

KARCINOM PROSTATY – NOVINKY Z KONFERENCE ASCO GU

„The best cancer cell is a dead one“

(prof. Maha Hussain, University of Michigan Comprehensive Cancer Center)

Konference Genitourinary Cancers Symposium Americké společnosti pro klinickou onkologii (ASCO) se konala ve dnech 30. ledna až 1. února 2014 v centru San Franciska v Kalifornii. Hlavním motem kongresu byla „Integrace biologie do léčby orientované na pacienta“. První den věnovaný karcinomu prostaty (KP) se nesl přesně v duchu tohoto tématu. Úvodní sekce se zabývala integrací androgenní osy do léčebných režimů u KP. Prof. Nelson přednesl přehledné sdělení na téma molekulární biologie androgenního receptoru (AR), která může být ovlivněna na mnoha úrovních nádorového růstu. Vznik kastračně rezistentního KP (KRKP) je vykládán teorií klonování buněk nebo jejich metabolické adaptace. Intrakrinní sekrece dihydrotestosteronu (DHT) nebo testosteronu je zachována v metastatických ložiscích KRKP, což bylo prokázáno ve studiích pitevních nálezů. Mezi hlavní problémy při ovlivňování androgenní osy patří složitá struktura genomu KP, epitelálně-mezenchymální transformace nebo fakt, že současné léky nejsou schopné blokovat androgenní receptor (AR) kompletně. Prof. Evans pokračoval tématem nekódující RNA. Tato se dělí na krátké řetězce (miRNA) a dlouhé řetězce (např. PCA3). Nekódující RNA dlouhého řetězce (lncRNA) nazvaná PCGEM1 byla nalezena při globální studii genomu KP a účastní se signální cesty AR. Poškození této lncRNA snížilo aktivaci AR pomocí DHT. Novou možností vývoje léků je využití tzv. sekvenování léčiv (drug-seq), molekulární struktura těchto látek přímo využívá výsledků genomické analýzy (např. SD70 se váže na komplementární struktury AR, a reguluje tak DHT indukovanou genovou transkripci).

Prof. Sandler navázal přednáškou o využití androgenní deprivace ve spojení s radioterapií (RT) nebo radikální prostatektomií (RP). U KP středního a vysokého rizika byl proká-



Prezentace na konferenci ASCO 2014 v San Franciscu

zán benefit androgenní deprivace (ADT) s RT, nicméně u středního rizika není rozdíl mezi krátkodobým a dlouhodobým podáváním (6 vs. 18 měsíců). Pro KP vysokého rizika platí stále lepší výsledky u dlouhodobé ADT. Význam neoadjuvantní ADT k RT spočívá hlavně v redukci objemu nádorové tkáně a menší schopnosti buněk opravovat poškození DNA při ozařování. Nové antiandrogeny budou testovány prakticky ve všech kombinacích: abirateron neoadjuvantně k RT, studie RTOG 1115 u vysoce rizikového KP s TAK 700 a LHRH analogy ± RT, enzalutamid neoadjuvantně před RP u středního/vysokého rizika, abirateron + LHRH + prednison po 6 měsících před RP, studie ENZARAD s enzalutamidem a LHRH adjuvantně 2 roky po RT 68 Gy, studie STRE-AM s enzalutamidem a salvage RT při biochemickém relapsu po RP. Řada posterů se věnovala sekvenční léčbě po selhání docetaxelu, nejčastěji v kombinaci abirateron, enzalutamid a kabazitaxel. Účinek jednotlivých preparátů není možné zatím předpovědět, nicméně u 30–50 % pacientů dojde k poklesu PSA.

Prof. Beer prezentoval nejnovější výsledky studie PREVAIL. Celkem 1717 mužů s KRKP před chemoterapií bylo randomizováno v poměru 1 : 1 na enzalutamid 160 mg/den vs. placebo, primárním cílem byla doba do progresse

a celkové přežití. Finální analýza je plánována po 765 událostech, současná revize dat proběhla po 540 úmrtích. Byl prokázán signifikantní benefit enzalutamidu v celkovém přežití proti placebu (32,4 vs. 30,2 měsíců) s relativní redukcí rizika úmrtí o 29%. Došlo k odslepení studie a pacientům s placebem byla nabídnuta účinná léčba. Celkové trvání léčby ve větvi s enzalutamidem bylo 16,6 vs. 4,6 měsíců s placebem, v době analýzy bylo stále léčeno 42,1 vs. 7,2 % pacientů, doba do progresu byla ve skupině s placebem 3,9 měsíců, v intervenční větvi nebyl medián ještě dosažen (spodní hranice rozmezí je 13,8 měsíců). Enzalutamid oddálil dobu do chemoterapie o 17 měsíců, závažné nežádoucí účinky byly vyšší ve skupině s enzalutamidem (42,9 vs. 37,1 %), ale doba do události byla kratší ve skupině s placebem (22,3 vs. 13,3 měsíců).

Prof. Drake přednesl přehledné sdělení na téma imunoterapie u KP. Ve studii IMPACT se sipuleucelem-T byly nejlepší výsledky dosaženy u pacientů s hladinou PSA v nejnižším kvartilu, to implikuje předpokládaný dobrý efekt imunoterapie u metastatického onemocnění malého rozsahu. Mezi další vakcíny patří ProstVac (vakcína proti PSA založená na virovém nosiči) a G-Vax (allogenní buněčná vakcína). Nově se testují vakcíny postavené na oslabených listeriích, které infiltrují antigen-prezentující buňky. Při imunoterapii je nutné počítat se zcela jinou kinetikou nádorového onemocnění – dochází pouze ke zpomalení progresu bez objektivní nebo PSA odpovědi. Kombinace konvenční léčby a imunoterapie by mohla výsledky násobně zlepšit (enzalutamid s vakcínou např. zlepšuje přežití u myši, samostatná léčba přinesla horší výsledky). *In vitro* studie ukazují na zvýšenou aktivitu imunitního systému při probíhající RT. Probíhá studie s enzalutamidem a sipuleucelem-T u metastatického KRKP (mKRKP), testují se také kombinace různých imunoterapeutických režimů. V rámci kongresu byly prezentovány výsledky rozsáhlé studie fáze III (CA184-043), která zařadila celkem 799 pacientů s mKRKP po selhání docetaxelu a jednorázové cílené radioterapie. Pacienti byli randomizováni k podání ipilimumabu (protilátka blokující CTLA-4) nebo placebu. Primárním cílem bylo celkové přežití, sekundárním cílem doba do progresu. Ipilimumab neprokázal signifikantní efekt na prodloužení přežití proti placebu (11,2 vs. 10,0 měsíců; $p = 0,0530$), na rozdíl od doby do progresu (4,0 vs. 3,1 měsíců;

$p < 0,0001$) a PSA odpovědi (13,1 vs. 5,3 %). Rizikovými faktory pro selhání léčby byly viscerální metastázy, ECOG ≥ 1 , hladina hemoglobinu < 110 g/l a hladina ALP nad 1,5násobek horní hranice normy.

Sekce pokračovala pěti vybranými poster, prof. Fossa prezentovala výsledky studie SPCG-VII a 11 %, resp. 18 % snížení mortality po 10, resp. 15 letech u pacientů s dlouhodobou ADT a RT proti pouhé ADT. Prof. Nabid pokračoval subanalýzou již loni publikované studie s dlouhodobou vs. krátkodobou ADT po RT (36 vs. 18 měsíců). Byly prospektivně sbírány dotazníky kvality života EORTC 30 a EORTC QoL PR-35. U kratší doby ADT došlo ke zvýšení kvality života v řadě domén bez vlivu na celkové přežití. Prof. Nabid tak doporučuje nabídnutí krátkodobé hormonální léčby u vysoce rizikových pacientů s komorbiditami nebo preferujících zachování sexuálního života. Prof. Nilsson přednesl výsledky follow-up fáze studie ALSYMPCA s radiem-223. Pacienti vstoupili po šesti injekcích léčiva do sledovací fáze, která nyní dosáhla střední doby 1,5 roku. Léčba radiem-223 se zdá být bezpečná, pouze u jednoho pacienta ve studijní skupině se vyskytla aplastická anémie, u dalších čtyř (z toho dva byli v kontrolní skupině) byla diagnostikována sekundární malignita bez přímé souvislosti s podáním radiofarmaka. Prof. Dreicer prezentoval výsledky neúspěšné studie fáze III (ELM-PC 5) s novým hormonálním preparátem orteronelem (TAK-700) u pacientů s mKRKP. Druhá průběžná analýza byla provedena při počtu 512 úmrtí. Celkové přežití nebylo statisticky odlišné proti placebu (17,0 vs. 15,2 měsíců; $p = 0,18976$), na rozdíl od doby do radiografické progresu (8,3 vs. 5,7 měsíců; $p = 0,00038$). Také PSA a celková objektivní odpověď byly signifikantně lepší pro orteronel. Prof. Dreicer zmínil závažnou skutečnost, že výsledky těchto studií může ovlivňovat dostupnost již schválené léčby (abirateron, enzalutamid), investigátoři jsou více motivováni léčbu ukončovat a převádět pacienty na léky, jejichž účinnost již byla ověřena. Poslední abstrakt představil dr. Mikropoulos, jednalo se o populační studii v rodinách s nositeli mutací genů BRCA 1 a BRCA 2. Relativní riziko KP u nositelů mutace BRCA1, resp. BRCA2 bylo 1,8–4,5krát, resp. 2,5–8,6krát vyšší než v běžné populaci. Bohužel pouze u 8 % mužů v celém souboru byla provedena biopsie prostaty, výsledky mohou být tedy značně zkreslené.

Tři přednášky byly spojeny v bloku „Prostate cancer: a decade in review“. Tři experti se věnovali v uplynulých 10 letech léčbě KP. Prof. Kuban za radiační onkology opakovala některá fakta na téma RT – hlavní význam kladla na eskalaci dávky u teleradioterapie, protože randomizované studie prokázaly benefit v prodloužení do PSA relapsu, doby do metastáz i nádorově specifického přežití. Dalším tématem byla hypofrakcionace a trvání ADT. Shrnuje i již dříve prezentované údaje, v současnosti není benefit ADT u RT při nízkorizikovém KP a 4–6 měsíců stačí u středního rizika. Otázkou zůstává, zda je nutná ADT u vysokodávkované RT. Prof. Scardino za urology poukázal na cca 40% snížení mortality na KP v USA za posledních 10 let. V posledních letech nastal posun v léčebném zaměření od nízkorizikového lokalizovaného KP (spíše k aktivnímu sledování) k multimodální léčbě vysoce rizikového KP. Stran chemoprevence byly prezentovány tři studie (PCPT, REDUCE, SELECT), u žádné z nich nebyl neprokázán benefit ve snížení incidence KP, u prvních dvou studií bylo dokonce detekováno více KP vyššího rizika. Stran screeningu dochází k dramatickému zvýšení přínosu pro screeningovou populaci až cca po 10. roku, přičemž do úvahy by se měly brát hlavně věk a hladina PSA (risk-adjusted screening). Je možné implementovat nové markery (čtyři typy kalikreinů, PCA-3), je velký problém v nejednotnosti studií aktivního sledování, v nedostatečném odhadu rizika, pokud jsou využívány d'Amicovy skupiny, v rámci zlepšení odhadu rizika je nutné více integrovat nomogramy. Několik posterů na konferenci se věnovalo novému prognostickému modelu využívajícího RNA analýzu specifických genů buněčného cyklu (CCP skóre). Skóre CCP má ambice nahradit tradiční Gleasonovo skóre, jednotlivé posteru se věnovaly jeho využití při hodnocení rizika podle biopsie prostaty nebo srovnání přesnosti při evaluaci středně rizikových KP po RP. Prof. Hussain ukončila sekci za medical onkology. Medián přežití s metastatickým KP je v současné době cca 4 roky – proti 2 letům v minulé dekádě. Jako hlavní autorka také prezentovala výsledky rozsáhlé randomizované studie s intermitentní (IAT) nebo kontinuální androgenní bloádou. Lepší výsledky byly dosaženy ve skupině s kontinuální ADT, ve skupině s IAT bylo relativní riziko úmrtí vyšší téměř o 20%. Studie CHARTED randomizovala 790 mužů s metastatickým KP k ADT vs. ADT a docetaxelu

Zkratky

ALSYMPCA	randomizovaná, placebem kontrolovaná studie fáze III s alfaradinem (radium-223) u symptomatického metastatického kastračně-rezistentního karcinomu prostaty
CA184-043	randomizovaná, placebem kontrolovaná studie fáze III s ipilimumabem u metastatického kastračně-rezistentního karcinomu prostaty po chemoterapii
ELM PC-5	randomizovaná, placebem kontrolovaná studie fáze III s orteronelem (TAK-700) u metastatického kastračně-rezistentního karcinomu prostaty po chemoterapii
ENZARAD	randomizovaná studie fáze III s enzalutamidem a radioterapií u klinicky lokalizovaného, vysoce rizikového karcinomu prostaty
CHARTED	randomizovaná otevřená studie fáze III s LHRH/bilaterální orchiektomií a docetaxelem nebo pouze androgenní léčbou u nově diagnostikovaného metastatického karcinomu prostaty
IMPACT	randomizovaná, kontrolovaná, studie fáze III s imunoterapií sipuleucelem-T u metastatického kastračně-rezistentního karcinomu prostaty
PCPT	Prostate Cancer Prevention Trial – randomizovaná, placebem kontrolovaná studie s finasteridem k prevenci karcinomu prostaty
PREVAIL	randomizovaná, placebem kontrolovaná studie fáze III s enzalutamidem u metastatického kastračně-rezistentního karcinomu prostaty před chemoterapií
REDUCE	randomizovaná, placebem kontrolovaná studie fáze III s dutasteridem k prevenci karcinomu prostaty
SELECT	Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial – randomizovaná, placebem kontrolovaná studie s vitamínem E a selenem k prevenci karcinomu prostaty
STREAM	otevřená studie fáze II s enzalutamidem, LHRH analogy a salvage radioterapií u karcinomu prostaty po selhání radikální prostatektomie

a 3 týdny po dobu celkem 18 cyklů. Nejvyšší benefit přežití byl pro skupinu s chemoterapií u pacientů s rozsáhlým metastatickým nálezem (třileté přežití 63,4 vs. 43,9 %). Od roku 1996 bylo celkem provedeno 13 studií s pozitivním výsledkem pro léčbu KRKP a FDA schválení získalo 12 léků. Mezi hlavní problémy současného vývoje léčiv patří otázka maximalizace terapeutické účinnosti, udržení

rostoucích nákladů a také fakt, že proběhlo velmi mnoho studií fáze III s negativním závěrem, a to dokonce i u léků, které jsou účinné u jiných malignit. Chybí také jasné prediktivní biomarkery nebo cílená personalizovaná léčba. Na poslední otázku se snaží odpovědět nyní zahájená studie pro KRKP s abirateronu a veliparibem v případě ETS pozitivních nálezů v biopsiích metastatických lézí.

Konference ASCO pokračovala v dalších dnech tématy uroteliálního karcinomu, testikulárních nádorů a tumorů penisu i ledvin. Posterová sekce představila téměř 300 prací,

v naprosté většině se jednalo o nejnovější výsledky velkých studií, zkušenosti z jednotlivých center ze Spojených států nebo závěry primárního výzkumu. Jedná se bezpochyby o jedno z nejlepších vědeckých setkání na poli uroonkologie.

Účast autora na konferenci ASCO GU 2014 byla podpořena společností Janssen-Cilag s.r.o.

*MUDr. Otakar Čapoun, FEBU
Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
e-mail: otakar.capoun@seznam.cz*