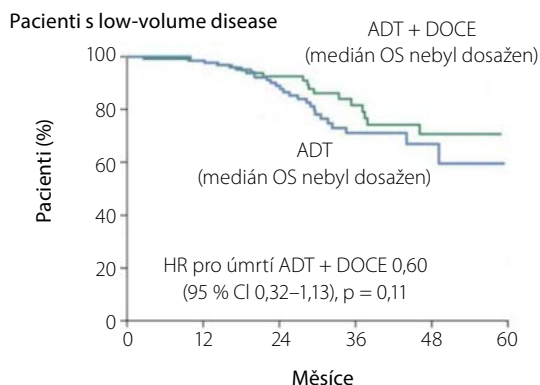
Graf 1. Kaplan-Meier estimate of overall survival – all patient (CHAARTED trial)



Zdroj: Upraveno dle Sweney CJ, et al. N Engl J Med 2015.

Graf 2. Kaplan-Meierova křivka celkového přežití u pacientů s high-volume disease CHAARTED

Graf 2. Kaplan-Meier estimate of overall survival – patients with high-volume disease (CHAARTED trial)



Zdroj: Upraveno dle Sweney CJ, et al. N Engl J Med 2015.

Graf 3. Kaplan-Meierova křivka přežití u pacientů s low-volume disease, CHAARTED

Graf 3. Kaplan-Meier estimate of overall survival – patients with low-volume disease (CHAARTED trial)

Kombinace ADT s docetaxelem

Kombinace ADT s docetaxelem může poskytnout významné výhody u vybraných pacientů s metastatickým karcinomem prostaty. Docetaxel je standardně podáván v dávce 75 mg/m² a tři týdny v léčbě metastatického kastračně rezistentního karcinomu prostaty (CRPC) již od roku 2004 (6, 7). První studií zkoumající přínos přidání docetaxelu k ADT byla studie GETUG-AFU 15, ve které bylo zařazeno necelých 400 pacientů s de novo diagnostikovaným CP nebo s CP po primární léčbě. Po mediánu sledování 50 měsíců byl OS prodloužen v rameni s kombinovanou terapií, nicméně nebylo dosaženo statistické významnosti (medián 58,9 měsíce vs. 54,2 měsíce, HR 1,01, 95 % CI 0,75–1,36, p = 0,955), lze tedy předpokládat, že soubor těchto pacientů byl poměrně malý (8).

Přínos kombinované terapie (ADT + docetaxel) byl poprvé prokázán u pacientů s vysokým podílem nemoci (high-volume disease), jak bylo definováno ve studii CHAARTED (přítomnost viscerálních metastáz a/nebo čtyř kostních metastáz, přičemž alespoň jedna z nich je umístěna mimo axiální skelet). Výsledky studie CHAARTED vzbudily velký rozruch. Toto tvrzení potvrdila později studie STAMPEDE. Ve studii CHAARTED bylo zařazeno 790 mužů s primárně diagnostikovaným CP, medián věku byl 64 let v kombinované skupině a 63 let v rameni s ADT, 65 % pacientů mělo high-volume disease. Pacienti byli léčeni kombinovanou terapií (ADT + docetaxel v dávce 75 mg/m² a tři týdny, šest cyklů, bez prednisonu) nebo samotnou ADT. Po mediánu sledování 28,9 měsíců se prokázalo, že kombinovaná terapie dosahuje o 13,6 měsíce delšího OS ve srovnání s ADT samotnou (57,6 měsíce vs. 44,0 měsíce, HR 0,61, 95 % CI 0,47–0,80, p < 0,001, graf 1). Průměrná doba do vývoje kastračně rezistentní formy onemocnění byla delší o 8,5 měsíce při kombinované terapii (20,2 měsíce vs. 11,7 měsíce, HR 0,61, 95 % CI 0,51–0,72, p < 0,001) a doba do klinické progresce byla prodloužena o 13,2 měsíce (HR 0,61, 95 % CI 0,50–0,75, p < 0,001). Z nežádoucích účinků se častěji při léčbě ADT a docetaxelem vyskytla febrilní neutropenie (6,1 % pacientů, tab. 1). Ohromný benefit z kombinované léčby docetaxelu s ADT

ve smyslu významného prodloužení OS vedl k přepsání guidelines. Je doporučováno začínat s chemoterapií nejdříve po čtyřech měsících od zahájení ADT. Pacienti začínající s chemoterapií dříve než jeden měsíc od zahájení ADT měli častější výskyt nežádoucích účinků (9).

Při následné analýze po 54 měsících bylo potvrzeno významné prodloužení OS u všech pacientů (medián 58 měsíců vs. 47 měsíců, HR 0,72, 95 % CI 0,59–0,89). Dále u 513 pacientů s high-volume disease byl prodloužen OS o celých 17 měsíců (49,2 měsíců vs. 32,2 měsíců, HR 0,60, 95 % CI 0,45–0,81, graf 2), na rozdíl u pacientů s low-volume disease, kde tento signifikantně významný rozdíl v OS prokázán nebyl (graf 3) (10).

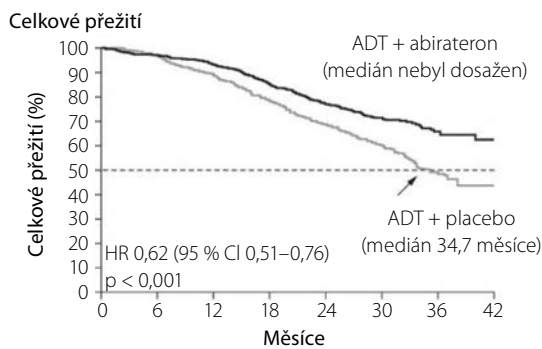
Výsledky studie CHAARTED byly potvrzeny až studií STAMPEDE. Studie STAMPEDE je čtyřramenná studie porovnávající u 2 962 pacientů standardní léčbu HSPC s přidáním docetaxelu a kyseliny zoledronové. Zařazování byli pacienti, kteří měli nově diagnostikovaný CP, metastatický či lokálně pokročilý, vysoce rizikový (T3–T4, Gleason skóre 9–10, PSA $\geq$ 40 ng/ml), nebo CP dříve léčený radikální prostatektomií či radioterapií. V rameni A pacienti dostávali ADT (1 184 pacientů), v rameni B byla ADT kombinovaná s kyselinou zoledronovou (4 mg á tři týdny šest cyklů, poté á čtyři týdny po dobu dvou let, 593 pacientů), ve třetím rameni C byla pacientům podávána ADT s přidáním šesti cyklů docetaxelu ve standardní dávce (75 mg/m² á tři týdny šest cyklů, 592 pacientů) a v posledním čtvrtém rameni D byla podávána ADT s kyselinou zoledronovou a docetaxelem (593 pacientů). Po mediánu sledování 43 měsíců se opět prokázalo statisticky významné prodloužení mediánu OS (medián OS 81 měsíce pro rameno C vs. 71 měsíce pro rameno A, HR 0,78, 95 % CI 0,66–0,93, $p = 0,006$) a nebylo prokázáno zlepšení OS při přidání kyseliny zoledronové (medián OS 76 měsíce pro rameno D, HR 0,82, 95 % CI 0,69–0,97, $p = 0,022$). Významnější byl podíl toxicity u kombinované terapie (ADT + docetaxel 52 % vs. 32 % pro ADT samotné) (11). Docetaxel je poměrně výrazné toxické cytostatikum a vzhledem k populaci léčených pacientů (většinou starší muži s nezanedbatelnými komorbiditami) se může zdát docetaxel poněkud toxičtější variantou

při výběru kombinované terapie. Největší prospěch z léčby docetaxelem měli pacienti s high-volume disease.

Kombinace ADT s abirateronem

Bylo prokázáno, že abirateron v kombinaci s prednisonem významně prodlužuje přežití u pacientů s metastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty, kteří nebyli léčeni chemoterapií a u pacientů předléčených docetaxelem (12, 13). Standardní androgen-deprivační terapie byla také kombinována s abirateronem u mHSPC. Abirateron ireverzibilně inhibuje CYP 17, čímž dochází k blokování tvorby testosteronu jak v nadledvinách, tak ve varlatech a také v tumoru. Při blokování CYP 17 dochází rapidně k poklesu kortizolu s následným zvýšením ACTH, což může vést k projevům hypertenze a hypokalemie jako dvou nejčastějších nežádoucích účinků abirateronu. Z těchto důvodů se abirateron užívá v kombinaci s prednisonem, který zpětnou vazbou blokuje pokles kortizolu a ke zvýšení ACTH tedy nedochází. Přelomovým pro tuto kombinaci v indikaci mHSPC byl rok 2017, kdy byly na celosvětovém kongresu ASCO (American Society of Clinical Oncology) prezentovány a současně v prestižních časopisech publikovány výsledky studií LATITUDE a STAMPEDE, které prokázaly významný vliv na celkové přežití při přidání abirateronu k ADT.

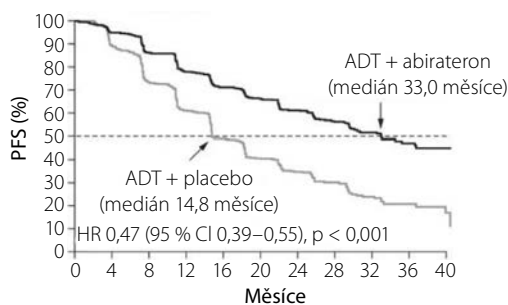
V randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované studii fáze III LATITUDE bylo 1 199 pacientů s nově diagnostikovaným HSPC náhodně přiděleno k podávání ADT + placeba či ADT + abirateronu (1 000 mg/den + prednison 5 mg/den). Pacienti zařazení do této studie měli vysoce rizikové onemocnění s přítomností nejméně dvou ze tří parametrů – Gleason skóre 8 nebo vyšší, alespoň tři kostní léze a měřitelné viscerální metastázy. Po mediánu sledování 30,4 měsíce (při plánované průběžné analýze, po 406 úmrtích) bylo prokázáno signifikantně významné prodloužení OS ve prospěch kombinované terapie. Medián OS nebyl v kombinované skupině dosažen, při terapii ADT byl medián OS 34,7 měsíce (HR 0,62, 95 % CI 0,51–0,76, $p < 0,001$, graf 4). Mimo



Zdroj: Upraveno podle Fizazi, et al. N Engl J Med 2017.

Graf 4. Kaplan-Meierova křivka celkového přežití, (LATITUDE)

Graf 4. Kaplan-Meier estimate of overall survival (LATITUDE trial)



Zdroj: Upraveno podle Fizazi, et al, N Engl J Med 2017.

Graf 5. Kaplan-Meierova křivka doby progrese (LATITUDE)

Graf 5. Kaplan-Meier estimate of progression-free survival (LATITUDE trial)

prodloužení OS bylo také prokázáno zlepšení v přežití bez progrese (Progression-Free Survival – PFS) při přidání abirateronu k ADT, tedy o 53 % nižší relativní riziko radiografické progrese nebo úmrtí (medián 33,0 měsíce vs. 14,8 měsíce, HR 0,47, 95 % CI 0,39–0,55, p < 0,001, graf 5). Přidání abirateronu k ADT vede také ke snížení relativního rizika úmrtí o 38 %. Podobný stupeň přínosu byl zaznamenán i v sekundárních cílech (doba do progrese bolestí, doba do progrese PSA, doba do výskytu symptomatické kostní události, doba do zahájení chemoterapie), což přineslo významné zlepšení symptomů a zejména kvality života (14).

Druhou studií byla STAMPEDE, která randomizovala 1917 mužů k podávání ADT v kombinaci s abirateronem. Populace pacientů ve studii byla heterogenní a zahrnovala pacienty jak s nově diagnostikovaným vysoce rizikovým karcinomem pro-

staty (94,9 % pacientů), tak pacienty s recidivou po radikální prostatektomii nebo radikální radioterapii (5,1 % pacientů). Medián sledování byl 40 měsíců se 184 úmrtími v kombinované skupině a 262 úmrtími ve skupině se samotnou ADT. Primárním cílem studie bylo OS, které bylo významně prodlouženo u kombinované terapie (třileté přežití 83 % vs. 76 %, HR 0,63, 95 % CI 0,52–0,76) (15). Z výsledků studií LATITUDE a STAMPEDE, které prokázaly významný vliv na OS při přidání abirateronu k ADT vyvstává otázka, jaká kombinovaná terapie by měla být považována za standardní léčbu. Abirateron má lepší profil nežádoucích účinků než docetaxel a je logisticky lepší pro svou perorální lékovou formu. Naopak doba trvání léčby abirateronem je delší, z čehož vyplývají dlouhodobé nežádoucí účinky glukokortikoidů (při nutnosti podávání prednisonu s abirateronem).

SOUČASNOST A BLÍŽKÁ BUDOUCNOST

V současné době je v běhu několik klinických studií u pacientů s HSPC, které porovnávají ADT s přidáním enzalutamidu či apalutamidu. Za zmínku stojí studie ARCHES (NCT02677896), jejímž účelem je zhodnotit účinnost standardní ADT s přidáním enzalutamidu, primárním cílem bude radiografické PFS. Další v řadě probíhajících studií je studie ENZAMET (NCT02446405), která srovnává účinnost enzalutamidu s ADT oproti nesteroidnímu antiandrogenu + ADT, primárním cílem bude OS. Ve studii TITAN (NCT02489318) je zkoumáno, zdali má přidání apalutamidu k ADT vliv na prodloužení celkového přežití nebo doby do radiografické progrese. V rámci studie STAMPEDE probíhá v rámci J analýza s přidáním enzalutamidu ke kombinaci ADT s abirateronem, primárním cílem je OS. Probíhá i klinická studie PEACE-1 (NCT01957436), v této klinické studii jsou pacienti randomizováni do ramene A (ADT + docetaxel), ramene B (ADT + docetaxel + abirateron), do ramene C (ADT + docetaxel + lokální radioterapie) anebo do ramene D (ADT + docetaxel + abirateron +

lokální radioterapie). Nicméně na výsledky těchto studií si prozatím budeme muset počkat (16).

ZÁVĚR

Díky velmi pozitivním výsledkům klinických studií (statisticky významné prodloužení OS) lze v současnosti považovat za nový standard léčby kombinovanou terapii ADT s docetaxelem či abirateronem, což je i součástí doporučení EAU a ESMO guidelines. Bohužel v České republice se prozatím jedná o off-label indikaci. Abirateron u nás má indikaci v léčbě vysoce rizikového

metastatického HSPC, avšak úhrada v této indikaci k současnému datu nebyla plátcí veřejného zdravotnictví stanovena. Podle současné úhradové vyhlášky je abirateron hrazen u pacientů s metastatickým kastrocně rezistentním CP v kombinaci s prednisonem dříve léčených docetaxelem, nebo u asymptomatických či mírně symptomatických pacientů s metastatickým kastrocně rezistentním karcinomem prostaty po selhání ADT před zahájením chemoterapie. Vzhledem k omezením úhradovými vyhláškami patří v České republice ke standardní a dostupné léčbě mHSPC stále pouze androgen-deprivační terapie.

LITERATURA

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [on-line]. Masarykova univerzita [2005] [cit. 2018–12–28]. Dostupný z URL: <http://www.svod.cz>.
2. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effects of castration, of estrogen, and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293–297.
3. Huggins C, Stevens J, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941; 43: 209–223.
4. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systemic review. *Int J Clin Pract*. 2011; 65(11): 1180–1192.
5. Isaacs JT. The biology of hormone refractory prostate cancer. Why does it develop? *Clin North Am* 1999; 26: 263–273.
6. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(15): 1502–1512.
7. Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol*. 2008; 26(2): 242–245.
8. 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; 14(2): 149–158.
9. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(8): 737–746.
10. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol* 2018; 36(11): 1080–1087.
11. 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): 1163–1177.
12. 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. *Lancet Oncol* 2015; 16: 152–160.

13. Fizazi K, Scher HI, 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(10): 983–992.

14. 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.

15. 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.

16. U.S. National Institutes of Health [online]. Home – ClinicalTrials.gov. [cit. 2018–12-20]. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/>.

Do České urologie č. 1 / 2020 připravujeme

- Roboticky asistovaná korekce veziko-vaginální píštěle
- Multirezistentní gram-negativní bakterie v urologii
- Vyšetření CTC u nádorů ledvin – možnosti použití v algoritmu sledování
- Naše zkušenosti s využitím MRI/TRUS softwarové fúze při cílené biopsii prostaty
- Incidence karcinomu prostaty v preparátech po radikální cystoprostatektomii; posouzení vlivu histologického zpracování preparátu na incidenci nádoru
- Využití ¹⁸F-fluciklovinu v detekci oligometastatického karcinomu prostaty