

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 zvažování 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 s zacílením 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 regresii 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 x 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

7. 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>.
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.
9. 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.
10. 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.