

Hormonální léčba karcinomu prostaty

Jana Katolická

Onkologicko-chirurgické oddělení, FN u sv. Anny, Brno

Karcinom prostaty je v úvodu hormonálně senzitivní onemocnění. Jednoznačné postavení má androgen deprivace (ADT) v kombinaci s radioterapií u lokalizovaného onemocnění bez průkazu vzdálených metastáz u pacientů s vysokým rizikem. V I. linii léčby metastatického onemocnění se uplatňuje farmakologická nebo chirurgická kastrace v monoterapii. Hormonální léčba prokázala svůj vliv na přežití také u kastrace rezistentního onemocnění. Výsledky studií s abirateronem a enzalutamidem ukázaly, že lze očekávat benefit antiandrogenů u metastatického kastrace rezistentního karcinomu prostaty (mCRCP) i po předléčení docetaxelem.

Klíčová slova: androgen deprivace, abirateron, enzalutamid.

Hormonal therapy for prostate cancer

Prostate cancer is initially a hormone-sensitive disease. The mainstay of treatment is androgen deprivation therapy (ADT) in combination with radiotherapy in localized disease with no evidence of distant metastases in high-risk patients. Pharmacological or surgical castration in monotherapy is also used in the first-line treatment of metastatic disease. Hormonal therapy has been shown to have an effect on survival in castration-resistant disease. The results of studies with abiraterone and enzalutamide have shown that antiandrogens can be expected to be beneficial in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) even after pretreatment with docetaxel.

Keywords: androgen deprivation therapy, abiraterone, enzalutamide.

Onkologie 2014; 8(5): 228–230

Androgenní blokáda je hlavním terapeutickým postupem v léčbě pokročilého karcinomu prostaty. U většiny takto léčených pacientů ústí androgenní deprivace v pokles sérových hladin PSA (prostatického antigenu), zmenšení nádorové hmoty, ústupu symptomů. Endokrinní suprese lze navodit farmakologicky. Chirurgická kastrace vede ke snížení hladin testosteronu na tzv. kastrací hladinu testosteronu. Takto nízkých hladin dosáhneme i aplikací LHRH (luteinizační hormon) agonistů a LHRH antagonistů či estrogeny. Výhodou farmakologické kastrace je především její reverzibilní charakter. Nejsou zaznamenány data o rozdílech v době do progresu onemocnění v přežití mezi chirurgickou a chemickou kastrací, ale chemická kastrace je spojována s lepší kvalitou života (1).

V první linii léčby pokročilého nebo metastatického karcinomu prostaty je užívána výhradně monoterapie – chirurgická nebo farmakologická kastrace s použitím LHRH analog nebo LHRH antagonistů. Vzhledem k malému přínosu z hlediska snížení rizika úmrtí není maximální androgenní blokáda (MAB) v první linii doporučena pro běžnou klinickou praxi (2). Na začátku léčby LHRH agonisty dochází k přechodnému zvýšení hladin testosteronu, tzv. flare-up fenoménu, které může u 4–10% pacientů s pokročilým nebo metastatickým onemocněním vést ke zhoršení kostní bolesti, subvezikální obstrukce s akutním renálním selháním nebo míšní kompresí (3). K prevenci flare-up fenoménu u pacientů s metastatickým onemocněním se po dobu 2–7 dní kombinuje

léčba LHRH agonistou s antiandrogenem, poté se antiandrogen vysazuje a pokračuje se v monoterapii LHRH agonistou. Nutnost kombinace s antiandrogenem odpadá při podání LHRH antagonistů nebo u chirurgické kastrace. Efektivita léčby farmakologickou kastrací by měla být potvrzena dosažením kastrací hladiny testosteronu.

Působení testosteronu na nádorovou tkáň lze zabránit také podáním antiandrogenů. Při podání steroidních antiandrogenů se hladiny testosteronu snižují asi na 1/4 původní hodnoty, při podání čistých, nesteroidních antiandrogenů se hladiny testosteronu naopak zvyšují. Podání antiandrogenů v monoterapii je z hlediska onkologické bezpečnosti u metastatického onemocnění nepřijatelné.

Maximální androgenní blokáda v II. linii (tedy přidání antiandrogenu při selhání monoterapie) prodlužuje odpověď k hormonální léčbě průměrně o 6 měsíců. Selže-li MAB, je léčba antiandrogenem ukončena, nastavená kastrací léčba je ponechána. Fenomén vysazení antiandrogenu (AAWP – antiandrogen withdrawal phenomenon) vede po vysazení antiandrogenů asi u 30% nemocných k významnému poklesu PSA. Léčebné režimy hormonální suprese mohou být kontinuální nebo intermitentní. Při selhání intermitentní terapie je možno konvertovat podávání na kontinuální.

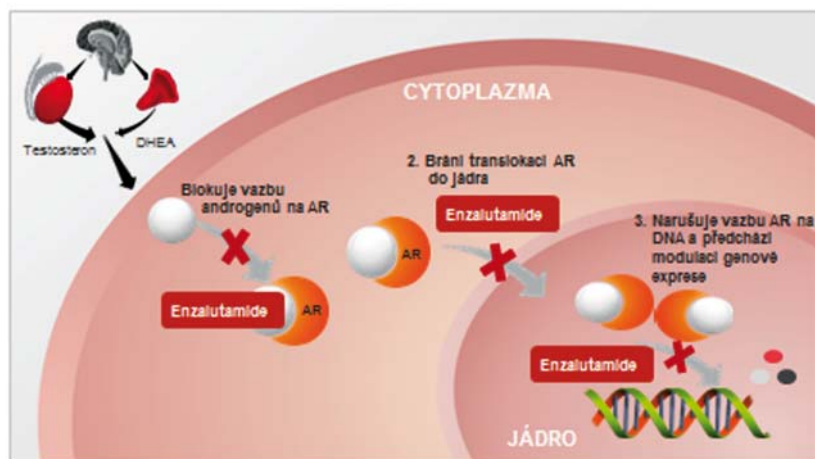
Jaký je pohled na androgen deprivaci v terapii u lokalizovaného onemocnění bez průkazu vzdálených metastáz u pacientů s nízkým a středním rizikem (cT1–cT2b, GS (Gleasonovo

skóre) 2–7, PSA < 20 ng/ml)? Definitivní výsledky studie Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9408 poukázali na to, že kombinace konvenční radioterapie (RT < 72 Gy) s krátkodobou ADT u pacientů se středním rizikem přinesla benefit jak z hlediska lokální kontroly, tak celkového i nádorově specifického přežití (4).

Jednoznačné postavení má androgen deprivace v terapii u lokalizovaného onemocnění bez průkazu vzdálených metastáz u pacientů s vysokým rizikem (cT2c, GS 8–10, PSA > 20 ng/ml). Celá řada klinických randomizovaných studií podpořila androgenní terapii v kombinaci s radioterapií u pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty vysokého rizika. Takto léčení nemocní mají významně nižší riziko lokální rekurence, celkový přínos z hlediska biochemické recidivy a doby bez progresu onemocnění. V EORTC studii 22863 byli pacienti léčení samotnou radioterapií (70 Gy) nebo RT v kombinaci s ADT po dobu 3 let (5). Přínos v celkovém přežití při pěti- i desetiletém sledování byl 20% pro kombinovanou terapii. Další studie EORTC 9202 hodnotila přínos šestiměsíční nebo tříleté androgenní deprivace v kombinaci s radioterapií. Benefit v nádorově specifickém přežití byl prokázán u dlouhodobé ADT (hazard ratio [HR]: 1,71; 95% [CI], 1,14–2,57; p = 0,002) (6). Benefit dlouhodobé androgenní deprivace v kombinaci s RT na celkové přežití byl prokázán zejména v podskupině nemocných s GS 8–10.

Androgen deprivace léčby se uplatňuje v časném podání jako adjuvantní terapie u lokálně pokročilého onemocnění a nemocných

Obrázek 1. Enzalutamid cílí přímo na AR a jeho efekt se v AR signální cestě projevuje ve třech krocích



AR – androgenní receptor; DHEA – dehydroepiandrosteron; DHT – dihydrotestosteron

s uzlinovým postižením. Klinická studie Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 3886 randomizovala pacienty po radikální prostatektomii s patologicky ověřeným metastatickým postižením uzlin do ramene s časnou androgenní deprivací a odloženou (v době průkazu kostních metastáz) (6). V mediánu 11,9letého sledování bylo prokázáno významně lepší celkové přežití ($p = 0,04$) a nádorově specifické přežití ($p < 0,0001$) u nemocných s časnou androgenní bloádou. PSA doubling time (DT) < 12 měsíců měl největší prognostický význam ohledně stanovení úmrtí na karcinom prostaty po radikální terapii lokalizovaného karcinomu.

Hormonální léčba prokázala svůj vliv na přežití nejen v léčbě kastročně senzitivního onemocnění, ale také u kastročně rezistentního onemocnění. Výsledky studií s abirateronem a enzalutamidem prokázaly, že lze očekávat benefit antiandrogenů na přežití u metastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty (CRCP) i po předléčení docetaxelem bez ohledu na hladinu testosteronu a předchozí běžnou antiandrogenní terapii.

Abirateron acetát je první specifický inhibitor biosyntézy androgenu v nadledvinách, varlatech a také tumoru prostaty prostřednictvím ovlivnění CYP 17, který v kombinaci s malou dávkou prednisonu prokázal vliv na přežití u nemocných s CRCP po předchozí léčbě docetaxelem v I. linii ve studii III. fáze COU-AA-302. Do multicentrické, randomizované, placebem kontrolované studie III. fáze bylo zařazeno 1195 nemocných na základě performans status (PS), předchozí terapie, algického syndromu, charakteru progresu onemocnění, a to v poměru 2:1 pro abirateron v kombinaci s prednisonem oproti placebu s prednisonem (7). Nemocní, předléčení docetaxelem, užívali 5 mg prednisonu dvakrát

denně v kombinaci s abirateronem v celkové denní dávce 1 000 mg (jedna tableta á 250 mg) nebo čtyřmi tabletami placeba. Ze studie byli vyřazeni nemocní s viscerálními metastázami a nemocní s předchozí terapií ketokonazolem trávající déle než 7 dní. Jako primární cíl byla hodnocena doba přežití bez radiologicky potvrzené progresu u měkkých tkání, u kostních metastáz nebo úmrtí na všechny příčiny (rPFS). Dále byly sledovány sekundární cíle: doba do použití opiátů pro nádorovou bolest, doba do zahájení cytotoxické chemoterapie, zhoršení klinického stavu a doba do progresu PSA. Během studie proběhli celkem tři předběžné analýzy. V době kdy byl medián sledování 27,1 měsíce, tzn. v době třetí analýzy, bylo dosaženo statisticky signifikantního rPFS (95 % CI) = 0,53 (0,45–0,62); $p < 0,0001$ a celkové přežití bylo prodlouženo v rameni abirateron a prednison na 14,8 měsíce oproti 10,9 měsíců v rameni s placebem (HR 0,65; 95 % CI, 0,54–0,77; $p < 0,001$) (8). Těchto výsledků ve prospěch abirateronu s prednisonem bylo dosaženo ve všech podskupinách, u nemocných s PS 0, 1, u nemocných mladších 65 let, ve věku 65–75 let a také nemocných starších 75 let. Přínos léčby abirateronem a prednisonem byl statisticky signifikantní také v hodnocení všech sekundárních cílů. V jedné ze subanalýz studie (9) byl sledován vliv terapie cílené na kostní postižení (bone-targeted therapy, BTT) na oddálení symptomatické progresu u pacientů s metastázami do kostí. Medián sledování v době analýzy byl 27,1 měsíce, nemocní byli léčeni kyselinou zoledronovou nebo jiným bisfosfonátem, dále denosumabem nebo jinou BTT. U pacientů užívajících BTT bylo prokázáno delší celkové přežití, delší doba do použití opiátů pro nádorovou bolest a delší doba do zhoršení PS. Další subanalýza hodnotila vztah vstupního PSA a míry

poklesu PSA k přežití bez radiologicky doložené progresu (7). Byly analyzovány kvartily vstupního PSA a procentuální pokles PSA od vstupu do minimálních hodnot (nadiru). Celkem 10% nemocných léčených abirateronem a prednisonem dosáhlo nedetekovatelných hodnot PSA ve srovnání s 3% léčenými pouze prednisonem. Byla pozorována snaha ke snížení rizika progresu při snížení vstupního PSA a nárůstu procentuálního poklesu PSA.

Dalším zástupcem z řad hormonálních preparátů, který se v léčbě kastročně rezistentního karcinomu prostaty uplatňuje je enzalutamid. Enzalutamid je antagonist androgenních receptorů, inhibuje přenos signálu v místě androgenního receptoru (AR) ve třech krocích (10, 11): blokuje vazbu androgenů, brání translokaci androgenního receptoru do jádra a také blokuje jeho vazbu na deoxyribonukleovou kyselinu (DNA) a aktivaci transkripce (obrázek 1).

Podle výsledků studie III. fáze s názvem AFFIRM (A Study Evaluating the Efficacy and Safety of the Investigational Drug MDV3100), (12) enzalutamid signifikantně prodloužuje celkové přežití (OS) ve srovnání s placebem, medián celkového přežití byl 18,4 oproti 13,6 měsíců ($p < 0,001$) a léčba enzalutamidem o 37% snižuje riziko úmrtí (HR = 0,63; CI: 0,53–0,75; $p < 0,001$). Zlepšení přežití bylo pozorováno ve všech podskupinách pacientů zahrnující rozdělení podle věku, ECOG performans status, geografické polohy centra, ve kterém studie probíhala, dále biochemických vyšetření zahrnujících sérovou hladinu prostatického antigenu (PSA) a laktát dehydrogenázy. Gleasonovo skóre bylo z hodnocení vyřazeno vzhledem k velkému počtu chybějících údajů. Nebyl zaznamenán rozdíl v přežití podle věku. Nemocní starší 65 let, kterých bylo ve studii 2,5krát více než mladších 65 let, přežívali v mediánu 18,4 měsíce po léčbě enzalutamidem. Doba jejich přežití se nelišila od přežití všech léčených v rameni s enzalutamidem. Při analýze předchozího počtu linií hormonální terapie (HT) nebyli v léčebném rameni s enzalutamidem zaznamenány žádné rozdíly (< 2 linie HT přežití 18,8 měsíce, > 2 linie HT 18,3 měsíce). Při hodnocení sekundárních cílů byl prokázán benefit enzalutamidu oproti placebu z hlediska hodnocení poklesu hladin PSA, radiologicky měřitelných ložisek, vzniku kostních komplikací i hodnocení celkové kvality života. Enzalutamid prokázal vyšší četnost léčebných odpovědí v měkkých tkáních ve srovnání s placebem: 29% nemocných v léčebném rameni dosáhlo kompletní nebo parciální remise (CR nebo PR) oproti 4% v kontrolním rameni s placebem ($p < 0,001$). Signifikantně více pacientů léčených

enzalutamidem dosáhlo zmírnění bolesti oproti placebové skupině (45 % vs. 7 %, $p = 0,0079$).

Závěr

Léčba karcinomu prostaty prošla v posledních letech výraznými změnami. Úspěšnost a efektivita hormonální léčby se v současné době neuplatňuje pouze u hormonálně senzitivního onemocnění, ale také ve fázi kastrálně rezistentního karcinomu. Stěžejním důvodem pro použití hormonální léčby u mužů s karcinomem prostaty, a to jak ve fázi lokálního, tak pokročilého onemocnění, je prodloužení přežití.

Literatura

1. Potosky AL, Knopf K, Clegg LX, et al. Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation therapy: results from Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3750–3757.
2. Prostate Cancer Trialist's Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer; an overview of the randomized trials. *Lancet* 2000; 339: 1491–1498.
3. Bubley GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 2001; 58(Suppl 1): 5–9.
4. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 107–118.
5. Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer. (an EORTC study): a phase III randomized trial. *Lancet* 2002; 360: 103–106.
6. Bolla M, de Reijke, Van Tienhoven C, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 2516–2527.
7. Ryan CHJ, Londhe A, Molina A, Smith MR, De Bono JS, Mulders R, et al. Relationship of baseline PSA and degree of PSA decline to radiographic progression-free survival (rPFS) in patients with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Results from COU-AA-302. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 5010).
8. de Bonno JS, Logothetis ChJ, et al. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2011; 364: 1995–2005.
9. Saad F, Fizazi K, Smith MR, Griffin TW, et al. Impact of concomitant bone-targeted therapies (BTT) on outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts) without prior chemotherapy (ctx) treated with abiraterone acetate (AA) or prednisone (P). *J Clin Oncol* 31, 2013(suppl; abstr 5037).
10. Tran C, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009; 324: 787–790.
11. Hu R, et al. Molecular processes leading to aberrant androgen receptor signaling and castration resistance in prostate cancer. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2010; 5: 753–764.
12. Scher HI, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1187–1197.

Článek přijat redakcí: 14. 1. 2014

Článek přijat k publikaci: 15. 5. 2014

MUDr. Jana Katolická, Ph.D.

Onkologicko-chirurgické oddělení, FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 53 Brno
jana.katolicka@fnusa.cz
