

Přístup k léčbě viscerálních metastáz u metastatického karcinomu prostaty

Jana Katolická

Onkochirurgické oddělení, FN u svaté Anny, Brno

Kombinovaná léčba metastatického hormonálně senzitivního karcinomu prostaty a sekvenci léčba metastatického kastračně rezistentního karcinomu prostaty významně prodloužila přežití mužů s tímto onemocněním. Pacienti s viscerálními metastázami mají vždy horší prognózu než pacienti s metastázami pouze v kostech. Pacienti s jaterními metastázami mají obvykle nejhorší výsledky přežití ve srovnání s pacienty s kostními metastázami nebo jinými místy viscerálních metastáz.

Klíčová slova: metastatický hormonálně senzitivní karcinom prostaty, kastračně rezistentní karcinom prostaty, viscerální metastázy, antiandrogeny nové generace, chemoterapie.

Approach to treatment of visceral metastases in metastatic prostate cancer

Combined treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer and sequential treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer significantly prolonged the survival of men with this disease. Patients with visceral metastases invariably have a worse prognosis than patients with bone-only metastase. Patients with liver metastases typically have the worst survival outcomes compared to those with bone metastases or other sites of visceral metastases.

Key words: metastatic hormone-sensitive prostate cancer, metastatic castration-resistant prostate cancer, visceral metastasis, second novel hormonal therapy, chemotherapy.

Kostní metastázy diagnostikujeme u většiny pacientů s metastatickým karcinomem prostaty. Prognóza mužů s pouze kostním postižením je ve srovnání s jinými lokalitami metastatického postižení relativně příznivá. Nemocní s karcinomem prostaty a viscerálními metastázami mají vždy horší prognózu než pacienti s kostními metastázami (1). Ve studii zahrnující pacienty v databázi SEER (The Surveillance, Epidemiology and End Results Program) (2010–2013) pacienti s de-novo kostními metastázami plus viscerálními metastázami měli významně vyšší úmrtnost specifickou pro karcinom prostaty proti pacientům pouze s kostními metastázami: kostní + mozkové metastázy (poměr rizik [HR] 1,48), kostní + jaterní metastázy (HR 2,18), kostní + plicní metastázy (HR 1,33) (2). Také biologie

viscerálních metastáz se od biologie kostních metastáz výrazně liší. Studie zjistily fyziologicky a klinicky významné rozdíly mezi metastázami kostí, jater a lymfatických uzlin (3).

Oblast terapie metastatického hormonálně senzitivního karcinomu (mHSPC) a metastatického kastračně rezistentního karcinomu prostaty (mCRPC) se za posledních 10 let významně změnila v důsledku dobrého efektu systémové terapie založené na kombinacích (4). Kombinované terapie využívající inhibitor signalizace androgenního receptoru (ARSI) a/nebo docetaxel (DOC) plus androgenní deprivace (ADT) změnily léčebná doporučení pro mHSPC i mCRPC (5). Četné studie prokázaly přínos pro přežití pro ARSI a DOC u pacientů stratifikovaných podle nádorové zátěže, definované jako nemoc

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2024;18(3):167-170

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.030>

Článek přijat redakcí: 18. 2. 2024

Článek přijat k tisku: 11. 3. 2024

MUDr. Jana Katolická, Ph.D.

jana.katolicka@fnusa.cz

nízkého vs. velkého objemu tzv. high-volume (6). Viscerální metastázy, podstatná složka „high-volume“ nemoci, jsou často považovány za prognosticky nejhorší místo pro metastázy, což má za následek horší celkové přežití (OS) v jak u pacientů s mHSPC, tak u pacientů s mCRPC (Tab. 1, 2) (6). Podle některých odborníků by se kombinace s docetaxelem měla používat u pacientů s viscerálními metastázami a jiní naopak preferují ARSI. Metaanalýza, hodnotící účinnost systémové léčby u pacientů s rakovinou prostaty s viscerálními metastázami (6) byla zaměřená na využití kombinované terapie u viscerálních metastáz u mHSPC a mCRPC. Jedná se o systematický přehled a metaanalýzu; ne o přímo srovnávací studii.

Viscerální metastázy a metastatický hormonálně senzitivní karcinom prostaty

Podle výše uvedené analýzy (6) dvojkombinační terapie mHSPC založená na ADT + ARSI, snížila riziko celkové mortality u pacientů s mHSPC s viscerálními metastázami (HR: 0,77,95% CI: 0,61–0,96). Léčba dvojkombinací založená na ARSI také snížila riziko progresu onemocnění (PFS) u pacientů s mHSPC a viscerálními metastázami (HR: 0,58,95% CI: 0,45–0,75). Pokud se zaměříme na účinnost dvojkombinační terapie založené na docetaxelu u mHSPC, tak studie CHARTED poskytla údaje o celkovém přežití (OS) u pacientů s mHSPC léčených DOC + ADT stratifikované podle přítomnosti viscerálních metastáz (7). Mezi 502 pacienty s velkoobjemovým onemocněním přidání DOC k ADT významně snížilo riziko celkové mortality u pacientů s viscerálními metastázami (HR: 0,53,95% CI: 0,30–0,92). Tripleťová terapie sestávající z darolutamidu + docetaxelu + androgen deprivace (DAR + DOC + ADT) měla nejvyšší pravděpodobnost zlepšení OS, bez ohledu na metastatické místo u pacientů s mHSPC (6). U nemocných s viscerálními metastázami navíc kombinovaná terapie založená na DOC vedla k příznivé pravděpodobnosti zlepšení OS s pořadím léčby DAR + DOC + ADT (90%) následované DOC + ADT (78%). Toto zjištění je v souladu s předchozími studiemi a doporučeními o preferenčním použití DOC u pacientů s metastatickým karcinomem prostaty a s viscerálními metastázami (8). Viscerální metastázy, konkrétně jaterní metastázy, byly

Tab. 1. Přehled výsledků klinických studií mHSPC (6)

Studie	Indikace	Léčebné rameno	Kontrolní rameno	% nemocných s viscerálními MTS	Medián OS (měsíce) viscerální MTS léčebné vs kontrolní rameno
Triplet					
ARASENS	mHSPC	DAR + Doc + ADT	DOC + ADT	18	žádná data
Doublet založený na ARSI					
ARCHES	mHSPC	ENZA + ADT	ADT	11	48,5/50,3
ENZAMET	mHSPC	ENZA + ADT	NSAA + ADT	12	žádná data
TITAN	mHSPC	APA + ADT	ADT	12	40,8/30,1
LATITUDE	mHSPC deNovo	ABI + ADT	ADT	19	NR/32,3
Doublet založený na docetaxelu					
CHARTED	mHSPC	DOC + ADT	ADT	16	žádná data

mHSPC – metastatický hormonálně senzitivní karcinom prostaty, OS – celkové přežití, MTS – metastázy, ARSI – anti-androgeny nové generace, DAR – darolutamid, Doc – docetaxel, ADT – androgen deprivace, ENZA – enzalutamid, NSAA – nestaroidní antiandrogen, APA – apalutamid, ABI – abirateron, NR – nehodnoceno

Tab. 2. Přehled výsledků klinických studií mCRPC (6)

Studie	Indikace	Léčebné rameno	Kontrolní rameno	% nemocných s viscerálními MTS	Medián OS (měsíce) viscerální MTS léčebné vs kontrolní rameno
Pre ARSI					
PREVAIL	preDOC	ENZA + ADT	ADT	12	27,8/22,8
AFFIRM	postDOC	ENZA + ADT	ADT	23	13,4/9,5
COU-AA-301	postDOC	ABI + ADT	ADT	10	12,9/8,3
Post ARSI					
PROfound	různé pre nebo post DOC	OLA + ADT	ARSI + ADT	32	žádná data
CARD	postDOC	CBZ + ADT	ARSI + ADT	18	žádná data
VISION	postDOC	177-Lu-PSMA-617	SOC	21	žádná data

mCRPC – metastatický kastrálně rezistentní karcinom prostaty, OS – celkové přežití, MTS – metastázy, ARSI – anti-androgeny nové generace, Doc – docetaxel, ADT – androgen deprivace, ENZA – enzalutamid, ABI – abirateron, OLA – apalutamid, CBZ – kabazitaxel, SOC – standardní péče

často spojeny s vyšší pravděpodobností neuroendokrinní diferenciace, což je rys poukazující na špatné přežití, které je spojeno se ztrátou androgenního receptoru a rezistencí na hormonální terapii (9). To by mohlo být vysvětlením nejlepšího OS získaného intenzifikací léčby (tj. přidáním chemoterapie k hormonální terapii) u pacientů s viscerálními metastázami. Uvedená metaanalýza (6) potvrdila užitečnost tripleťové terapie u pacientů s mHSPC s viscerálními metastázami, přičemž nejvyššího klinického přínosu bylo dosaženo u tripleťové terapie s DAR + DOC + ADT. Viscerální metastázy obecně jsou silným prediktorem horšího celkového přežití. Nedávno publikovaná analýza dat jednotlivých pacientů ze studie LATITUDE ukázala, že přítomnost jaterních metastáz byla nezávislým prognostickým faktorem horšího OS. Kromě toho, na základě údajů z reálného světa, jaterní metastázy byly považovány za spolehlivější prediktor horší doby do vzniku kastrální rezistence, PFS2 a celkového přežití

po dvojkombinační terapii mHSPC založené na ARSI a také DOC ve srovnání s plicními metastázami (10).

Viscerální metastázy a metastatický kastrálně rezistentní karcinom prostaty

Kombinovaná terapie založená na ARSI významně snížila riziko celkové mortality u pacientů s mCRPC po docetaxelu s viscerálními metastázami (HR: 0,79, 95% CI: 0,63–0,98) (6). Studie PREVAIL s enzalutamidem v prechemoindikaci odhalila přínos OS pouze u pacientů bez viscerálních metastáz (HR: 0,68, 95% CI: 0,56–0,82); statistické významnosti u pacientů s viscerálními metastázami nebylo dosaženo (HR: 0,82, 95% CI: 0,55–1,23) (11). Studie CARD, která hodnotila sekvenční dopad kabazitaxelu oproti jiným ARSI u pacientů, u kterých došlo k progresi onemocnění po DOC i ARSI, ukázala lepší HR pro OS u pacientů bez viscerálních metastáz (HR: 0,50, 95% CI: 0,36–0,69); stati-

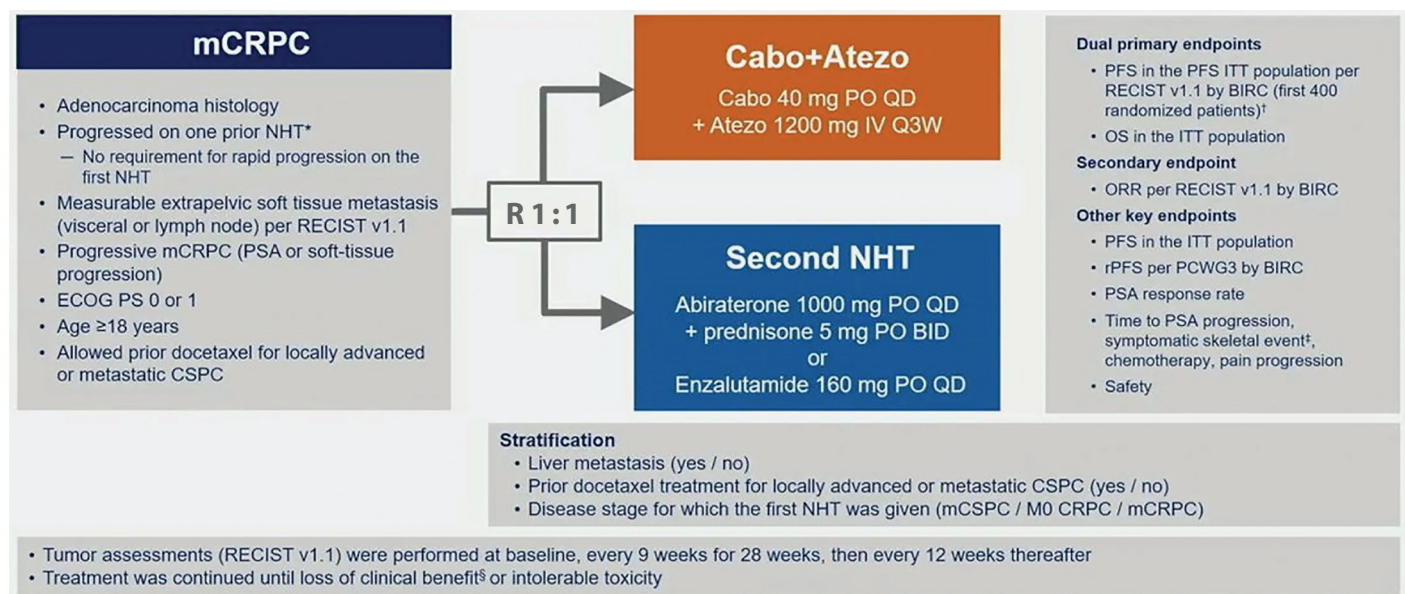
stické významnosti u pacientů s viscerálními metastázami nebylo dosaženo (HR: 0,79, 95% CI: 0,41–1,52) (12). Studie PROfound, která sledovala účinnost olaparibu vs ARSI u pacientů s mCRPC, kteří měli změny v homologních rekombinačních opravných genech a jejichž onemocnění progredovalo během předchozí léčby ARSI, uvedli, že olaparib vedl k omezenému přínosu OS u pacientů s viscerálními metastázami (HR: 0,99, 95% CI: 0,57–1,74) ve srovnání s těmi, kteří měli pouze kostní metastázy (HR: 0,64, 95% CI: 0,35–1,22) (13). Studie VISION, která hodnotila účinnost 177-Lu-PSMA-617 (lutetium-177-prostatický specifický membránový antigen-617) vs. standardní léčba (včetně ARSI) u pacientů s mCRPC, u kterých došlo k progresi onemocnění po ARSI a chemoterapii taxanem, poskytla údaje o celkovém přežití stratifikovaném podle přítomnosti nebo nepřítomnosti jaterních metastáz. Autoři uvedli, že přínos OS byl pozorován pouze u pacientů bez jaterních metastáz (HR: 0,62, 95% CI: 0,51–0,76); statistické významnosti u pacientů s jaterními metastázami nebylo dosaženo (HR: 0,87, 95% CI: 0,53–1,43) (14). U pacientů s mCRPC, intenzivně předléčených různými liniemi, existují 2 typy viscerálních metastáz, jedním je přítomnost viscerálních metastáz při diagnóze a druhým je vznik viscerálních metastáz během systémové léčby. Nedávno publikovaná data prokázala, že OS u pacientů s objevujícími se viscerálními metastázami během léčby byl významně kratší než u pacientů s viscerálními metastázami při diagnóze (15). V rámci kongresu American Society of Clinical Oncology

Genitourinary Cancers Symposium (ASCO GU) v letošním roce 2024 Dr. Neeraje Agarwala prezentoval předběžná data o CONTACT-02, studii fáze 3, s kombinací kabozantinib + atezolizumab vs. nová hormonální terapie u pacientů s metastatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty (16). Studie hodnotila použití kabozantinibu + atezolizumabu oproti druhé nové hormonální terapii u mCRPC s měřitelnými metastázami extrapelvických měkkých tkání (viscerálních nebo lymfatických uzlin) po progresi první nové hormonální terapie. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 na kabozantinib + atezolizumab (kabozantinib [40 mg PO denně] + atezolizumab [1 200 mg IV každé 3 týdny]) nebo kontrolní (abirateron [1 000 mg PO denně] + prednison [5 mg PO dvakrát denně] nebo enzalutamid [160 mg PO denně]): Muži byli stratifikováni podle jaterních metastáz (ano/ne), předchozího docetaxelu pro mHSPC (ano/ne) a předchozí nové hormonální terapie pro mHSPC, M0CRPC nebo mCRPC (Obr. 1). Při uzávěrc dat (28. února 2023) bylo 507 pacientů randomizováno k léčbě kabozantinibem + atezolizumabem (n = 253) nebo do kontrolní skupiny (n = 254). Výchozí a klinické charakteristiky byly vyvážené mezi kabozantinibem + atezolizumabem a kontrolními rameny: 23 % a 24 % mělo jaterní metastázy, 23 % a 23 % dostávalo docetaxel pro mHSPC a 72 % a 74 % dostávalo první novou hormonální terapii pro mCRPC. Průběžná analýza OS v populaci ITT (49 % cílových příhod) ukázala trend ke zlepšení při podávání kabozantinibu + atezolizumabu (HR

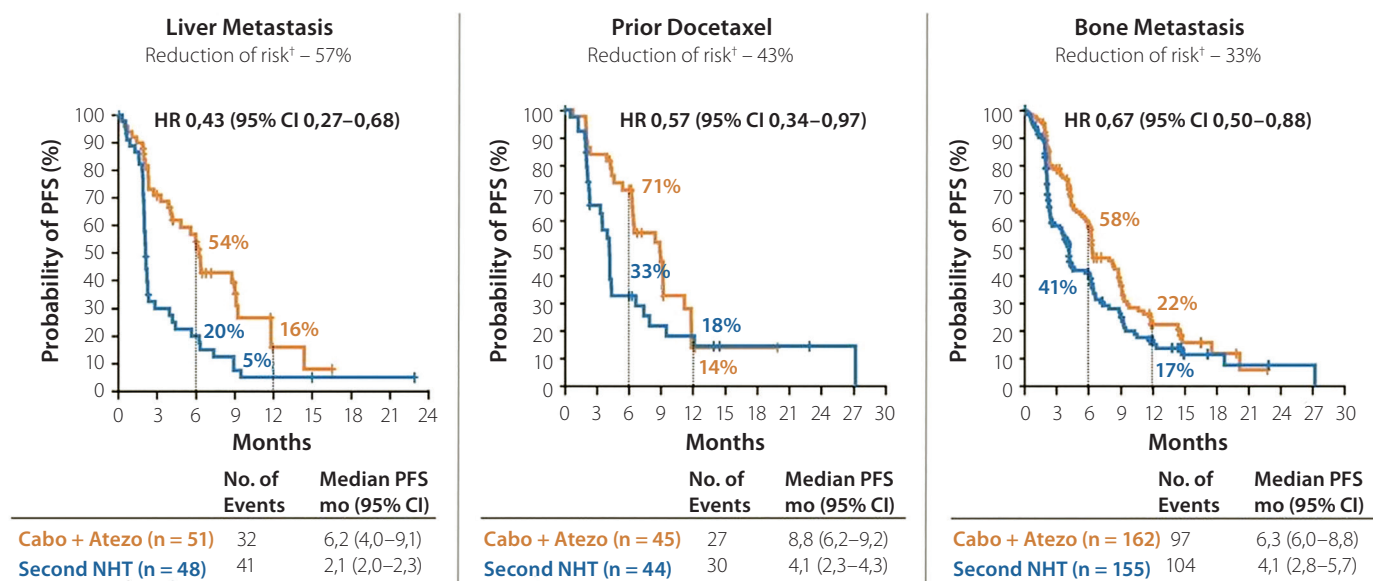
0,79, 95% CI 0,58–1,07). Dr. Agarwal zakončil svou prezentaci o předběžných slibných výsledcích randomizované studie fáze 3 CONTACT-02 následně; kabozantinib + atezolizumab významně zlepšily radiografické PFS oproti druhé nové hormonální léčbě u pacientů, kteří progredovali po předchozí nové hormonální léčbě a mají mCRPC s extrapelvickým uzlinovým nebo viscerálním onemocněním, radiologické PFS bylo zvláště pozoruhodné u pacientů s jaterními metastázami a u těch, kteří dříve dostávali docetaxel pro mHSPC (Obr. 2). Údaje o OS jsou sice nezralé, ale u kabozantinibu + atezolizumabu byl trend ke zlepšení, včetně vysoce rizikových populací, toxicita hlášená u každého léčebného ramene byla zvládnutelná. Studie CONTACT-02 je zatím jedinou studií fáze 3 režimu založeného na inhibitech imunitního kontrolního bodu, která prokazuje významné zlepšení radiografického PFS u karcinomu prostaty s viscerálními metastázami. Nadále probíhá sledování celkového přežití.

Dokážeme dnes standardizovat přístup k léčbě mužů s viscerálními metastázami karcinomu prostaty pro využití v běžné klinické praxi? Odpověď na tuto otázku je poměrně složitá. K dispozici máme data o léčebné odpovědi jak po podání inhibitorů signalizace androgenního receptoru, tak chemoterapie, obě varianty v kombinaci s androgen deprivací. Příznivé výsledky v léčbě metastatického hormonálně senzitivního karcinomu s viscerálními metastázami lze, dle současných dat, očekávat od trojkombinace

Obr. 1. Design studie CONTACT-02 (16)



Obr. 2. Doba do progresu ve studii CONTACT-02 podle lokalizace metastáz a předchozího podání docetaxelu (16)



docetaxel + darolutamid + ADT. V našich podmínkách ale tato léčebná varianta, prozatím, není možná bez schválení revizním lékařem. Předběžné výsledky studie CONTACT-02 (kabozantinib s atezolizumabem) poukazují na prodloužení doby do progresu choroby u nemocných s viscerálními metastázami s metastatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty. Prozatím si ale v terapii mCRPC v naší běžné praxi musíme vystačit

s chemoterapií nebo ARSI. V rozhodovacím procesu o výběru preparátu hraje významnou roli schopnost nemocných zvládnout toxicitu chemoterapie nebo ARSI, jejich celkový klinický stav a také přítomnost přidružených chorob.

Závěr

Nové možnosti systémové kombinované terapie využívající antiandrogeny nové ge-

nerace, chemoterapii a dle výsledků jedné z posledních studií také inhibitory imunitního kontrolního bodu s cílenou léčbou snižují riziko progresu a prodlužují přežití u pacientů s mHSPC i s mCRPC, bez ohledu na stav viscerálních metastáz. Vzhledem k malému počtu pacientů s viscerálními metastázami jsou pro obohacení klinického rozhodování vhodné souhrnné analýzy nebo studie s informacemi zaměřenými na tuto skupinu nemocných.

LITERATURA

- Shou J, Zhang Q, Wang S, Zhang D. The prognosis of different distant metastases pattern in prostate cancer: A population based retrospective study. *Prostate*. 2018;78(7):491-497.
- Whitney CA, Howard LE, Posadas EM, et al. In Men with Castration-Resistant Prostate Cancer, Visceral Metastases Predict Shorter Overall Survival: What Predicts Visceral Metastases? Results from the SEARCH Database. *Eur Urol Focus*. 2017;3(4-5):480-486.
- Akfirat C, Zhang X, Ventura A, et al. Tumour cell survival mechanisms in lethal metastatic prostate cancer differ between bone and soft tissue metastases. *J Pathol*. 2013;230(3):291-297.
- Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II-2020 update: treatment of relapsing and metastatic prostate cancer. *Eur Urol*. 2021;79(2):263-282.
- Sung WWY, Choi HCW, Luk PHY, So TH. A cost-effectiveness analysis of systemic therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Front Oncol*. 2021;11:627083.
- Yanagisawa T, Rajwa P, Kawad T, et al. Efficacy of Systemic Treatment in Prostate Cancer Patients With Visceral Metastasis: A Systematic Review, Meta-analysis, and Network Meta-analysis. *J Urol*. 2023;210(3):416-429. doi: 10.1097/JU.0000000000003594.
- Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA. Chemo-hormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805CHAARTED trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(11):1080-1087.
- Chi K, Hotte SJ, Joshua AM. Treatment of mCRPC in the AR-axis-targeted therapy-resistant state. *Ann Oncol*. 2015;26(10):2044-2056.
- Pouessel D, Gallet B, Bibeau F. Liver metastases in prostate carcinoma: clinical characteristics and outcome. *BJU Int*. 2007;99(4):807-811.
- Koroki Y, Taguri M. Clinical outcomes of first subsequent therapies after abiraterone acetate plus prednisone for high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer in the LATITUDE study. *Target Oncol*. 2022;18(1):119-128.
- Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE. Enzalutamide in me-

- tastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014;371(5):424-433.
- de Wit R, de Bono J, Sternberg CN. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2506-2518.
- Hussain M, Mateo J, Fizazi K. Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(24):2345-2357.
- Sartor O, de Bono J, Chi KN. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(12):1091-1103.
- Iwamoto H, Izumi K, Shimada T. Androgen receptor signaling-targeted therapy and taxane chemotherapy induce visceral metastasis in castration-resistant prostate cancer. *Prostate*. 2021;81(1):72-80.
- Agarwal N. Huntsman Cancer Institute at the University of Utah, Salt Lake City, UT the Genitourinary (GU). American Society of Clinical Oncology (ASCO). Annual Meeting, San Francisco, CA, 25–27. Jan. 2024.