

Kombinovaná terapie u pokročilého primárně metastatického hormonálně senzitivního karcinomu prostaty

Dominika Kryštofová

Onkologická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha

Terapie metastatického hormonálně senzitivního karcinomu prostaty dosáhla v posledních letech řady změn a nabídla tak pacientům množství nových možností. V roce 2022 dvě randomizované studie fáze III, PEACE-1 a ARASENS, prokázaly účinnost časně intenzifikace terapie, kdy kombinace tripletu – androgenní deprivace – ADT, ARTA (abirateron – PEACE-1, darolutamid – ARASENS) a docetaxelu prokázala zlepšení celkového přežití – OS oproti terapii dubletem (ADT – androgen deprivace + docetaxel). V níže popsané kazuistice demonstrujeme úspěšné použití terapie tripletu u pacienta s pokročilým primárně metastatickým karcinomem prostaty s karcinomatózou kostní dřevě.

Klíčová slova: metastatický hormonálně senzitivní karcinom prostaty, triplet, docetaxel, abirateron, karcinomatóza kostní dřevě.

Combination therapy in advanced primary metastatic hormone-sensitive prostate cancer

The treatment for metastatic hormone-sensitive prostate cancer has undergone numerous changes in recent years, thus offering patients a number of new options. In 2022, two randomized phase III trials, PEACE-1 and ARASENS, demonstrated the efficacy of early intensification therapy wherein the triplet combination therapy of androgen deprivation therapy (ADT), ARTA (abiraterone – PEACE-1, darolutamide – ARASENS), and docetaxel showed improved overall survival (OS) compared with double therapy (androgen deprivation therapy + docetaxel). The present case report demonstrates a successful use of triplet therapy in a patient with advanced primary metastatic prostate cancer with carcinomatosis of the bone marrow.

Key words: metastatic hormone-sensitive prostate cancer, triplet, docetaxel, abiraterone, bone marrow carcinomatosis.

Úvod

PEACE-1 byla randomizovaná otevřená studie fáze III s faktoriálním 2×2 designem, která srovnávala účinnost ADT, abirateronu a docetaxelu oproti docetaxelu a ADT u pacientů s metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty – mHSPC se synchronními (de novo) metastázami. Studie zahrnovala 1 173 pacientů, z nichž více než 64 % splňovala tzv. high volume kritéria (dle studie

CHARTED). U 11 % pacientů byly přítomny viscerální metastázy. Primárními cíli studie bylo přežití bez progresu – PFS (resp. rPFS – radiografické) a celkové přežití – OS. Přidání docetaxelu k ARTA – (androgen receptor axis target therapy) ukázalo statisticky signifikantní zlepšení v PFS (4,5 let vs. 2 roky, HR 0,54, 99,9% CI 0,41–0,71; $p < 0,0001$). Dále zlepšení OS (medián OS nedosažen vs. 4,5 let, HR 0,75, $p = 0,017$) zejména u skupiny high volume

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):213-215

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.040>

Článek přijat redakcí: 31. 12. 2023

Článek přijat k tisku: 9. 1. 2024

MUDr. Dominika Kryštofová

dominika.krystofova@fnmotol.cz

pacientů (medián OS 5,1 let vs. 3,5 let, HR 0,72, $p = 0,019$) (1). V rameni s triplet terapií nedošlo k výraznému zvýšení závažných nežádoucích příhod (sAE grade 3–4), došlo pouze k lehkému nárůstu výskytu hypertenze a elevace jaterních testů. Riziko neutropenie a febrilní neutropenie bylo podobné v obou ramenech (10 % vs. 9 %, respektive 5 % vs. 5 %) (2).

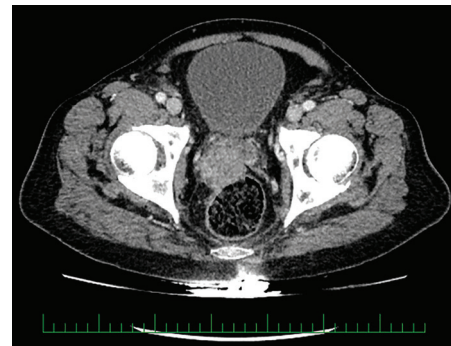
V roce 2022 byly publikovány výsledky studie ARASENS, randomizované placebem kontrolované studie fáze III, porovnávající přidání darolutamidu k docetaxelu s ADT u pacientů s mHSPC. Studie zahrnovala 1 306 pacientů, z nichž 77 % mělo tzv. high volume chorobu. Synchronní metastázy byly přítomné u 86 % pacientů. Viscerální metastázy mělo 17,5 % pacientů (oproti 11 % ve studii PEACE – 1) a Gleasonovo skóre více než 8 měly více než tři čtvrtiny zahrnutých pacientů. Pacienti byli randomizováni 1:1 k ADT + docetaxel + placebo vs. ADT + docetaxel + darolutamid. Docetaxel byl aplikován v 6 cyklech po 3 týdnech v dávce 75 mg/m²; darolutamid v dávce 600 mg 2× denně. Primárním cílem studie bylo celkové přežití – OS, jako sekundární cíl měla studie čas do vzniku CRPC. Studie ukázala signifikantní zlepšení celkového přežití OS (medián OS nedosažen vs. 48,9 měsíců, HR 0,68, 95% CI 0,57–0,80, $p < 0,001$) (3). V roce 2023 pak byla prezentována data z výsledků u jednotlivých podskupin pacientů – výsledky prokázaly signifikantní zlepšení u high volume skupiny (HR 0,69; 95% CI, 0,57 to 0,82). U low volume skupiny nebyl dosažen medián přežití v obou ramenech, HR naznačuje benefit u tripletu nikoli však statisticky signifikantní (HR, 0,68; 95% CI, 0,41–1,13). U obou skupin však triplet prodloužil čas do vzniku kastrací rezistence. Stejně jako ve studii PEACE-1 nedošlo k nárůstu závažných nežádoucích příhod, riziko febrilní neutropenie bylo obdobné jako ve studii PEACE-1 (7 %) (4).

Kazustika

67letý pacient přichází v březnu 2023 na pohotovostní ambulanci s polymorfními stesky – celkovou slabostí, bolestí kloubů, intermitentními subfebriliemi trvajícími poslední měsíc. Dosud zdravý, bez chronické medikace. V laboratoři dominující anémie (Hb – 106 g/l) trombocytopenie (plt – $92 \times 10^9/l$), elevace CRP (92,6 mg/l) s normální hodnotou leukocytů

a patrným posunem doleva k nezralým formám v diferenciálním krevním obraze (zejména myelocyty a metamyelocyty až blasty) – bez možnosti srovnání s předchozími výsledky. V biochemii patrná elevace ALP (5,1 $\mu\text{kat/L}$) a LD (8,38 $\mu\text{kat/L}$). Pacient následně odeslán na hematologickou ambulanci k dalšímu dovyšetření. V diferenciální diagnostice zvažováno onemocnění krvetvorby – na prvním místě možnost myeloproliferačního onemocnění. Provedena sternární punkce, kde dle aspirátu kostní dřeně pouze nespecifické změny vyvolující MDS – myelodysplastický syndrom či infiltraci kostní dřeně lymfomem. Doplněna trepanobiopsie s nálezem kostní dřeně prakticky zcela prostoupené adenokarcinomem prostaty kribriřformní úpravy, vlastní krvetvorba zcela potlačena. V rámci diagnostické hospitalizace na interní klinice doplněn konvenční staging (CT a scintigrafie) a provedena TRUS biopsie prostaty. Celotělové CT ukázalo výrazně lokálně pokročilý tumor prostaty, s invazí do rekta a svalů pánevního dna a okolní lymfadenopatií. Scintigrafický nález s patologicky zvýšenou metabolickou kostní aktivitou charakteru superscanu s mnohočetnými ložisky

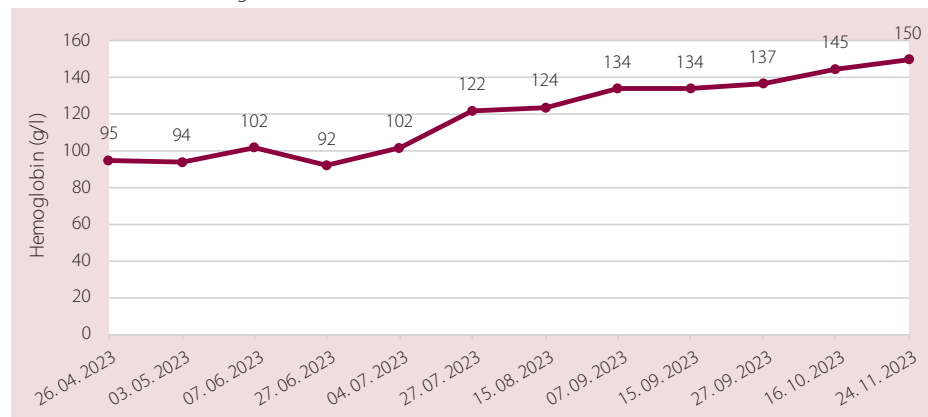
Obr. 1. CT malé pánve – stav před zahájením terapie 5/2023



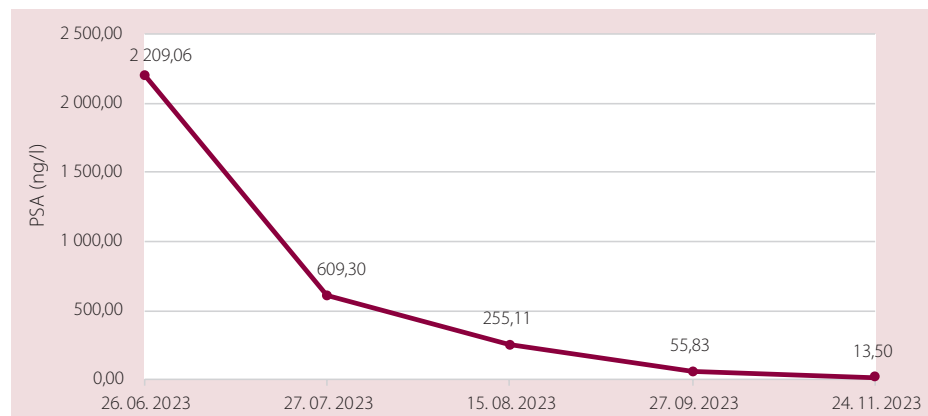
v kalvě, páteři, žebrech, pánvi, sternu, klavikulách, lopatkách a oboustranně v humerech a ve femurech (převážně proximálně). Biopsie prostaty prokázala acinární adenokarcinom prostaty s kombinovaným Gleason skóre 9 (4 + 5). Vstupní PSA – 2 209,06 $\mu\text{g/l}$. Na podkladě provedených vyšetření pacient diagnostikován s adenokarcinomem prostaty rozsahu cT4N1M1b. Nutno zdůraznit, že pacient neguje jakékoliv mikční či defekační obtíže a bolesti.

Vzhledem k rozsahu postižení a výbornému klinickému stavu pacienta po diskuzi na uroonkologickém týmu FN Motol rozhodnuto o zahájení kombinované terapie

Graf 1. Hodnota hemoglobinu



Graf 2. Hodnota PSA



ADT + ARTA + chemoterapie. U pacienta zahájen od června 2023 kombinovaný režim na podkladě výsledků studie PEACE-1 tedy kombinace LHRH agonisty (Dipherelin 11,5 mg à 3 m) s předchozí měsíční antandrogenní bloádou bicalutamidem; ARTA – abirateron acetát v celkové denní dávce 1 000 mg a chemoterapie docetaxel v dávce 75 mg/m² – v plánu podání 6 cyklů v třítydenních intervalech. Pacient terapii toleroval bez obtíží. V kontrolních laboratorních odběrech patrný postupný vzestup hemoglobinu a značný pokles hodnot PSA (poslední odběr z listopadu 2023 – PSA 13,5 µg/l). Pacient dokončil v září 2023 plánovaných 6 cyklů chemoterapie bez nutnosti odkladu či redukce dávky se současným kontinuálním užíváním abirateron acetátu. Na kontrolní scintigrafii z října letošního roku nález přetrvávajících difúzně sklerotických změn, ovšem nyní bez zvýšené metabolické kostní aktivity. CT nyní bez nálezu pánevní lymfadenopatie s regresí primárního tumoru prostaty. Pacient v současné době pokračuje v užívání abirateronu a dochází na aplikaci LHRH analogů v tříměsíčních intervalech. Klinicky zcela asymptomatický.

Diskuze

Nabízí se otázka, kteří pacienti budou z intenzifikace terapie profitovat. Obě studie (PEACE-1, ARASENS) porovnávaly účinnost tripletu proti dubletu docetaxel + ADT, nikoli s kombinací ARTA + ADT. V současné době však stále chybí data přímého srovnání terapie tripletem vůči ARTA s ADT, ač se řada

recentně publikovaných metaanalýz pokouší o jejich nepřímé srovnání (5). S intenzifikací terapie a přidáním chemoterapie je také nutné zohlednit výběr vhodných pacientů v závislosti na aktuálním klinickém stavu pacienta, věku a přidruženým komorbiditám – včetně zvážení rizika vzniku kumulativní neuropatie např. u diabetiků. Nejen u pacientů s high volume synchronní chorobou, ale také u pacientů s primární mutací androgenního receptoru způsobující rezistenci na ARTA preparáty by mohlo přidání docetaxelu zlepšit prognózu a průběh onemocnění. Také pacienti s viscerálními metastázami s nepříznivou prognózou, jak ukázaly studie hodnotící účinek ARTA vs. ADT (TITAN, ARCHES, ENZAMET), by eventuálně mohli profitovat z intenzifikace terapie. Výsledky ze studie PEACE-1 ukázaly, že triplet u pacientů s jaterními metastázami zlepšuje rPFS v porovnání s docetaxelem a ARTA (HR 0,3, p = 0,02), stejně tak OS (medián OS 3,2 vs. 2,5 let, HR 0,5, p = 0,12) (6).

Použití docetaxelu v časně fázi terapie pravděpodobně vykazuje větší účinnost v souvislosti v zacílení na nádorové buňky, dosud nevykazující rezistenci na terapii a příznivější biologické chování nádoru. Dále vlivem menší předléčenosti pacientů a potenciálně lepšího klinického stavu při menší symptomatologii onemocnění, může být aplikace chemoterapie lépe snášena než v pozdějších fázích léčby.

Nutno si také uvědomit, že stratifikace pacientů na podkladě přítomnosti metastáz a objemu choroby byla v minulosti (i v rámci studií ARASENS a PEACE-1) prováděna na

podkladě metod konvenčního stagingu (CT a scintigrafie skeletu). Se standardizací nových zobrazovacích metod – PSMA PET/CT, PET/MRI bude jistě docházet k přesnějšímu zachytu metastatických ložisek a možnému překlasifikování low volume chorob na high volume a celkovému přehodnocení terapeutické strategie.

Stejně tak přesnější charakteristika onemocnění na podkladě prediktivních a prognostických biomarkerů může do budoucna upravit směřování terapie karcinomu prostaty a významně tak zlepšit prognózu pacientů (9).

Závěr

Na výše uvedené kazuistice prezentujeme úspěšné použití intenzifikovaného kombinovaného režimu u pacienta s masivním skeletálním postižením a karcinomatózou kostní dřeně. Difúzní postižení kostní dřeně u karcinomu prostaty je relativně vzácnou komplikací obvykle spojenou s velmi špatnou prognózou. Dle NCCN či EAU guidelines neexistuje standartifikovaný přístup k těmto pacientům a v literatuře se objevují popsané pouze jednotky případů lišící se přístupem k terapii. Přesto dominuje mezi jednotlivými případy shoda na intenzifikaci terapie s časným použitím chemoterapie významně zlepšující celkové přežití (10). U našeho pacienta došlo na terapii k výrazné regresí onemocnění, zlepšení laboratorních parametrů při nulové toxicitě terapie, což významně zvýšilo kvalitu života pacienta a jistě přispělo ke zlepšení prognózy onemocnění.

LITERATURA

1. Fizazi K, Foulon S, Carles J, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet*. 2022;399:1695-1707. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00367-1.
2. Mittal A, Sridhar SS, Ong M, et al. Triplet Therapy in Metastatic Castrate Sensitive Prostate Cancer (mCSPC)-A Potential New Standard of Care. *Curr Oncol*. 2023;30(4):4365-4378. doi: 10.3390/curroncol3004033.
3. Smith MR, Hussain M, Saad F. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2022;386:1132-1142. doi: 10.1056/NEJMoa2119115.
4. Hussain M, Tombal B, Saad F, et al. Darolutamide Plus Androgen-Deprivation Therapy and Docetaxel in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer by Disease Volume and Risk Subgroups in the Phase III ARASENS Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(20):3595-3607. doi: 10.1200/JCO.23.00041. Epub 2023 Feb 16. PMID: 36795843.
5. Riaz IB, Naqvi SAA, He H, et al. First-line Systemic Treatment Options for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: A Living Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2023:e227762. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.7762.
6. ESMO 2022: Effect of Abiraterone-Prednisone in mCSPC with Neuroendocrine and Very High-Risk Features in the PEACE-1

- Trial. [accessed on 23 December 2022]. Available from: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/esmo-2022/esmo-2022-prostate-cancer/139407-esmo-2022-effect-of-abiraterone-prednisone-in-mcspc-with-neuroendocrine-and-very-high-risk-features-in-the-peace-1-trial.html>.
7. Saoud R, Heidar NA, Cimadamore A, et al. Incorporating Prognostic Biomarkers into Risk Assessment Models and TNM Staging for Prostate Cancer. *Cells*. 2020;9(9). doi: 10.3390/cells9092116.
 8. Shahait M, Abu-Hijlih R, Salamat A, et al. Bone marrow involvement in patients with metastatic castration sensitive prostate cancer. *PLoS One*. 2022;17:e0270956.