

Význam spolupráce urologa a onkologa v léčbě kastračně rezistentního karcinomu prostaty

Otakar Čapoun

Urologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze

Léčba karcinomu prostaty se v posledních letech stává stále složitější, převážně kvůli nástupu nových cytostatik, antiandrogenů a radiofarmak. Problém sekvenční léčby nebude pravděpodobně nikdy vyřešen, neboť se do léčebných schémat budou neustále zapojovat další preparáty. Vždy je nezbytné brát do úvahy preference pacienta, jeho výkonnostní stav a komorbiditu a bohužel také i možnosti jednotlivých pracovišť. Skupiny pacientů vstupujících do klinických studií jsou pečlivě vybrané a neodpovídají realitě denní praxe. Multidisciplinární týmy za účasti urologa, klinického a radiačního onkologa a dalších odborností tak nabývají na jasném významu. V rámci konzilií je možné vybrat vhodnou léčebnou strategii individuálně pro každého pacienta, včetně možnosti účastnit se klinických zkoušek na pracovištích konzultantů. Abirateron a enzalutamid budou brzy schváleny i pro použití pro metastatický karcinom před aplikací chemoterapie s nespornou výhodou příznivého profilu nežádoucích účinků. Účinná cytotoxická léčba bude vždy k dispozici v případě selhání těchto antiandrogenů.

Klíčová slova: kastračně rezistentní karcinom prostaty, abirateron, enzalutamid, multidisciplinární tým.

The importance of cooperation between urologist and oncologist in the treatment of castration-resistant prostate cancer

Treatment of prostate cancer has become more complex in recent years, mainly due to the onset of new cytotoxic agents, antiandrogens and radiopharmaceuticals. The problem of sequential therapy will probably never be resolved, because there will always be new drugs involved in the therapeutic algorithms. It is always necessary to take into account the patient's preferences, his performance status and comorbidities, and unfortunately also the possibilities of different departments. Groups of patients entering clinical trials are highly selected and do not reflect the reality of daily practice. Multidisciplinary teams with participation of urologist, clinical and radiation oncologists and other specialities are thus of great importance. The consultation can select an appropriate treatment strategy for each patient individually, including the possibility to participate in clinical trials at the respective departments. Abiraterone and enzalutamide will soon be approved for use in metastatic carcinoma before chemotherapy with indisputable advantage of a favourable side effects profile. Effective cytotoxic therapy will always be available in case of failure of these antiandrogens.

Key words: castration-resistant prostate cancer, abiraterone, enzalutamide, multidisciplinary team.

Onkologie 2014; 8(5): 212–218

Úvod

Zatímco epidemiologické údaje o primárně diagnostikovaném karcinomu prostaty (KP) jsou v České republice dlouhodobě sledovány, o podskupině pacientů v kastračně rezistentní fázi (castration-resistant prostate cancer – CRPC) existuje velmi málo dostupných dat. V roce 2014 by podle propočtů Institutu biostatistiky a analýz v Brně mělo být zjištěno celkem 8900 nových případů KP, z toho přibližně 1 055 (11,9%) pacien-

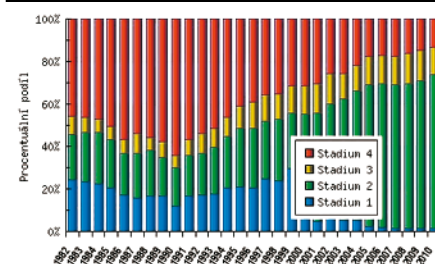
tů s primárně metastatickým onemocněním (1). U přibližně 860 z nich (81,5%) bude v tom samém roce zahájena léčba. U dalších 1 363 dříve léčených pacientů autoři předpokládají systémový relaps onemocnění s nutností další protinádorové terapie. Celkem tak bude v letošním roce přežít více než 5 500 mužů s generalizovaným KP, z nichž přibližně 2 200 podstoupí nějakou formu paliativní léčby. Odhaduje se, že celkem 600 léčených pacientů bude ve stadiu CRPC. Analýza

byla zpracována na základě údajů z Národního onkologického registru, demografických dat a registru zemřelých v ČR. Ačkoliv opticky se podíl pokročilých stadií v posledních letech neustále snižuje (obrázek 1), v absolutních číslech jsme stále na úrovni počátku devadesátých let minulého století (tabulka 1). Výše uvedené informace jsou velmi užitečné pro predikci nákladů na léčbu KP v uvedeném stadiu a období, bohužel nevypovídají příliš o prognóze pacientů s CRPC. Autoři nedávno publikované studie zkoumali regist-

Tabulka 1. Absolutní počty nově diagnostikovaných pacientů s metastatickým karcinomem prostaty v ČR v letech 1987–2010 (1)

Rok	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998
N (všechna stadia)	1533	1562	1634	1607	1785	1954	1986	2178	2288	2659	2711	2899
N (stadium 4)	826	875	946	1035	1017	1061	1031	1015	938	1048	971	1023
% (stadium 4)	53,9	56,0	57,9	64,4	57,0	54,3	51,9	46,6	41,0	39,4	35,8	35,3
Rok	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
N (všechna stadia)	2920	2872	3205	3510	3871	4409	4955	4919	5215	5396	6216	6771
N (stadium 4)	917	908	987	913	1006	961	867	856	928	885	939	894
% (stadium 4)	31,4	31,6	30,8	26,0	26,0	21,8	17,5	17,4	17,8	16,4	15,1	13,2

Obrázek 1. Procentuální zastoupení jednotlivých stadií karcinomu prostaty v ČR v letech 1982–2010 (1)



ry praktických lékařů ve Velké Británii s vazbou na údaje od pojišťoven (kódy léčebných postupů a diagnostických testů) (2). V letech 1999–2009 bylo zaznamenáno 11 600 pacientů s určitou formou kastrací léčby, z nichž 3 277 (28 %) dospělo v tomto období do stadia CRPC. Střední doba přežití od diagnózy KP byla 46 měsíců, zatímco od vstupu do stadia CRPC pouze devět měsíců. Většina pacientů (98 %) byla primárně léčena aplikací LHRH analog. Více než polovina mužů podstoupila další linii hormonální léčby, nejčastěji bicalutamidem (55 %), cyproteron acetátem (23 %) nebo diethylstilbestrolem (24 %). U 3 085 pacientů (27 %) byla ještě použita třetí linie androgenní deprivace. Údaje o aplikované chemoterapii (CHT) nebyly vzhledem k charakteru studie k dispozici. Pouze 15,7 % pacientů mělo v databázi údaj o metastatickém onemocnění, v tomto případě nebyla data z registru praktických lékařů validní. Pětina pacientů užívala během prvního půl roku po diagnóze CRPC stadia opioidní analgetika, u 19 % byla aplikována paliativní radioterapie (RT). Největším omezením uvedené studie je zdroj dat, ve Spojeném království je totiž dispenzární péče o pacienty s KP směřována většinou do ordinací praktických lékařů. Komplikovanější případy sledované specialisty a diagnózy léčené na onkologii tak nebyly do analýzy zahrnuty. Druhou možností získání dat o populaci CRPC jsou analýzy dostupných klinických studií. Systematický přehled vypracovaný týmem předchozí publikace zahrnul do hodnocení 12 studií s více než 70 000 pacienty (3). Přibližně 10–20 % mužů přešlo během pětiletého sledování do stadia CRPC, z nichž 84 % mělo v té době metastatické onemocnění. U třetiny pacientů bez přítomnosti metastáz ve stadiu CRPC byla diseminace zjištěna během dvou let. Střední doba přežití pacientů s CRPC v publikovaných studiích dosahovala 9–30 měsíců, souhrnná analýza uvedla střední dobu přežití 14 měsíců. V jedné ze studií byly dostupné údaje o podané CHT, kterou podstoupilo pouze 37 % pacientů. Téměř polovina pacientů měla v době diagnózy CRPC bolestivé symptomy, v průběhu sledování se poté bolesti objevily až u 89 % mužů. Populace pacientů s CRPC byla také zatížena vysokou pravděpodobností vzniku skeletálních komplikací, nejčastěji se jednalo o zborcení obratlových těl (21 %), patologické fraktury (14 %) a útlak míchy (10–24 %).

Současná praxe v terapii pokročilého karcinomu prostaty

Doporučení Evropské urologické společnosti pro léčbu karcinomu prostaty (EAU Guidelines) byla poprvé publikována v roce 2001 a v po-

slední době jsou každoročně aktualizována, včetně kapitol o hormonální léčbě nebo terapii CRPC. Doporučení jsou také k dispozici on-line na webových stránkách odborné společnosti (4). Klinická praxe ale bohužel často jejich aplikaci neumožňuje, neboť řada pacientů nesplňuje kritéria studií, na základě kterých byla doporučení stanovena. Lékaři se tak často musí rozhodovat podle vlastních zkušeností nebo na základě konzultací s ostatními kolegy. Velká část doporučených postupů také spíše cituje závěry klinických prací, bez jednoznačného návodu pro ošetřující lékaře. Průzkum mezi 242 urology ve Španělsku zahrnul celkem 16 kontroverzních témat terapie KP (5). Celkový souhlas s tehdejšími EAU Guidelines (rok 2007) byl 52,1 %, v kapitole metastatického KP souhlasilo 47,9 % respondentů. Časnou hormonální léčbu u metastatického KP volilo 92,6 % lékařů, z toho kontinuální, respektive intermitentní terapii volilo 78,1 %, respektive 21,1 %. Více než polovina lékařů (58,7 %) by zahájila přímo kompletní androgenní blokádu. Studie se bohužel nedotazovala cíleně na CRPC, nehledě na to, že po šesti letech od jejího zadání je současná praxe jistě opět na odlišné úrovni. V letech 2009–2010 bylo v pěti evropských zemích dotázáno celkem 348 lékařů (191 urologů a 157 onkologů), jakým způsobem postupují u svých pacientů s metastatickým KP (6). Celkem byla posbírána data o 1 405 pacientech s CRPC. Urologové spolupracovali s radiačními, respektive klinickými onkology pouze ve 22 %, respektive 16 % případů. Většina společně řešených pacientů (73 %) měla metastatické onemocnění. Onkologové naopak spolupracovali s urology v 37 % případů. Všichni lékaři začínají hormonální léčbou, v případě progresu volila většina lékařů doplnění dalšími antiandrogeny (62 % urologů a 67 % onkologů). Průměrnou dobu do sekundární hormonální léčby odhadli lékaři na 19–24 měsíců. Polovina lékařů by při progresi na původním LHRH analogu tento lék ponechalo, 20 % by použilo jiná LHRH analoga a 28 % lékařů by dokonce léčbu LHRH ukončilo a pacienta by převedlo na bicalutamid, diethylstilbestrol nebo přímo indikovalo CHT. Zajímavý je fakt, že CHT by při progresi na sekundární hormonální léčbě volilo 79 % onkologů a pouze 64 % urologů. Dokonce samotná CHT bez další kastrací léčby by byla zvolena podle jednotlivých zemí až u 45 % pacientů. Pouze 60 % pacientů, kteří byli hodnoceni v této studii, skutečně podstoupilo CHT. Autoři studie uzavírají v diskuzi, že tehdejší doporučení stran léčby CRPC nebyla plošně akceptována a že spolupráce mezi jednotlivými odbornostmi u tohoto komplikovaného onemocnění má daleko k ideálnímu stavu.

Úloha multidisciplinárních týmů v léčbě karcinomu prostaty

V posledních letech se stále více zdůrazňuje význam mezioborové spolupráce při léčbě KP. Multidisciplinární týmy (MDT) vznikají především proto, že léčba KP je stále složitější pro velké množství dostupných modalit, zatím bez jednoznačného průkazu nadřazenosti některé z nich. Situace se dále komplikuje možnostmi aktivního sledování u nízkorizikového KP na straně jedné a relativně rychlým uváděním nových léků pro pokročilé onemocnění na straně druhé. Zvyšuje se počet diagnostikovaných pacientů mladšího věku, kteří budou řešit vliv léčby na kvalitu vlastního života a také přibývá mužů starších, u kterých indikujeme náročnou systémovou léčbu. Také nejsou jednotné názory na samotné provedení již zvolené modalit, např. typ radikální prostatektomie (RP) nebo typ, dávka a frakcionace radikální RT. V neposlední řadě hrají také roli zkušenosti a možnosti indikujícího lékaře, největší vliv má pak jeho odbornost. Celkem 79 % amerických urologů by v případě diagnózy KP u sebe samých volilo RP, zatímco 92 % radiačních onkologů by podstoupilo RT (7). Význam MDT spočívá především v možnosti zhodnotit všechny dostupné typy léčby s přihlédnutím k individuálním preferencím, komorbiditám a stavu pacienta. Týmu se má účastnit urolog, radiační onkolog a klinický onkolog, v ideálním případě také radiolog, patolog, některá zahraniční pracoviště využívají i přítomnosti specializovaných sester, sociálních pracovníků a odborníků z výzkumu. Není zatím pravidlem, aby se této konzultace účastnil i samotný pacient a mohl tak sám vyhodnotit navrhovaná řešení. Zásadní vliv na pacientovo rozhodnutí má totiž rozhovor s indikujícím lékařem, na našem pracovišti je to vždy urolog. Výhodou MDT je také zkrácení doby od diagnózy do léčby, kratší doba konzultací a snížení počtu návštěv pacienta na klinice před zahájením terapie (8). Volba léčebného postupu může být v MDT diametrálně odlišná v porovnání s indikacemi jednotlivých lékařů. Jedna ze studií zhodnotila 701 pacientů s lokalizovaným KP, kteří byli hodnoceni buď v rámci, nebo mimo MDT. Všichni pacienti nakonec zvolili pouze jednu z následujících možností: aktivní sledování, RP, RT nebo brachyterapii. Konzultace v rámci MDT téměř zdvojnásobila poměr aktivního sledování a snížila volbu RP, RT respektive brachyterapie o 24 %, 41 % respektive 30 % ($p < 0,001$). Volba aktivního sledování byla častější u starších a svobodných pacientů s vyšším počtem komorbidit a také

při konzultaci s déle praktikujícími lékaři nebo v rámci MDT (9). V návaznosti na tento přehledový článek je nutné také zmínit výhodu MDT u pacientů s primárně metastatickým KP nebo CRPC. Přítomnost klinického onkologa umožňuje správné posouzení vhodnosti CHT, radiační onkolog může zvážit paliativní ozáření bolestivých metastáz nebo aplikaci radiofarmak. Konzultovaný pacient také může vstoupit do klinických studií s novými hormonálními léky nebo dalšími preparáty, pokud jsou v rámci pracoviště k dispozici.

Dva klinické scénáře spolupráce urologů s onkology

Na dvou konkrétních kazuistikách bychom chtěli znázornit, jak důležitá může být pro pacienty s CRPC spolupráce všech dotčených odborníků. Musíme také přiznat, že ne vždy se názory urologické obce shodují s postupy onkologů a také že ne vždy jsou ty urologické nejlepší.

Dnes 61letý pacient byl v roce 2006 diagnostikován s lokálně pokročilým KP. Vstupní PSA bylo 25,7 ng/ml, na transrektální sonografii jsme vyslovili podezření na infiltraci semenného vaku vlevo, v biopsii byl zjištěn adenokarcinom GS 9 (4+5) téměř ve všech z osmi vzorků. Scintigrafie skeletu byla negativní, na CT byla identifikována bilaterální pánevní lymfadenopatie. Upustili jsme od původně zamýšlené RP a pacienta předali na onkologickou kliniku k zahájení léčby LHRH analogy. Společné konzilium v té době neproběhlo a RT jsme nezvažovali. Na onkologii byl pacient již od počátku léčen maximální androgenní blokádou s poklesem PSA na 2,25 ng/ml. V roce 2009 došlo k rychlému vzestupu PSA na 23,74 ng/ml a v té době jsme na urologické klinice otevřeli klinickou studii pro nemetastatický CRPC s inhibítorem endotelinového receptoru zibotentanem. Krátce po vstupu do studie ještě onkologové indikovali radikální radioterapii na oblast prostaty a byla přerušena léčba bicalutamidem. Pro bolesti hlavy a nespokojenost s léčbou byla studie se zibotentanem po několika týdnech ukončena. Radioterapie byla dokončena s dávkou 74 Gy na konci roku 2009 a následujících téměř 20 měsíců dosahovala hladina PSA neměřitelných hodnot. Na přelomu let 2009/2010 byla ukončena léčba LHRH analogem. Od poloviny roku 2012 dochází k postupnému vzestupu se současnou hodnotou PSA 0,32 ng/ml. Pacient zůstává stále bez léčby a zatím u něj nebyly zjištěny vzdálené metastázy, původně popisované uzliny jsou nyní pouze hraniční velikosti. Rozhodnutí onkologů o provedení radikální RT u pacienta s CRPC nebylo výsledkem

společného konzilia, nicméně je nutné uznat, že minimálně podle efektu na vývoj PSA bylo rozhodnutím správným.

V roce 2013 byla publikována malá retrospektivní studie o účinnosti RT u pacientů s nemetastatickým CRPC (10). Celkem 42 pacientů bylo nejdříve léčeno androgenní blokádou se střední dobou trvání 54 měsíců. Progrese po RT (78 Gy) nastala u 21 (50%) pacientů během střední doby 27,4 měsíců. U osmi z nich došlo pouze k elevaci PSA, u dalších 13 byly detekovány regionální nebo vzdálené metastázy. Celkem 10 pacientů zemřelo, všichni na progresi onemocnění. Pětileté přežití bez biochemické progrese, resp. nádorově specifické přežití bylo 39,4%, resp. 65%. Benefit RT byl pozorován především u pacientů s nižším GS a hodnotou PSA < 5 ng/ml před zahájením ozařování.

Druhému pacientovi bude letos 80 let. V roce 2008 byla při PSA nad 1 000 ng/ml na jiném pracovišti provedena biopsie prostaty s nálezem adenokarcinomu GS 6 (3+3). Pacient následně podstoupil bilaterální orchiektomii s dobrou odpovědí s nadírem PSA 1,25 ng/ml. V roce 2011 byla pro vzestup PSA a zhoršení kostních bolestí zahájena CHT docetaxelem s prednisonem, která byla po čtyřech cyklech ukončena pro další progresi PSA a nálezu na scintigrafii. V březnu 2012 vstoupil pacient na naší klinice do protokolu s abirateronem bez kontroly placebem (tzv. Expanded Access Program). Došlo k rychlému poklesu PSA z 43,4 ng/ml na hodnotu 0,11 ng/ml. Biochemická progrese byla potvrzena až o 16 měsíců později, současná hodnota PSA dosahuje 82,9 ng/ml. Po dvou letech užívání abirateronu je pacient stále bez analgetické léčby, výkonnostní stav trvale odpovídá ECOG 1 a scintigrafický obraz je bez zhoršení nálezu. Na začátku studie byly zaznamenány vyšší hodnoty krevního tlaku a jednou došlo k mírné elevaci jaterních testů. Oba stavy nevyžadovaly přerušení medikace. Mezi nejčastější nežádoucí účinky AA patří dekompenzace hypertenze (22%), hypokalémie (17%), periferní otoky (28%) a elevace transamináz (8%) (12). Během léčby na našem pracovišti nebyl zatím pacient prezentován v rámci MDT, nicméně při klinické progresi onemocnění (symptomatologie, užití opiátů nebo skeletálních komplikacích) bude jeho stav jistě konzultován.

Role nových hormonálních preparátů v léčbě CRPC

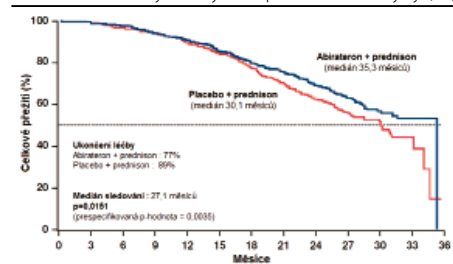
Abirateron acetát

Abirateron acetát (AA) byl historicky prvním antiandrogenem nové generace, který proká-

zal benefit prodloužení přežití pacientů s CRPC od nástupu docetaxelu. Výsledkem potentní blokády syntézy testosteronu je dosažení výrazně nižších kastročních hodnot (1–2 ng/dl), než je v současnosti uznávaný limit pro definici CRPC (50 ng/dl). Zatím není jasné, jestli může mít účinnější kastroční léčba vliv na přežití pacientů, nicméně se v literatuře objevují anekdotární publikace o prognostickém významu hladiny testosteronu při léčbě LHRH analogy (11). O mezinárodní multicentrické studii COU-AA-301 (12), která uvedla AA na trh, byly napsány desítky publikací a komentářů, které se pravidelně objevují v časopisech a na konferencích i v České republice. V dubnu 2011 obdržel povolení Food and Drug Administration (FDA) pro použití u pacientů s metastatickým CRPC s progresí po docetaxelu a stal se tak prvním molekulou ve své třídě v této indikaci. Od května téhož roku byl AA k dispozici pacientům v České republice ve stejné indikaci v rámci programu rozšířeného přístupu (Expanded Access Program) a zařazeno bylo více než sto pacientů. V červenci 2013 byla stanovena úhrada pro AA v České republice a program bude nyní ukončen. Nejnovější využití AA spočívá v podávání pacientům s progredujícím metastatickým CRPC ještě před zahájením CHT. Tato indikace byla schválena FDA na konci roku 2012 na základě výsledků druhé rozsáhlé studie COU-AA-302, žádost o schválení v České republice byla podána v únoru letošního roku. V této studii bylo celkem 1 088 pacientů randomizováno v poměru 1:1 k podání 1 000 mg AA p.o. v jedné dávce nebo k placebu p.o. Všichni pacienti užívali 10 mg prednisonu p.o. ve dvou rozdělených dávkách. Mezi hlavní vstupní kritéria patřily metastatický CRPC, biochemická nebo radiografická progrese, dobrý výkonnostní stav pacienta (ECOG 0–1) a pouze minimálně symptomatické nebo asymptomatické onemocnění (podle Brief Pain Inventory dotazníku – BPI). Primárními cíli studie bylo celkové přežití a přežití bez radiografické progrese. Na základě druhé průběžné analýzy (13), která prokázala prodloužení celkového přežití ve skupině pacientů užívajících AA (medián v době analýzy pro abirateron nedosažen, pro placebo 27,2 měsíců), byla studie odslepena a všem pacientům bylo umožněno přestoupit na účinnou medikaci. Třetí průběžná analýza byla publikována na ASCO Genitourinary cancers (ASCO GU) 2013 v Orlandu (14). V čase této analýzy došlo při střední době sledování 27,1 měsíců celkem ke 434 úmrtím a u celkem 644 pacientů byla zjištěna radiografická progrese. Léčba byla ukončena u větší části pacientů užívajících placebo (77% vs. 89%). Ve skupině

s AA byla prodloužena jak do progresu onemocnění (16,5 vs. 8,3 měsíců, $p < 0,0001$), tak celkové přežití pacientů (35,3 vs. 30,1 měsíců, $p = 0,0151$) (obrázek 2). Abirateron snížil riziko progresu o 47 % a riziko úmrtí o 21 %. Relativně přísně nastavená ($p = 0,0035$) prespecifikovaná statistická hladina významnosti nebyla u celkového přežití bohužel dosažena. Řada klinických studií se potýká s problémem přechodu části pacientů na účinnou léčbu již během studie (tzv. cross-over). Z tohoto důvodu není často možné jednotlivá ramena studie správně porovnat, protože není jasné, zda je statistická (ne) významnost způsobena nedostatečnou účinností léku ve skupině s léčivem nebo právě dobrou účinností i ve skupině s předchozím placebem. Existuje řada statistických metod, které dokáží analyzovat vliv cross-ovu na celkové přežití (15) a tento efekt bude jistě v závěrečné publikaci ke studii COU-AA-302 komentován. Všechny sekundární cíle studie byly splněny s benefitem pro pacienty užívající AA. Doba do užití opiátů byla prodloužena u skupiny s AA (střední doba nedosažena vs. 23,7 měsíců pro placebo), stejně jako doba do CHT (26,5 vs. 16,8 měsíců). Významné bylo i prodloužení doby do biochemické progresu (11,1 vs. 5,6 měsíců) a do zhoršení klinického stavu (12,3 vs. 10,9 měsíců). Subanalýza v rámci třetí průběžné analýzy ukázala na menší benefit AA pro podskupinu pacientů s horším výkonnostním stavem (ECOG=1), přítomností bolestivých symptomů (BPI 2–3) a viscerálními metastázami, nicméně je stále nutné brát na vědomí výše uvedený design studie. V poslední době se také na konferencích a v literatuře objevují zprávy o účinnosti nového cytostatika ze skupiny taxanů, cabazitaxelu, u pacientů se špatně diferencovaným KP (GS 8–10). Autoři jedné italské studie hodnotí 47 prospektivně zařazených pacientů s CRPC, kterým bylo podáno průměrně devět cyklů cabazitaxelu. Střední doba do progresu byla sedm měsíců a střední doba celkového přežití 14 měsíců. V multivariátní analýze bylo GS 8–10 nezávislým prediktorem prodlouženého intervalu bez progresu s redukcí rizika progresu o 64 %. Celkové

Obrázek 2. Celkové přežití pacientů ve studii COU-AA-302 – výsledky třetí průběžné analýzy (14)

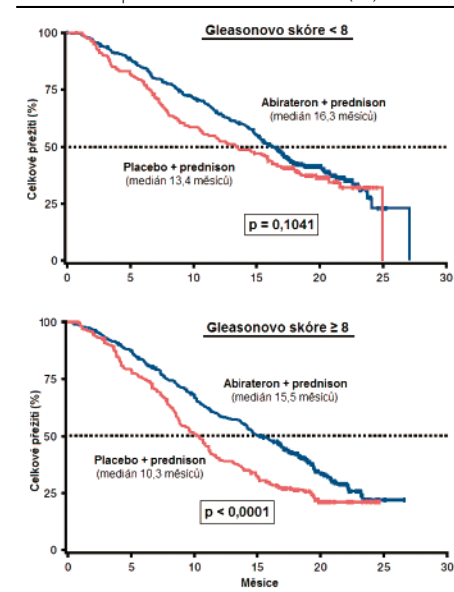


přežití ale nebylo významně ovlivněno (16). Byla vytvořena hypotéza, že by nové antiandrogeny mohly mít nižší efekt u agresivních forem KP a druhou linií léčby by po selhání docetaxelu u těchto pacientů měl být cabazitaxel. Je pravdou, že vliv AA v jednotlivých podskupinách podle GS nebyl v původních publikacích studií COU-AA-301 a 302 hodnocen. Na posledním kongresu ASCO GU 2014 v San Franciscu byla proto dodatečná analýza s ohledem na GS prezentována (17). Více než polovina případů ve studiích 301 a 302 byla diagnostikována s GS 8–10 (51 % resp. 54 %). Ve studii 301 dosáhl rozdíl v celkovém přežití u pacientů s GS ≥ 8 celkem 5,2 měsíců proti placebo ($p < 0,0001$, obrázek 3), zatímco u pacientů s GS < 8 rozdíl signifikantní nebyl (16,3 vs. 13,4 měsíců, $p = 0,1041$). Ve studii před docetaxelem se situace obrátila, statisticky významný rozdíl zaznamenala skupina pacientů s GS < 8 ($p = 0,0295$), u špatně diferencovaných karcinomů se výsledky nelišily od placeba (31,6 vs. 30,0 měsíců, $p = 0,1786$). Zde se ale již opět uplatňuje výše zmíněný cross-over léčby. Autoři uzavírají, že v éře nových antiandrogenů nemusí být GS relevantní v předpovídání efektivity AA u pacientů s CRPC.

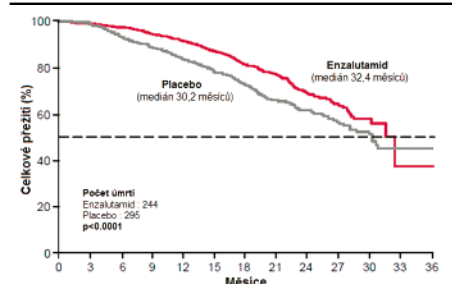
Enzalutamid

Enzalutamid je nový hormonální preparát, který účinkuje obdobným způsobem, jako původní antiandrogeny. Význam enzalutamidu navíc spočívá v tzv. trimodálním efektu. Váže se na androgenní receptor, blokuje jeho přesun do blízkosti buněčného jádra a zamezuje také aktivaci androgen responzivních elementů v jádře spolu s bloádou dalších aktivátorů transkripce. Efekt enzalutamidu u CRPC progredujícím po předchozí CHT docetaxelem byl potvrzen v registrační studii fáze III (AFFIRM), která byla již mnohokrát citována včetně českých odborných časopisů (18). Celkové přežití bylo signifikantně delší ve skupině s enzalutamidem (18,4 vs. 13,6 měsíců), relativní riziko úmrtí bylo u studijní medicíny nižší o 37 %. Také u ostatních cílů studie byl prokázán benefit studijního preparátu. Enzalutamid prodloužil dobu do radiografické progresu (8,3 vs. 2,9 měsíců), dobu do první kostní příhody (16,7 vs. 13,3 měsíců), dobu do progresu PSA (8,3 vs. 3,0 měsíců), radiografickou odpověď (29 % vs. 4 %), PSA odpověď (54 % vs. 2 %), včetně efektu na zlepšení kvality života (43 % vs. 18 %). U všech parametrů byly rozdíly statisticky významné ($p < 0,001$). Omezený benefit byl pozorován v podskupinách pacientů s horším výkonnostním stavem (ECOG=2), dvěma předchozími režimy CHT a viscerálními

Obrázek 3. Celkové přežití ve studii COU-AA-301 – stratifikace podle Gleasonova skóre (17)



metastázami. Pozitivní výsledky umožnily zahájení studie na další úrovni léčby metastatického CRPC, nyní před podáním CHT. Studie PREVAIL zařadila během dvou let celkem 1 717 pacientů, mezi hlavní vstupní kritéria patřily chemonaivní CRPC, biochemická nebo radiografická progresu, dobrý klinický stav pacientů (ECOG 0–1) a žádná nebo minimální bolestivá symptomatologie. První výsledky byly ohlášeny v tiskové zprávě dne 22. 10. 2013 a oficiální prezentace proběhla na letošním ASCO GU 2014 (19). Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k podání 160 mg enzalutamidu p.o. v jedné dávce nebo placebu p.o. Primárními cíli studie byly celkové přežití a doba do progresu onemocnění. Průběžná analýza byla provedena po 540 úmrtích, vzhledem ke statistickým výsledkům byla studie odlepena a všichni pacienti užívající placebo měli možnost přejít na účinný preparát. Střední doba sledování byla 22,2 měsíců, déle než jeden rok užívalo enzalutamid 68 % pacientů, proti 18 % pacientů s placebem. Celkové přežití dosáhlo signifikantně lepšího výsledku ve skupině s enzalutamidem (32,4 vs. 30,2 měsíců, $p < 0,0001$). Enzalutamid snížil relativní riziko úmrtí o 29 % (obrázek 4). Došlo také k prodloužení přežití bez radiografické progresu ($p < 0,0001$). Spodní hranice 95 % konfidenčního intervalu pro enzalutamid byla 13,8 měsíců, medián dosažen nebyl, pro placebo byl medián přežití bez progresu 3,9 měsíců. Riziko progresu nebo úmrtí bylo redukováno celkem o 81 %. Následná léčba byla častěji indikována ve skupině s placebem (40,3 vs. 70,3 %). Studijní lék oddálil dobu do CHT o více než 17 měsíců (28,0 vs. 10,8 měsíců). Radiografická odpověď podle RECIST kritérií nastala u 58,8 % pacientů užívajících enzalutamid, z toho kompletní re-

Obrázek 4. Celkové přežití pacientů ve studii PREVAIL (19)

mise dokonce téměř u pětiny mužů. Při déle než trojnásobném trvání léčby enzalutamidem proti placebu (16,6 vs. 4,6 měsíců) byl zaznamenán stejný profil i počet nežádoucích událostí (96,9 vs. 93,2%), včetně třetího a vyššího stupně (42,9 vs. 37,1%). Nejčastějším vedlejším účinkem byla únava, bolest zad, zácpa a bolesti kloubů. Ve skupině s enzalutamidem bylo hlášeno více kardiovaskulárních příhod (10,1 vs. 7,8%) a dekompenzace hypertenze (13,4 vs. 4,1%). Během studie došlo ke dvěma epileptickým záchvatům, popisovaným i v předchozích klinických zkouškách. Ve studii bylo zařazeno přibližně 12% pacientů s viscerálními metastázami, tato jediná podskupina měla z podání enzalutamidu pouze omezený benefit. Léčba enzalutamidem je hodnocena jako bezpečná a efektivní a předpokládá se, že lék bude brzy schválen pro použití i pro skupinu chemo-naivních pacientů. Vzhledem k tomu, že AA je na trhu déle než výše diskutovaný preparát, jsou k dispozici údaje o efektu enzalutamidu v populaci pacientů progredujících po docetaxelu a následném AA (20–22). Většina publikací se zatím zabývá biochemickou odpovědí nebo dobou do progresu. Pokles PSA o $\geq 30\%$ z původních hodnot nastane u cca 22–46%, střední doba do progresu PSA dosahuje cca 84–113 dnů, střední doba do radiografické progresu 86–150 dnů. V jedné studii byla PSA odpověď po enzalutamidu samotném 55%, po dobrém efektu AA 46% a při rezistenci na AA pouze 32%. Nejčastějším důvodem ukončení léčby enzalutamidem po AA byla kromě progresu výrazná únava. Ojediněle hlášené celkové přežití dosahovalo cca 135–255 dnů, v jedné práci bylo průměrné přežití od zahájení léčby docetaxelem celkem 42 měsíců. Z dostupných dat není možné jednoznačně uzavřít, kteří pacienti budou z podávání enzalutamidu v druhé linii hormonální deprivace po docetaxelu a AA profitovat. V současné době je enzalutamid registrován pro použití u pacientů s metastatickým CRPC progredujícím při nebo po léčbě docetaxelem a žádost o úhradu ze zdravotního pojištění byla popsána v lednu tohoto roku. Léčba bude probíhat v České republice v rámci komplexních onkologických center.

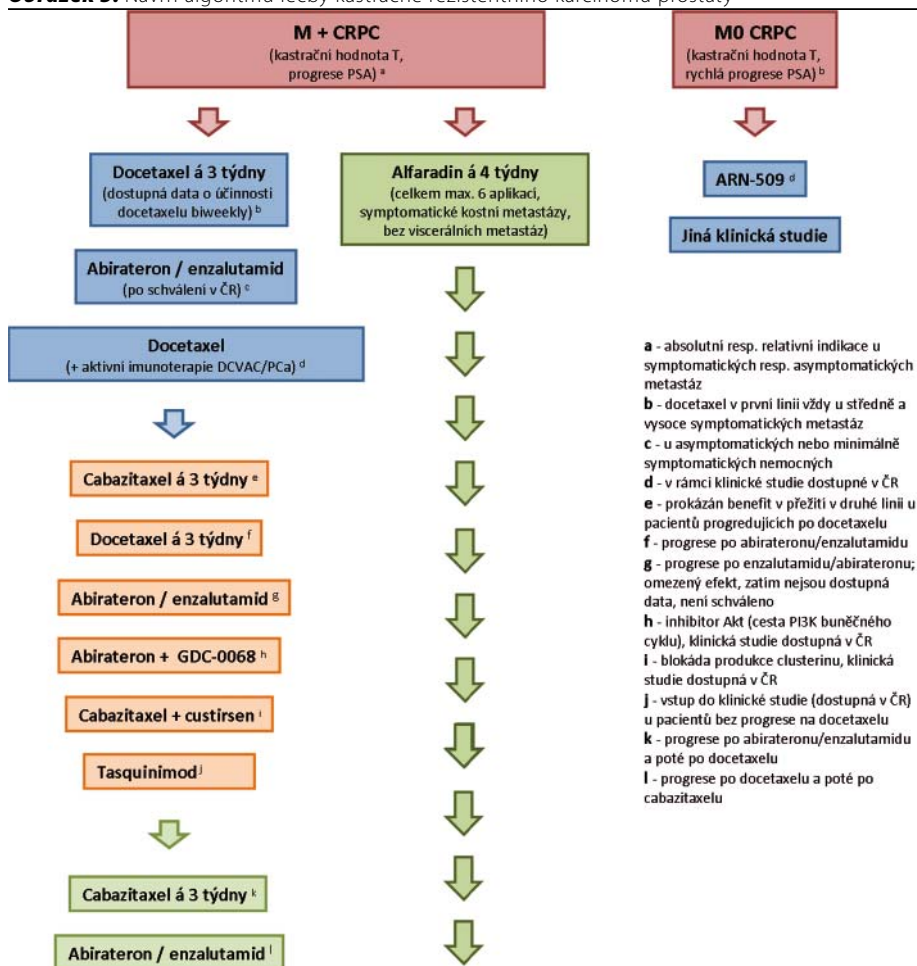
Radium-223 (Alfaradin) v léčbě metastatického karcinomu prostaty

Radium-223 dichlorid je cílený alfa zářič, který se selektivně váže do oblastí zvýšeného kostního metabolismu v kostních metastázách a vyzařuje částice alfa krátkého dosahu ($< 100 \mu\text{m}$). Jedná se o osteotropní látku, která se váže na novotvorenou kostní hmotu, především v oblastech osteoblastických nebo sklerotických metastázách. Vysokoenergetické částice záření alfa indukují zlomy v dvoušroubovici DNA, které vedou k vysoce účinnému cytotoxickému efektu v cílených oblastech. Krátký dosah alfa částic také přináší minimální toxický efekt na přilehlé zdravé tkáně, včetně nežádoucího efektu na činnost kostní dřeně. Preparát alfaradin byl testován ve velké studii fáze III, která zařadila celkem 921 pacientů do skupiny s účinnou látkou nebo placebem (ALSYMPCA). Celkem bylo podáno šest injekcí každé čtyři týdny. Primární cíl studie bylo celkové přežití. Zařazení byli pacienti s progresivním CRPC po léčbě docetaxelem nebo nemožností jeho podání a dvěma a více kostními ložisky bez viscerálních metastáz. Pacienti museli mít symptomatické kostní metastázy s nutností pravidelného podávání analgetik nebo aplikování paliativní radioterapie během 12 týdnů před randomizací.

Aktualizovaná analýza byla provedena při celkem 528 úmrtích, dříve než bylo povoleno odslepení studie a přechod všech pacientů z placeba na účinnou látku. Celkové přežití bylo významně delší u pacientů s alfaradinem proti placebu (14,9 vs. 11,3 měsíců; $p < 0,001$). Zhodnocení všech hlavních sekundárních cílů také prokázalo benefit alfaradinu proti placebu. Nežádoucí účinky třetího a vyššího stupně byly srovnatelné mezi oběma skupinami (23). Subanalýza této studie prokázala nižší výskyt symptomatických kostních příhod ve skupině s alfaradinem proti skupině s placebem (202 vs. 116 pacientů; 33% vs. 38%). Doba do první příhody byla také delší ve skupině s alfaradinem (15,6 vs. 9,8 měsíců; $p=0,00037$). Riziko paliativní radioterapie, resp. komprese míchy bylo také nižší o 33%, resp. 48% ve větvi s alfaradinem. Radium-223 naopak nebylo účinnější ve snížení rizika vzniku patologické fraktury nebo nutnosti ortopedické intervence (24).

Návrh léčebného postupu CRPC v roce 2014

V předchozím textu jsme opakovaně zmínili, že se diagnóza KP stává v poslední době stále komplikovanější. Jedním z faktorů, které k tomuto stavu přispívají, je dostupnost dalších metod léčby,

Obrázek 5. Návrh algoritmu léčby kastračně rezistentního karcinomu prostaty

nejen z oblasti farmakologické. Budoucím trendem se také možná stane radioterapie oligometastatického onemocnění v kombinaci s dlouhodobou hormonální léčbou. Nové hormonální preparáty a cytostatika situaci činí ještě nepřehlednější, nehledě na další léčiva, která jsou stále využívána k léčbě CRPC (estramustin, vinorelbin). Do hry také vstupuje zcela nové radiofarmakum – alfaradin. Na základě výše uvedených studií, podle doporučení EAU a AUA a s doplněním informací z posledního kongresu ASCO GU jsme se pokusili připravit návrh algoritmu léčby pacientů s CRPC. Před stanovením diagnózy CRPC by mělo být prokázáno, že je dosaženo kastrací hladiny testosteronu a měla by být provedena nejméně jedna další hormonální manipulace (nejčastěji přidání bicalutamidu a následné odejmutí při progresi). U všech pacientů je vhodné pokračovat v kastrací léčbě (LHRH analogy, antagonisté nebo bilaterální orchiektomie). Jednoznačnou indikací pro CHT docetaxelem je symptomatické metastatické onemocnění, relativní indikací asymptomatická progresie kostních a viscerálních metastáz, progresie uzlinového postižení nebo rychlá elevace PSA se současně přítomnou diseminací. U pacientů nevhodných k docetaxelu, s nežádoucími účinky CHT nebo progresí na léčbě či krátce po ukončení je možné pokračovat medikací AA nebo enzalutamidem. Při progresi na docetaxelu lze zvolit také druhou linii CHT cabazitaxelem. Sekvenování nových antiandrogenů ve stádiu po CHT je zatím nejasné. Obecně platí, že enzalutamid po AA vykazuje méně odpovědí a doba do progresie je asi poloviční než v klinických studiích pouze s enzalutamidem, vyvstává tak otázka možné zkřížené rezistence. Obdobné výsledky byly ale již dříve publikovány i v opačné sekvenci AA po enzalutamidu, při následné léčbě abirateronem dojde k odpovědi PSA $\geq 30\%$ u 10–18% pacientů, střední doba do progresie byla 81–107 dnů a došlo k pouze ojedinělým radiografickým odpovědím. Celkové přežití po zahájení léčby abirateronem bylo v jedné studii 50 týdnů (25–26). Zkřížená rezistence se tak pravděpodobně uplatňuje bez ohledu na první zvolený preparát. Naopak pacienti s dobrou odpovědí na AA mají také poté dobrou odpověď na enzalutamid. Velmi dobrou prognózu pak mají pacienti s poklesem PSA na polovinu a více v prvním měsíci po zahájení léčby některým z nových antiandrogenů. Pacienti léčení docetaxelem a následným cabazitaxelem mají horší odpověď na enzalutamid pouze s ojedinělými případy poklesu PSA. Návrh léčebného schématu je uveden v následujícím grafu (obrázek 5). Zajímavý je fakt, že v obou zmiňovaných studiích (COU-AA-302 a PREVAIL) byla střední doba přežití pacientů užívajících pouze placebo delší

než 30 měsíců, což ukazuje na pečlivě vybranou populaci CRPC s relativně příznivými prognostickými parametry, která je v současné době zařazována do klinických studií.

Závěr

Spolupráce urologa s onkology a dalšími specializacemi nabývá v posledních letech na stále větším významu. Cílem uroonkologických konzilií je vybrat nejlepší léčebnou strategii podle individuálních potřeb každého pacienta. Nové hormonální preparáty budou jistě využívány nejen v léčbě CRPC progredujícím po CHT docetaxelem nebo ještě před jejím zahájením, ale také v časnějších stádiích diagnózy KP. Je nutné vzít ale na vědomí, že populace pacientů zařazovaných do studií je pečlivě vybraná a jistě neodpovídá většině mužů, které vidíme v denní praxi. Odpověď našich pacientů na nové preparáty tak bude pravděpodobně horší, než jsou publikované výsledky z randomizovaných klinických zkoušek.

Literatura

- Mužik J, Dušek L, Babjuk M, Kubásek M, Fínek J, Petruželka L. Uroweb – webový portál pro analýzu a vizualizaci epidemiologie, diagnostiky a léčby urologických malignit [online]. Masarykova univerzita, Brno, 2014. [cit. 2014–03–13]. Dostupný z WWW: <http://www.uroweb.cz>. ISSN 1804–6371. Verze 1.6d.
- Hirst CJ, Cabrera C, Kirby M. Epidemiology of castration resistant prostate cancer: a longitudinal analysis using a UK primary care database. *Cancer Epidemiol.* 2012; 36 (6): e349–353.
- Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract.* 2011; 65 (11): 1180–1192.
- http://www.uroweb.org/gls/pdf/09_Prostate_Cancer_LR.pdf. Přístup 10.3.2014.
- Alcaraz A, Burgos FJ, Córzar JM, et al. Prostate cancer in Spain: from guidelines to clinical practice. *BJU Int.* 2011; 108 (1): 61–66.
- Sternberg CN, Baskin-Bey ES, Watson M, et al. Treatment patterns and characteristics of European patients with castration-resistant prostate cancer. *BMC Urol.* 2013; 13: 58.
- Moore MJ, O'Sullivan B, Tannock IF. How expert physicians would wish to be treated if they had genitourinary cancer. *J Clin Oncol.* 1988; 6 (11): 1736–1745.
- Gardner TB, Barth RJ, Zaki BI, et al. Effect of initiating a multidisciplinary care clinic on access and time to treatment in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Oncol Pract.* 2010; 6 (6): 288–292.
- Aizer AA, Paly JJ, Zietman AL, et al. Multidisciplinary care and pursuit of active surveillance in low-risk prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2012; 30 (25): 3071–3076.
- Botticella A, Guarneri A, Filippi AR, et al. May non-metastatic clinically localized castration-resistant prostate cancer after primary androgen ablation benefit from salvage prostate radiotherapy? *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013; 139 (11): 1955–1960.
- Perachino M, Cavalli V, Bravi F. Testosterone levels in patients with metastatic prostate cancer treated with luteinizing hormone-releasing hormone therapy: prognostic significance? *BJU Int.* 2010; 105 (5): 648–651.
- 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.
- Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013; 368 (2): 138–148.

- Rathkopf DE, Smith MR, deBono 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).
- Bagdonavičius V, Hafdi MA, Nikulin M. Analysis of survival data with cross-effects of survival functions. *Biostatistics* 2004; 5 (3): 415–425.
- Buonerba C, Pond GR, Sonpavde G, et al. Potential value of Gleason score in predicting the benefit of cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol.* 2013; 9 (6): 889–897.
- Fizazi K, Flaig TW, Ohlmann CH, et al. Does Gleason score (GS) predict efficacy of abiraterone acetate (AA) therapy in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)? An analysis of AA phase 3 trials. *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl 4; abstr 20).
- Katolický J. Komentář ke studii Enzalutamid v terapii pacientů s karcinomem prostaty rezistentním vůči kastraci – studie AFFIRM. *Farmakoterapie*, 2013; 9 (2): 163.
- Beer TM, Armstrong AJ, Sternberg CN, et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Prostate Cancer (mCRPC): Results of Phase 3 PREVAIL Study. *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl 4; abstr LBA1).
- Sandhu GS, Parikh RA, Appleman LJ. Enzalutamide after abiraterone in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl 4; abstr 240).
- Roeder MA, Thomsen FB, Brasso K. Biochemical response to enzalutamide therapy in patients with mCRPC following docetaxel and abiraterone treatment. *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl 4; abstr 202).
- Vera-Badillo FE, Leibowitz-Amit R, Templeton A. Clinical activity of enzalutamide against metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in patients who have progressed on abiraterone acetate: The Princess Margaret experience. *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl 4; abstr 159).
- Loriot Y, Bianchini D, Ileana E, et al. Antitumour activity of abiraterone acetate against metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and enzalutamide (MDV3100). *Ann Oncol.* 2013 Jul; 24 (7): 1807–1812.
- Noonan KL, North S, Bitting RL, et al. Clinical activity of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after enzalutamide. *Ann Oncol.* 2013 Jul; 24 (7): 1802–1807.
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013; 369 (3): 213–223.
- Sartor O, Coleman R, Nilsson S, et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15 (7): 738–746.

Článek přijat redakcí: 16. 3. 2014

Článek přijat k publikaci: 25. 3. 2014

Převzato a upraveno
z *Urol. praxi*, 2014; 15(3): 55–60.

MUDr. Otakar Čapoun, FEBU

Urologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze
Ke Karlovu 6, 128 00 Praha 28
otakar.capoun@vfn.cz