

ADT + docetaxelu u 1. linie mCSPC 1. 3. 2023. V současné době v ČR nemá v této indikaci úhradu (10).

Role chemoterapie u metastatického kastročně senzitivního karcinomu prostaty

Karcinom prostaty je onemocněním poměrně chemorezistentním, přesto je chemoterapie důležitou součástí terapie u metastatické formy onemocnění, zejména mCRPC, její role je ale neméně významná i u mCSPC v kastročně senzitivní fázi, kdy se využívá docetaxel. Docetaxel je běžně používané cytostatikum ze skupiny taxanů. Inhibicí depolymerace mikrotubulů narušuje funkci dělicího vřeténka a blokuje tak buněčné dělení. Podává se intravenózně v třítydenním intervalu. Toxicita je hlavně hematologická (myelosuprese) a neurologická (polyneuropatie), únava, elevace jaterních testů. Chemo-hormonoterapie je indikovaná u pacientů s vysokým rizikem časných progresí definovaných splněním 2 ze 3 tzv. „high risk“ kritérií: přítomnost viscerálních metastáz a/nebo, ≥ 4 kostní metastázy (minimálně 1 metastáza mimo pánev a páteř). Je indikováno 6 cyklů chemoterapie docetaxelem v dávce 75 mg/m² bez nutnosti trvale podávat prednison (na rozdíl od mCRPC, kde je třeba blokovat androgenní produkci nadledvin). Součástí protokolu je protialergická premedikace vysokými dávkami kortikosteroidů, které se mohou u karcinomu prostaty podílet na léčebném účinku chemoterapie (10, 15).

Radioterapie v léčbě metastatického kastročně senzitivního karcinomu prostaty

U pacientů s nízkým objemem nádoru byl v rameni H studie STAMPEDE (v tomto rameni byla zkoumána kombinace ADT a radioterapie na prostatu) prokázán benefit radioterapie prostaty. Tato léčebná možnost je nyní součástí léčebného standardu u tohoto typu pacientů (16). Doporučená dávky v této indikaci je 55 Gy v 20 frakcích nebo 36 Gy v 6 Gy frakcích aplikovaných jednou týdně.

ADT + ARTA nebo ADT + docetaxel?

Zatím nejsou k dispozici data z randomizované klinické studie, která by srovnávala

duální modalitu léčby v 1. linii pro mCSPC. V rámci srovnání relevantních ramen studie STAMPEDE, tedy ramen C (ADT + docetaxel) a G (ADT + abirateron), nebyla zjištěna výrazná odlišnost v toxicitě či účinku léčby, ani v celkovém přežívání. Z hlediska kvality života na základě šetření prostřednictvím patientských dotazníků přinášela větší benefit léčba ADT + abirateron. V metaanalýze studií CHAARTED, GETIG-AFU, LATTITUDE bylo riziko úmrtí nižší ve skupině pacientů léčených ADT + ARTA oproti ADT + docetaxel (17).

U pacientů s mCSPC s metachronními metastázami bez ohledu na rozsah onemocnění je stále standardem léčby duální terapie ADT + ARTA. Přidání radioterapie prostaty zlepšuje celkové přežití u pacientů s nízkým nádorovým objemem a synchronními metastatickými postiženími (18).

Tripletová terapie v léčbě mCSPC

Klinické studie ARCHES, ENZAMET a TITAN srovnávaly léčbu ADT + ARTA (enzalutamid či apalutamid) v první linii léčby mCSPC. V těchto studiích byl v rámci podskupin využit sekvenční triplet, protože pacienti mohli být před vlastní randomizací ke studijní léčbě ADT + placebo či ADT + ARTA předléčení docetaxelem (20). Výsledky studií neprokázaly, že by sekvenční tripletová terapie byla spojená se statisticky významným prodloužením přežití, avšak studie nebyly navrženy pro měření tohoto parametru.

Signifikantního prodloužení přežití s využitím konkomitantní tripletové terapie bylo dosaženo v recentně publikovaných studiích PEACE-1 (21) a ARASENS (22). Toxicita tripletu v obou zmiňovaných studiích nebyla kombinací s překrývajícími se nežádoucími účinky potencovaná, týkala se hlavně hypertenze (grade ≥ 3), elevace jaterních enzymů a hematotoxicity.

STUDIE PEACE-1: Kombinace ADT + docetaxel + abirateron (+ prednison)

Randomizovaná studie fáze III, která hodnotila zavedení abirateron acetátu + prednisonu + ADT + docetaxel (75 mg/m² $\times$ 3 týdny, 6 cyklů). Randomizováno bylo 710 pacientů s mCSPC se synchronními metastázami. Kombinační triplet vedl k 25% redukci rizika

úmrtí (poměr rizika úmrtí – HR 0,75; 95% interval spolehlivosti – CI, 0,59–0,95). V analýze podskupin se stratifikací dle nádorového objemu byl signifikantní přínos tripletové léčby pouze v podskupině pacientů s velkým nádorovým objemem definovaným jako ≥ 4 kostní metastázy $\pm$ vzdálené uzlinové postižení (HR 0,72; 95% CI 0,55–0,95) s celkovým přežitím 5,1 roku oproti 3,5 roku. U podskupiny pacientů s nízkým nádorovým objemem jsou výsledky zatím neprůkazné (HR 0,83; 95% CI 0,5–1,39). Čas do vzniku CRPC byl u tripletové léčby signifikantně prodloužen, přestože 81 % pacientů v léčebném rameni ADT + docetaxel sekvenčně dostalo ADT + ARTA.

STUDIE ARASENS: Kombinace ADT + docetaxel + darolutamid

Randomizovaná studie fáze III, do které bylo randomizováno 1 306 pacientů s mCSPC (86 % se synchronními metastázami při de novo onemocnění) k léčbě buď ADT + docetaxel + placebo či ADT + docetaxel + DARO (darolutamid perorálně 600 mg $\times$ 2 $\times$ D). Na rozdíl od PEACE-1 všichni pacienti ve studii od počátku dostali ADT + docetaxel jako standard léčby. Iničiální intenzifikovaná léčba tripletem vedla k redukci rizika úmrtí o 32 % (HR 0,68; 95% CI 0,57–0,8), přestože 76 % pacientů ve srovnávacím rameni bylo po progresi onemocnění do mCRPC léčeno ARTA (sekvenční podání). Medián celkového přežití nebyl dosažen pro tripletové rameno oproti 49 měsícům ramene se SoC. Sekundární cíle studie jako doba do hormonorezistence, progresí bolesti a symptomy/události spojené s kostními metastázami, prokázaly statisticky významný benefit u tripletového léčebného ramene. V analýze podskupin mCSPC pacientů se synchronními a metachronními metastázami byl dosažen srovnatelný efekt na celkové přežití.

STUDIE ENZAMET: Kombinace ADT + enzalutamid $\pm$ docetaxel

Randomizovaná, otevřená studie fáze III ENZAMET hodnotila efekt přidání enzalutamidu (160 mg/den) k ADT. V kontrolním rameni byl s ADT podáván nesteroidní antiandrogen bicalutamid, nilutamid nebo flutamid dle uvážení studijního lékaře. Značný podíl nemocných byl léčen i chemoterapií – šest cyklů docetaxelu bylo podána u 159 z 243 pacientů