

Kontroverze v hormonální léčbě kastračně refrakterního karcinomu prostaty

Jana Katolická

Onkologicko-chirurgické oddělení FN u sv. Anny, Brno

Abirateron a enzalutamid prokázaly prodloužení přežití u nemocných s kastračně rezistentním karcinomem prostaty po předchozí léčbě docetaxelem. Oba také byly hodnoceny u chemo-naivních pacientů. Abirateron a enzalutamid mají nízkou toxicitu ve srovnání s chemoterapií. Dnes je jasné, že zkřížená rezistence mezi těmito hormonálními léky je potenciální terapeutický problém.

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

Controversies in the hormonal treatment of castration-resistant prostate cancer

Abiraterone and enzalutamide also led to an improved overall survival in docetaxel-treated patients with castration-resistant prostate cancer. Both have also been studied in chemotherapy-naïve patients. Abiraterone and enzalutamide have less toxicity when compared to chemotherapeutic options. It is now clear that cross resistance is a potential therapeutic issue between hormonal agents.

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

Za poslední dekádu se výrazně změnil přístup k léčbě kastračně rezistentního karcinomu prostaty. Terapie kastračně rezistentního karcinomu prostaty má svůj vývoj (tabulka 1). Chemoterapie docetaxelem v kombinaci s prednisonem potvrdila nejen paliativní přínos, ale také nemocným s metastatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty (mCRPC) prodloužila přežití. Dvě pilotní studie TAX 327 a SWOG 9916 použily jako srovnávací rameno mitoxantron s prednisonem (1, 2). Na základě těchto výsledků se docetaxel stal standardní léčbou mCRPC. Od tohoto mezníku následné klinické studie hodnotily léčbu jako post-docetaxelovou nebo pre-docetaxelovou. Vývoj léčby kastračně rezistentního karcinomu prostaty představuje tabulka 1.

Nové poznatky o vlivu androgenů a androgenního receptoru jako klíčových „řidičů“ kastračně rezistentního karcinomu prostaty ukázaly na účinnost abirateronu a enzalutamidu u mCRPC. Biosyntéza extragonadálních androgenů může přispět k progresi kastračně-rezistentního karcinomu prostaty, proto se v jeho léčbě uplatní inhibitory androgen-regulačních enzymů. Abirateron acetát je inhibitor enzymu CYP17 (cytochromu P-17), který selektivně působí na syntézu androgenů v nadledvinách, varlatech a také tumoru prostaty. Abirateron v kombinaci s prednisonem versus placebo hodnotila studie fáze III COU-301 (3). Nemocní, předlčení docetaxelem, užívali 5 mg prednisonu dvakrát denně v kombinaci s abirateronem

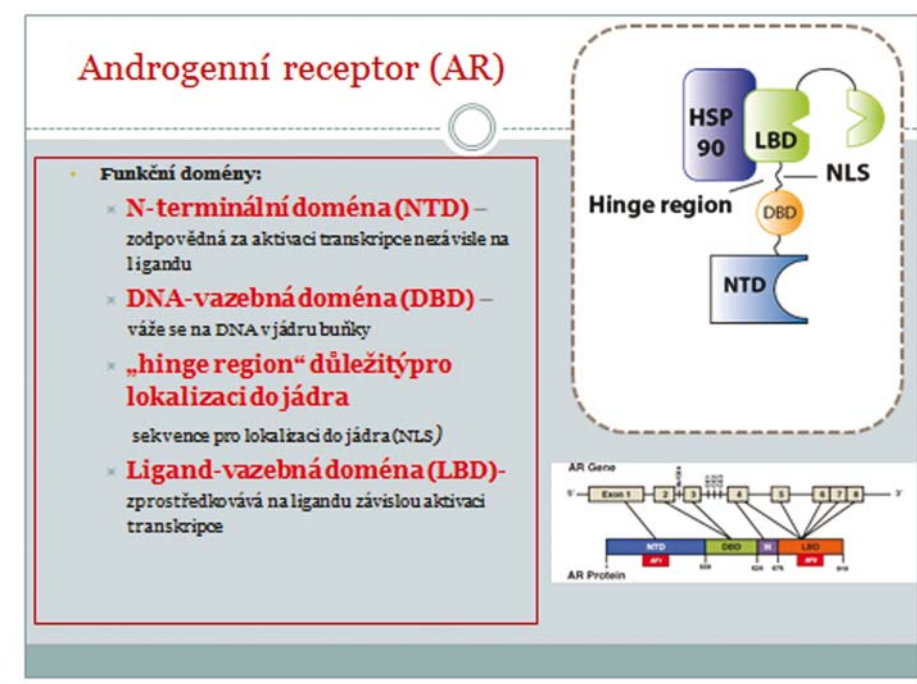
v dávce 1 000 mg (jedna tableta á 250 mg) nebo čtyřmi tabletami placeba. Medián celkového přežití ve skupině s abirateronem byl 14,8 měsíce a 10,9 měsíce ve skupině s placebem (HR, 0,65; 95 % CI, 0,54–0,77; $p < 0,001$). Výsledky hodnocení všech sekundárních cílů stanovených v úvodu studie podpořily účinnost abirateronu ve srovnání s placebem. Sledování odpovědi PSA 29 % pro abirateron vs. 6 % pro placebo ($p < 0,001$), doba do progresu PSA (10,2 měsíce vs. 6,6 měsíce) a medián přežití bez progresu na základě radiologického hodnocení (5,6 vs. 3,6 měsíce). Bezpečnostní profil abirateronu je přijatelný, z nežádoucích účinků se nejvíce objevila retence tekutin, hypertenze a hypokaliémie. Abirateron v kombinaci s prednisonem je v současné chvíli

Tabulka 1. Preparáty a jejich indikace v léčbě kastračně rezistentního karcinomu prostaty

Rok	Lék	Cíl	Kontrolní rameno	Podání
1981	Estramustin	odpověď	diethylstilberol	CRPC
1993	Stroncium-89	bolest	placebo	po ozáření
1996	Mitoxantron/prednison	bolest	prednison	první linie
1997	Samarium-153 lexidronam	bolest	placebo	mCRPC
2002	Kyselina zoledronová + BSC	kostní příhody	placebo + BSC	mCRPC
2004	Docetaxel/prednison	přežití	mitoxantron/prednison	první linie
2010	Sipuleucel-T	přežití	nestimulované buňky	nejvíce pre-docetaxel
2010	Cabazitaxel	přežití	mitoxantron/prednison	post-docetaxel
2010	Denosumab +BSC	kostní příhody	kyselina zoledronová + BSC	mCRPC
2011	Abirateron/prednison	přežití	prednison	post-docetaxel
2012	Enzalutamid	přežití	placebo	post-docetaxel
2012	Abirateron/prednison	přežití + radiologická progresse	prednison	pre-docetaxel
2013	Radium-223 + BSC	přežití	placebo + BSC	pre a post -docetaxel
2014	Enzalutamid	přežití + radiologická progresse	placebo	pre-docetaxel

CRPC – kastračně rezistentní karcinom prostaty; mCRPC – metastatický kastračně rezistentní karcinom prostaty; BSC – nejlepší podpůrná léčba

Obrázek 1. Androgenní receptor



indikován a plně hrazen v Komplexních onkologických centrech v České republice pro léčbu kastročně rezistentního karcinomu prostaty po předchozím podání docetaxelu.

Studie COU-302 (4) naopak hodnotila abirateron v kombinaci s prednisonem u asymptomatických nebo mírně symptomatických pacientů, kteří nebyli doposud léčeni chemoterapií a neměli viscerální metastázy. Ve studii bylo hodnoceno několik primárních cílů: přežití bez radiologické progresy (rPFS) a celkové přežití. V čase interim analýzy byl rPFS silně pozitivní pro abirateron ($p < 0,001$), ale celkové přežití nebylo možné zatím hodnotit, protože zvolenou metodou hodnocení nebylo uzavřeno. Hladina p byla $< 0,0008$. Sekundární cíle, jako doba do progresy PSA, doba pro zhoršení klinického stavu, doba do užití opioidů a doba do zahájení podání chemoterapie, byla u nemocných léčených kombinací abirateron/prednison signifikantně delší než u pacientů léčených kombinací placebo/prednison. Jako významný přínos podání abirateronu s prednisonem pro kvalitu života považujeme zejména oddálení zahájení léčby cytostatiky.

Enzalutamid je antagonist androgenních receptorů, inhibuje signalizaci androgenního receptoru (AR) ve třech krocích: blokuje vazbu androgenů, brání translokaci androgenního receptoru do jádra a také blokuje jeho vazbu na deoxyribonukleovou kyselinu a aktivaci transkripce (5, 6). Studie fáze III s názvem AFFIRM srovnávala enzalutamid s placebem v léčbě kastročně rezistentního karcinomu prostaty (7). Enzalutamid byl

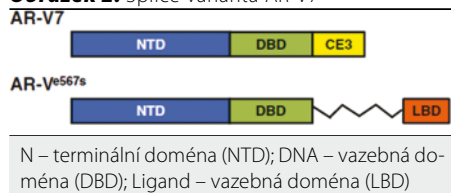
podáván jednou denně jako čtyři 40mg kapsle. Podání prednisonu bylo povoleno ale ne požadováno. Enzalutamid signifikantně prodlužuje celkové přežití (OS) ve srovnání s placebem, medián celkového přežití byl 18,4 versus 13,6 měsíců ($p < 0,001$), léčba enzalutamidem o 37 % redukuje riziko úmrtí (HR = 0,63, CI: 0,53–0,75; $p < 0,001$). Při hodnocení sekundárních cílů byl prokázán benefit enzalutamidu oproti placebo z hlediska hodnocení poklesu hladin PSA, radiologicky měřitelných lézí, vzniku kostních komplikací i hodnocení celkové kvality života. Signifikantně více pacientů léčených enzalutamidem dosáhlo zmírnění bolesti oproti placebové skupině (45 % vs. 7 %, $p = 0,0079$). Jeho bezpečnostní profil je velmi dobrý. Enzalutamid je v současné chvíli indikován a plně hrazen v Komplexních onkologických centrech v České republice pro léčbu kastročně rezistentního karcinomu prostaty po předchozím podání docetaxelu.

Obdobně jako abirateron byl i enzalutamid ve studii fáze III s názvem PREVAIL (8) srovnáván s placebem u asymptomatických a mírně symptomatických mCRPC pacientů bez předchozího podání chemoterapie. Na rozdíl od studie COU-302 s abirateronem do studie PREVAIL byli zařazeni také nemocní s viscerálními metastázami (vyjma mozkových). Enzalutamid prokázal statisticky signifikantní benefit ve srovnání s placebem ve 30% redukci rizika úmrtí (OS: HR 0,70; 95 % CI: 0,59–0,83; $p < 0,0001$) a 81% redukci rizika radiologické progresy nebo úmrtí (rPF: HR 0,19; 95 % CI: 0,15–0,23; $p < 0,0001$). Odhadovaná doba celkového přežití byla 32,4 měsíce (95 % CI,

31,5 – horní limit ještě nebyl dosažen) u léčených enzalutamidem versus 30,2 měsíce (95 % CI, 28 – horní limit ještě nebyl dosažen) u placebo.

Segmentace léčby CRPC na pre- a post-docetaxelové podání je vytvořená uměle. Tato umělost je dnes postavená na chronologii podání preparátů ale ne na biologické bázi. Situace je o to složitější, že nemáme srovnání „tváří v tvář“ mezi jednotlivými léky, a to jak v pre- tak post-chemo-indikaci. Studii s novými léky je také vytýkáno, že jako srovnávací rameno bylo často použito placebo. Výjimkou je pouze studie TROPIC s cabazitaxelem, kde ve srovnávacím rameni byl použitý mitoxantron. Stále jsou vedeny diskuze o optimální sekvenci léčby. K dispozici je pouze malé doporučení: cabazitaxel/prednison, abirateron/prednison, enzalutamid nebo radium-223 po léčbě docetaxelem případně abirateron/prednison, enzalutamid, radium-223 nebo sipuleucel-T před docetaxelem. Data ze studií v pre-chemoindikaci u abirateronu a enzalutamidu potvrzují možnost jejich podání pro nemocné asymptomatické nebo minimálně symptomatické s kostními nebo uzlinovými metastázami. Účinnost u nemocných s viscerálními metastázami potvrdil pouze enzalutamid. V případě, že pacienta s metastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty primárně zaléčíme abirateronem nebo enzalutamidem nastává otázka „Který následný preparát zvolit v případě progresy?“. V současné chvíli nemáme k dispozici aktuální data z randomizovaných studií pro doporučení v běžné praxi. Informace z nerandomizovaných studií současnosti, které by mohly pomoci k objasnění, mají řadu nejasností. Třeba hodnocení efektu podle PSA jako procentuálního poklesu PSA, odpovědi nebo nejlepší odpovědi PSA, doba do progresy PSA nebo do progresy onemocnění je v nerandomizovaných studiích zejména fáze II různé. U pacientů s indikací hormonální léčby v post-chemo indikaci musíme také počítat s negativními prognostickými faktory, jako horší klinický stav, bolest, viscerální metastázy, vysoká hodnota alkalické fosfatázy, vyšší PSA a často nízká hladina hemoglobinu (9).

Jaká jsou data o následné léčbě docetaxelem po prvotním podání abirateronu? Retrospektivní hodnocení (10) podání docetaxelu po abirateronu poukázalo na možnost zkřížené rezistence mezi oběma preparáty. Bylo zaznamenáno menší procento odpovědi v poklesu PSA než u jiných studiích s docetaxelem, kratší doba do progresy PSA ve srovnání se studií SWOG 9916, byl podán menší počet cyklů docetaxelu než ve studii TAX 327. Nutno ale podotknout, že se jedná o retrospektivní hodnocení a srovnání s výsledky jiných studií.

Obrázek 2. Splice varianta AR-V7**Tabulka 2.** Možné mechanismy rezistence k hormonální léčbě

- Typ mechanismu rezistence k hormonální léčbě
- Zvýšená produkce androgenů intratumorálně
- Bodová mutace androgenního receptoru F876L
- Splice varianta androgenního receptoru
- Glukokortikoidový receptor přemostující androgenní receptor

Léčba enzalutamidem v III. linii po abirateronu a docetaxelu byla hodnocena v několika menších studiích. Výsledkem prospektivní německé studie (11) byla jasně snížená aktivita enzalutamidu po abirateronu. Pokles PSA o více jak 50 % byl pouze u 29 % nemocných ve srovnání s 54 % ve studii fáze III AFFIRM hned po docetaxelu. Další retrospektivní studie (12), kdy byl enzalutamid podán po sekvenci abirateron, docetaxel prokázala malý počet nemocných s poklesem PSA a medián doby do progresu byl pouze 2,8 měsíce ve srovnání s výsledkem studie AFFIRM, kde median doby do progresu byl 8,3 měsíce.

Ze studií vyplývají data o zkřížené rezistenci mezi abirateronem a enzalutamidem po jejich sekvencním podání. Mechanismus rezistence je nyní velmi intenzivně zkoumán. Androgenní receptor (AR) je složen z N-terminální transaktivní domény (kódované na exonu 1) a DNA vazebné domény (exon 2-3), vazebného regionu (exon 4) a C terminální ligandy-vazebné domény (exon 5–8) (obrázek 1). 5 α -dihydrotestosteron překonvertovaný z testosteronu 5 α -reduktázou, je nejúčinnější ligandou pro AR. Při absenci

ligandy, je AR lokalizován v cytoplazmě ve formě inaktivních proteinů. Výsledkem vazby androgen ligandu na ligand-vazebnou doménu androgenního receptoru je translokace AR z cytoplazmy do jádra. Buňky karcinomu prostaty jsou závislé na kontinuální aktivaci AR pro zajištění viability a proliferace. Jsou k dispozici existence nových principů podporujících informaci, že AR signální dráhy řídí progresi CRCP. Více mechanizmová pokračující aktivace AR u CRCP zahrnuje: AR genovou amplifikaci, zvýšenou expresi AR, mutaci androgenního receptoru, expresi AR splice variant a produkci androgenů nádorem (13). Po léčbě abirateronem a enzalutamidem může dojít k rezistenci a mechanismus získané rezistence k těmto preparátům je řízen AR (tabulka 2).

Intenzivně studovaná v poslední době přítomnost splice variant, které jsou ve vzorcích CRPC běžně přítomny. Příkladem může být AR-V7 splice varianta, která je zodpovědná za růst nádoru i bez přítomnosti androgenů (obrázek 2). Na vliv této splice varianty na léčbu novými hormonálními preparáty je nyní zaměřena řada studií.

Závěr

Lepší poznání biologie kastrálně rezistentního karcinomu prostaty přidalo do terapie celou řadu nových možností. Nové hormonální preparáty abirateron a enzalutamid prokázali vliv na prodloužení přežití za dobré kvality života. O účinnosti v sekvenčním nebo kombinačním podání s jinými léčebnými možnostmi máme prozatím k dispozici málo informací. K jejich objasnění bude potřeba řada nejen klinických studií ale také poznatků z běžné klinické praxe.

Literatura

1. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1502–1512.

2. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1513–1520.
3. de Bono JS, Logothetis CJ, et al. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2011; 364: 1995–2005.
4. Ryan CJ, Smith MR, De Bono JS, Molina A, Logothetis CJ et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *New Engl J Med* 2013; 368: 138–148.
5. Tran C, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009; 324: 787–790.
6. 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.
7. Scher HI, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1187–1197.
8. <http://investors.medivation.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=798880> (accessed November 19, 2013).
9. Sartor O, Gillissen S: Treatment sequencing in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Asian Journal of Andrology* 2014; 16: 426–431.
10. Mezyski J, Pezaro C, Bianchini D, Zivi A, Sandhu S, et al. Antitumor activity of docetaxel following treatment with CYP17A1 inhibitor abiraterone: clinical evidence of cross-resistance? *Ann Oncol* 2012; 23: 2943–2947.
11. Schrader AJ, Boegemann M, Ohlmann Ch, Schnoeller TJ, Krabbe LM, et al. Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients progressing after docetaxel and abiraterone. *Eur Urol* 2014; 65: 30–36.
12. Bianchini D, Lorenzo D, Roudriguez-Vida A, Omlin A, Pezaro C, et al. Antitumor activity of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer; a phase 1-2 study. *Lancet* 2010; 375: 1437–1446.
13. HU R, LU C, Mostaghel EA, et al. Distinct transcriptional programs mediated by the ligand-dependent full-length androgen receptor and its splice variants in castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res* 2012; 72: 3457–3462.

Článek doručení redakci: 25. 6. 2015

Článek přijat k publikaci: 11. 8. 2015

Převzato z *Urol. praxi*, 2015; 16(4): 154–156.

MUDr. Jana Katolická, Ph.D.

Onkologicko-chirurgické oddělení FN u sv. Anny, Brno
Pekařská 53, 656 91 Brno
jana.katolicka@fnusa.cz