

(65%) ve skupině s enzalutamidem a 181 z 238 (76%) ve skupině se standardní péčí.

Léčba probíhala do progresu či do netolerovatelné toxicity. Léčba ADT byla možná do 12 týdnů před randomizací a maximálně do 24 měsíců v adjuvanci. Část pacientů v obou ramenech byla léčena i docetaxelem (v dávce 75 mg/m² intravenózně jednou za 3 týdny, max. 6 cyklů – z toho 2 cykly byly možné před randomizací do studie, dle rozhodnutí studijního lékaře). Chemoterapie byla u těchto pacientů podávána současně s enzalutamidem. Randomizováno k léčbě bylo celkem 1 125 mužů. Do studie mohli být zařazováni pacienti ze všech prognostických skupin – tj. synchronní i metachronní onemocnění, nemoc s velkým či malým objemem. Medián celkového přežití nebyl dosažen ani v jedné skupině (HR 0,70; 95% CI 0,58 až 0,84; $p = 0,001$) s celkovým 5letým přežitím ve skupině s enzalutamidem 67% a kontrolní skupině 57%.

Z nežádoucích účinků byla v enzalutamidové skupině častější únava, hypertenze a epileptické záchvaty (7 pacientů versus žádný). Léčba enzalutamidem s i bez přidání chemoterapie vedla ke statisticky významné a dlouhodobé kontrole onemocnění napříč všemi prognostickými skupinami. Celkové přežití bylo statisticky významně vyšší u ramene s enzalutamidem u většiny prognostických skupin pacientů s mCSPC i přestože většina pacientů léčených v kontrolním rameni po konverzi do kastročně rezistentního onemocnění obdržela sekvenčně ARTA. Celkové přežití u podskupiny

pacientů se synchronními metastázami, kteří byli konkomitantně léčeni kombinací docetaxel + ADT + enzalutamid bylo v souladu s celkovými výsledky studie (HR 0,73; 95% CI 0,55 až 0,90). U pacientů s metachronními metastázami výsledky studie neprokazují zvýšení celkového přežití, vzhledem k malé podskupině pacientů a omezenému množství relevantních dat. V souhrnu celkové přežití v jednotlivých prognostických skupinách v podskupině s léčbou tripletem kopírují výsledky studií ARASENS a PEACE-1.

Průlomové výsledky studií PEACE-1, ARASENS a ENZAMET (23) změnily paradigma léčby u pacientů v dobrém klinickém stavu, s vysoce objemovým onemocněním a synchronními metastázami. Přehled studií s tripletem léčby uvádí Tab. 1. níže.

Oligometastatické onemocnění

Oligometastatický hormonálně senzitivní karcinom prostaty je podtypem mCSPC s lepší prognózou. Definice oligometastatického onemocnění je problematická. Oligometastatické onemocnění se nejčastěji definuje jako postižení ≤ 3 –5 kostních metastáz $\pm$ uzlinové postižení. Studie CHARTED mCSPC onemocnění rozděluje na nemoc s velkým objemem (≥ 4 kostní metastázy včetně ≥ 1 mimo páteř či míšní či viscerální metastázy) a malým objemem. V léčbě se uplatňuje celá řada modalit od lokální terapie: od MDT (metastasis-directed therapy) po systémovou terapii či kombinace. Léčebné možnosti jsou široké a individuální.

V rámci klinických hodnocení probíhá jak hodnocení léčebného efektu různých kombinací, tak výzkum s cílem identifikace biomarkerů, které by odlišily oligometastatické onemocnění od polymetastatického. Zkoumají se biomarkery zachytitelné v tekuté biopsii jako cirkulující nádorové buňky, volná cirkulující DNA a RNA, mikroRNA (18, 24, 25, 26, 27).

Závěr

V posledních letech dochází k zásadním změnám v léčbě mCSPC, které se odráží ve změnách mezinárodních i českých doporučení. Výsledky řady studií již v minulosti ukázaly, že kombinace ADT a docetaxelu či kombinace ADT a ARTA může nejen výrazně prodloužit přežití pacientů s mCSPC, ale také oddálit nástup kastročně rezistentní fáze onemocnění.

Intenzifikovaná iniciační terapie trojkombinací ADT + docetaxel + ARTA se zdá být na základě výsledků několika recentních studií potenciálním novým standardem léčby první linie. Je vhodná zejména pro pacienty v dobrém výkonnostním stavu, s velkým nádorovým objemem a se synchronními metastázami. U této podskupiny metastatických pacientů vykazuje léčba tripletem výrazně lepší výsledky než duální terapie ADT + docetaxel.

Volba iniciační terapie mCSPC není zatím podpořena identifikací molekulárního biomarkeru a odvíjí se od iniciační diagnózy onemocnění (relabující onemocnění či záchyt onemocnění de novo), rozsahu postižení, klinického stavu pacienta a jeho komorbidit).

Tab. 1. Přehled klinických studií s tripletem léčby u mCSPC převzato z (19)

	ARASENS	PEACE-1	ENZAMET
Počet pts	1 306	1 173	1 125
Léčebná ramena	ADT + DOCE + DARO x ADT + DOCE	SoC vs. SoC + AAP (SoC s DOCE 710 pts)	ADT + ENZA x ADT + NSAA
Synchronní mts	86,10%	100%	61%
Primární cíl studie	OS	rPFS a OS	OS
Výsledek pro primární cíl studie	OS: HR 0,68 (0,57–0,80), $p < 0,001$	rPFS HR: 0,50 (0,40–0,62), $p < 0,0001$ OS: HR 0,75 (0,59–0,95), $p = 0,017$	OS: HR 0,67 (0,52–0,86), $p = 0,002$
Výsledky pro sekundární cíle studie	Doba do hormonorezistence: HR 0,36 (0,30–0,42), $p < 0,0001$	Doba do hormonorezistence: HR 0,38, 95% CI: 0,31–0,47; $p < 0,0001$ Specifické přežití: HR 0,69; 95% CI 0,53–0,90; $p = 0,0062$	PFS; HR 0,40 (0,33–0,49), $p < 0,001$
Onemocnění s velkým objemem	OS HR: 0,68 (0,57–0,82)	OS: HR 0,72 (0,55–0,95), $p = 0,019$	NA
Onemocnění s malým objemem	OS HR: 0,68 (0,41–1,13)	OS: HR 0,83 (0,50–1,38), $p = 0,66$	NA
Toxicita stupně ≥ 3	febrilní neutropenie 7,8% vs. 7,4%; hypertenze 6,4% vs. 3,2%; elevace jaterních enzymů 5,4% vs. 2,8%	febrilní neutropenie 5% při léčbě docetaxelem; hypertenze 22% u AAP vs. 13% u SoC; hepatotoxicita 6% u AAP vs. 1% u SoC	65% pacientů dokončilo 6 cyklů enzalutamid + docetaxel; neuropatie stupně $>$ u 9% pacientů s docetaxelem oproti 2% bez docetaxelu

ADT – androgendeprivační léčba, DARO – darolutamid, DOCE – docetaxel, ENZA – enzalutamid, NSAA – nesteroidní antiandrogen, OS – celkové přežití, rPFS – doba do radiologické progresu, SoC – standardní léčba