

# Nemetastatický kastračně rezistentní karcinom prostaty

MUDr. Jana Katolická, Ph.D. | MUDr. Simona Rotnágllová Onkologicko-chirurgické oddělení FN u svaté Anny v Brně

**Souhrn:** Nemetastatický kastračně rezistentní karcinom prostaty představuje pacienty s karcinomem prostaty s biochemickou progresí během léčby androgen-deprivační terapie bez známek radiografické progresie dle konvenčního zobrazení. Studie SPARTAN, ARAMIS a PROSPER ukázaly, že apalutamid, darolutamid a enzalutamid prodlužují přežití bez metastáz a celkové přežití pacientů s nmCRPC s krátkou dobou zdvojnásobení PSA. Tyto nové antiandrogeny byly nedávno zavedeny do klinické praxe jako standard péče.

**Klíčová slova:** nemetastatický kastračně rezistentní karcinom prostaty, apalutamid, darolutamid, enzalutamid

Nemetastatický kastračně rezistentní karcinom prostaty (nmCRPC) je stav charakterizovaný biochemickou progresí během androgen deprivační terapie (ADT), navzdory kastračním hodnotám sérového testosteronu < 50 ng/dl nebo 1,7 nmol, bez průkazu metastatického onemocnění konvenčními zobrazovacími metodami [1].

NmCRPC pokrývá široké spektrum klinických scénářů včetně pacientů s lokoregionálním karcinomem prostaty (relaps, reziduální onemocnění nebo primární nádor) a také mužů s rostoucím prostatickým antigenem (PSA) a nedetekovatelným onemocněním po léčbě s kurativním účelem. Do nmCRPC jsou zahrnuti pacienti s metastázami regionálních lymfatických uzlin (N1 – což jsou v podstatě pánevní uzliny pod bifurkací společných ilických tepen). Před rokem 2018 nebyl stanoven žádný standard péče pro pacienty s nmCRPC progredujícími na ADT.

Těmto pacientům byla často navrhována maximální androgenní blokáda (MAB), spočívající v přidání antiandrogenu k ADT. Přínos tohoto postupu u nemetastatických pacientů byl však nejasný a jen málo důkazů podporovalo roli MAB po progresi na ADT u pacientů s nmCRPC [2]. Výsledkem byla krátkodobá odpověď PSA, ale žádná klinická studie nikdy neprokázala přínos pro přežití při použití takových přístupů [3].

V roce 2012 Smith et al. publikovali výsledky velké studie fáze III, která zkoumala roli denosumabu v prevenci kostních metastáz u mužů s nmCRPC [4]. Celkem bylo randomizováno 1 432 pacientů, kteří dostávali 120 mg denosumabu nebo placebo každé 4 týdny. Primární cíl, prodloužení přežití bez kostních metastáz, byl splněn; zlepšení o 4,2 měsíce, poměr rizik (HR) 0,85,  $p = 0,028$ . Denosumab oddálil dobu do první kostní metastázy ( $p = 0,032$ ) a dobu do symptomatické kostní metastázy ( $p = 0,01$ ). Tyto přínosy se však nepromítly do rozdílu celkového přežití (OS) mezi skupinami (HR: 1,01;  $p = 0,91$ ).

Důležité pro další směřování pohledu na nemetastatický karcinom prostaty ale bylo, že PSA  $\geq 8 \mu\text{g/l}$  během 3 měsíců před randomizací nebo doba zdvojnásobení PSA  $\leq 10$  měsíců (nebo obojí) byly identifikovány jako rizikové faktory pro rozvoj kostních metastáz. Analýza podskupin ve skupině s placebem také ukázala, že medián přežití bez metastáz (MFS) ve skeletu u mužů s PSADT < 6 měsíců byl o 6,5 měsíce kratší ve srovnání s celou populací placeba (18,7 vs. 25,2 měsíce) [5].

U pacientů s agresivní kinetikou PSA byl účinek denosumabu na kostní MFS výraznější, což vedlo k prodloužení mediánu o 7,2 měsíce ve srovnání s placebem (HR: 0,77;  $p = 0,0064$ ). I když denosumab nebyl v této indikaci schválen, studie poskytla důležité informace o významu dynamiky PSA u pacientů s nmCRPC a položila základ pro následný design klinických studií v tomto prostředí.

## Změny sérových hladin PSA a studie s novými inhibitory androgenního receptoru

Konsensus pracovní skupiny 3 pro karcinom prostaty (PCWG3) u metastatického karcinomu prostaty definuje progresi PSA jako zvýšení PSA o  $\geq 25\%$  s absolutním zvýšením o  $\geq 2 \text{ ng/ml}$  od nejnižší hodnoty. Toto zvýšení PSA musí být potvrzeno druhou hodnotou získanou o  $\geq 3$  týdny později v souvislosti s hodnotami testosteronu (< 50 ng/dl) [6].

Stěžejní studie z posledních let SPARTAN (apalutamid) [7], PROSPER (enzalutamid) [8] a ARAMIS (darolutamid) [9] pro léčbu nmCRPC používaly odlišná kritéria pro biochemickou progresi. Všechny studie vyžadovaly tři po sobě jdoucí rostoucí hladiny PSA během ADT s odstupem alespoň jednoho týdne navzdory kastrační hladině sérového testosteronu, přičemž poslední PSA > 2 ng/ml. Kromě toho studie SPARTAN a ARAMIS požadovaly, aby zvýšení PSA vedlo ke dvěma > 50% zvýšením PSA nad nejnižší hodnotu, zatímco studie PROSPER nespécifikovala procento zvýšení. Dále každá studie nařizovala, že pacienti musejí mít dobu zdvojnásobení PSA 10 měsíců nebo kratší. Všichni muži měli základní zobrazovací vyšetření sestávající z kostního skenu a CT hrudníku s CT nebo MRI břicha a pánve potvrzující nepřítomnost metastatického onemocnění. Lokální lymfadenopatie o velikosti menší než 2 cm u studií ARAMIS a SPARTAN a menší než 1,5 cm u PROSPER byla povolena, pokud byla pod úrovní aortální bifurkace. Všechny tři studie vyloučily pacienty s předchozí expozicí nesteroidním antiandrogenům. PROSPER neumožnil zařazení, pokud byl pacient předtím vystaven chemoterapii, zatímco SPARTAN a ARAMIS povolily chemoterapii, pokud byla podávána v neoadjuvantní nebo adjuvantní léčbě.

## Výsledky jednotlivých studií

Studie fáze III SPARTAN, hodnotila účinnost apalutamidu v prevenci výskytu metastáz u mužů s nmCRPC, kteří měli zdvojnásobení

PSA  $\leq$  10 měsíců [7]. Celkem 1 207 mužů bylo náhodně rozděleno tak, aby kromě ADT dostávali apalutamid 240 mg denně nebo placebo. Primární cíl byl splněn, a to s 2letým zlepšením mediánu přežití bez metastáz u apalutamidu ve srovnání s placebem (40,5 vs. 16,2 měsíce; HR: 0,28;  $p < 0,001$ ). Doba do vzniku metastázy, přežití bez progresse (PFS) a doba do symptomatické progresse byly také významně delší v experimentálním rameni ( $p < 0,001$  pro všechna srovnání).

Konečná analýza OS při mediánu sledování 52 měsíců prokázala významný přínos OS z léčby apalutamidem s ADT ve srovnání s ADT s placebem (73,9 vs. 59,9 měsíce; HR: 0,78;  $p = 0,016$ ), navzdory 19% zkřížení (placebo na apalutamid) a vyššímu počtu následné terapie ve skupině s placebem [10]. Apalutamid také prodloužil dobu do cytotoxické chemoterapie ve srovnání s placebem (HR: 0,63;  $p = 0,0002$ ). Navíc apalutamid prodloužil medián PFS2 o 14,4 měsíce vs. placebo (55,6 vs. 41,2 měsíce) a snížil riziko druhé progresse nebo úmrtí o 45 % (HR: 0,55;  $p < 0,0001$ ).

Další studie fáze III, PROSPER, hodnotila účinnost enzalutamidu v prevenci rozvoje metastáz u mužů s nmCRPC a zdvojnásobím časem PSA  $\leq$  10 měsíců [8]. Zařazení pacienti museli mít výchozí hladinu PSA  $\geq$  2 ng/ml a neměli známky uzlinových nebo vzdálených metastáz. Celkem 1 401 pacientů bylo randomizováno k podávání enzalutamidu 160 mg nebo placebo jednou denně navíc k ADT. Při střední době sledování 16,8 měsíce byl primární cílový ukazatel splněn, s mediánem MFS 36,6 měsíce ve skupině s enzalutamidem oproti 14,7 měsíce v rameni s placebem (HR: 0,29;  $p < 0,001$ ). Doba do prvního použití následné antineoplastické terapie a doba do progresse PSA byly delší u enzalutamidu než u placebo ( $p < 0,001$  pro oba). Závěrečná analýza OS publikovaná v červnu 2020 prokázala statisticky významný přínos u pacientů léčených enzalutamidem ve srovnání s placebem (67,0 vs. 56,3 měsíce; HR: 0,73;  $p = 0,001$ ) [11].

Studie fáze III ARAMIS zkoumala účinnost darolutamidu v prevenci metastatické progresse u mužů s nmCRPC a zdvojnásobím časem PSA  $\leq$  10 měsíců [9]. Randomizaci podstoupilo 1 509 pacientů v poměru 2 : 1 a dostávali kromě ADT buď darolutamid 1 200 mg denně, nebo placebo. Při mediánu sledování 17,9 měsíce prodloužil darolutamid medián MFS ve srovnání s placebem (40,4 vs. 18,4 měsíce; HR: 0,41;  $p < 0,001$ ). Darolutamid byl také spojen s přínosy ve všech sekundárních cílových bodech včetně OS, doby do progresse bolesti, doby do cytotoxické chemoterapie a doby do symptomatické kostní příhody. Konečná analýza zveřejněná v září 2020 prokázala jasnou výhodu OS pro pacienty léčené darolutamidem (HR: 0,69;  $p = 0,003$ ) [12]. Původně k placebo 55 procent přiřazených pacientů dostalo následnou život prodlužující terapii (31 % přešlo na darolutamid) ve srovnání s 15 % pacientů, kteří dostávali darolutamid. Byl také potvrzen přínos s ohledem na všechny ostatní sekundární cílové body včetně doby do první symptomatické kostní příhody a doby do prvního použití cytotoxické chemoterapie.

Pokud jde o klinické výsledky, závěry studií SPARTAN, ARAMIS a PROSPER podporují obecnou představu, že časná strategie intenzifikované léčby je u mužů s karcinomem prostaty lepší než pozdější terapie. Ukázalo se, že MFS je náhradou za OS u pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty a konečné pozitivní výsledky OS ve všech těchto studiích fáze III potvrdily, že MFS by mohl být dobrou náhradou za OS (tab. 1) [13].

### Jsou standardní vyšetřovací metody k pro léčbu nmCRPC dostatečné?

V současné době není jasné, zda by se rozhodnutí o léčbě v prostředí CRPC měla změnit na základě nových zobrazovacích technik. Stěžejní, výše zmiňované studie pro nmCRPC používaly standardní vyšetřovací metody (SVM) (scintigrafii skeletu, CT

**Tabulka 1** Přehled vstupních kritérií a výsledků studií fáze III u nmCRPC.

|                  | ARAMIS (darolutamid)                                                                                                                                                                                                                                                                        | PROSPER (enzalutamid)                                                                                                                                                                                                                                                                   | SPARTAN (apalutamid)                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vstupní kritéria | nmCRPC s PSA $\geq$ 2 ng/ml, $\geq$ 3 stoupající hodnoty PSA, z toho dvě v navýšení o 50 % při kastraci hodnotě testosteronu<br>PSADT $\leq$ 10 měsíců; ECOG 0–1<br>BS, CT/MRI CAP bez metastáz (LN < 2 cm pod úrovní bifurkace povoleno)<br>Nevyloučení nemocní s predispozicí k záchvatům | nmCRPC s PSA $\geq$ 2 ng/ml, $\geq$ 3 stoupající hodnoty PSA při kastraci hodnotě testosteronu<br>PSADT $\leq$ 10 měsíců; ECOG 0–1<br>BS, CT/MRI CAP bez metastáz (LN < 1,5 cm pod úrovní bifurkace povoleno)<br>Vyloučení nemocní s predispozicí k záchvatům a s mozkovými metastázami | nmCRPC s PSA $\geq$ 2 ng/ml, $\geq$ 3 stoupající hodnoty PSA, z toho dvě v navýšení o 50 % při kastraci hodnotě testosteronu<br>PSADT $\leq$ 10 měsíců; ECOG 0–1<br>BS, CT/MRI CAP bez metastáz (LN < 2 cm pod úrovní bifurkace povoleno)<br>Vyloučení nemocní s predispozicí k záchvatům |
| Pacienti         | n = 1 509<br>Darolutamid + ADT: 955<br>Placebo + ADT: 554                                                                                                                                                                                                                                   | n = 1 401<br>Enzalutamid + ADT: 933<br>Placebo + ADT: 468                                                                                                                                                                                                                               | n = 1 207<br>Apalutamid + ADT: 806<br>Placebo + ADT: 401                                                                                                                                                                                                                                  |
| MFS              | 40,4 vs. 18,4 měsíce; HR: 0,41; $p < 0,001$                                                                                                                                                                                                                                                 | 36,6 vs. 14,7 měsíce; HR: 0,29; $p < 0,001$                                                                                                                                                                                                                                             | 40,5 vs. 16,2 měsíce; HR: 0,28; $p < 0,001$                                                                                                                                                                                                                                               |
| TTP              | 33,2 vs. 7,3 měsíce; HR: 0,13                                                                                                                                                                                                                                                               | 37,2 vs. 3,9 měsíce; HR: 0,07                                                                                                                                                                                                                                                           | 40,5 vs. 3,7 měsíce; HR: 0,07                                                                                                                                                                                                                                                             |
| PFS              | 36,8 vs. 14,8 měsíce; HR: 0,38                                                                                                                                                                                                                                                              | Nehodnoceno                                                                                                                                                                                                                                                                             | 40,5 vs. 14,7 měsíce; HR: 0,29                                                                                                                                                                                                                                                            |
| PFS2             | Nehodnoceno                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Nehodnoceno                                                                                                                                                                                                                                                                             | 55,6 vs. 41,2 měsíce; HR: 0,55                                                                                                                                                                                                                                                            |
| OS               | 40,4 vs. 18,4 měsíce; HR: 0,69; $p = 0,003$                                                                                                                                                                                                                                                 | 67,0 vs. 56,3 měsíce; HR: 0,73; $p = 0,001$                                                                                                                                                                                                                                             | 73,9 vs. 59,9 měsíce; HR: 0,78; $p = 0,016$                                                                                                                                                                                                                                               |

nmCRPC – nemetastatický kastrací rezistentní karcinom prostaty; PSA – prostatický antigen; PSADT – zdvojnásobím čas PSA; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group performans status; BS – kostní scan; CT – počítačová tomografie; MRI – magnetická rezonance; LN – lymfatické uzliny; CAP – karcinom prostaty; n – počet pacientů; ADT – androgen deprivace terapie; MFS – přežití bez metastáz; TTP – doba do progresse PSA; PFS – doba bez progresse choroby; PFS2 – doba do progresse na následné terapii; OS – celkové přežití

hrudníku s CT nebo MRI břicha a pánve) ke stanovení stadia potvrzujícího nepřítomnost metastatického onemocnění, a proto jistě zahrnovaly část pacientů, kteří by byli metastatičtí pomocí PSMA-PET. Všechny studie nmCRPC prokázaly u těchto SVM negativních pacientů jednoznačný přínos. Na druhou stranu, přínos léčby SVM negativních / PET pozitivních pacientů jako mCRPC nebyl prokázán vzhledem k tomu, že téměř všechny randomizované studie v designu mCRPC používaly scintigrafii, CT nebo MRI jako standardní metodu k posouzení přítomnosti, velikosti a rozsahu metastáz.

I když PSMA-PET může být užitečný v kontextu terapie zaměřené na metastázy, v současné době neexistuje žádný důkaz, který by nabízel možnosti léčby, které by nebyly založeny na SVM, pokud klinické studie neprokáží, že stanovení stadia podle nových zobrazovacích technik může zlepšit výsledky pacientů. Hlavní riziko přechodu pacientů z nmCRPC na mCRPC souvisí s omezením léků na konkrétní nastavení. Ani apalutamid, ani darolutamid nelze použít v léčbě mCRPC a terapeutická příležitost může být ztracena u pacientů, kteří jsou okamžitě převedeni z nmCRPC na mCRPC [6].

### Tolerance a kvalita života během léčby nemetastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty

Apalutamid, darolutamid a enzalutamid prokázaly dobrou toleranci a udržení kvality života (QoL). Ve studii SPARTAN byla u apalutamidu pozorována vyšší míra únavy, vyrážky, úbytku hmotnosti, artralgie, pádů, hypotyreózy a zlomenin než u placebo [7]. Apalutamid si však udržoval příznivou QoL, nezhoršoval únavu a většina pacientů uvedla, že je vedlejší účinky „vůbec neobtěžují“ [14].

Díličí analýza také ukázala dobrý profil kvality života u starší populace [15]. Ve studii PROSPER byla u enzalutamidu hlášena vyšší míra únavy, návalů horka, hypertenze, pádů, závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod a poruch duševního poškození ve srovnání s placebem [8].

Enzalutamid však také vykazoval dobrý profil, pokud jde o pokles QoL a prodlouženou kontrolu symptomů močového a zažívacího traktu [16]. Kromě toho byla bezpečnost konzistentní napříč věkovými a regionálními podskupinami [17].

Studie ARAMIS zaznamenala pouze mírně vyšší míru únavy, astenie a vyrážky a žádný zvýšený výskyt záchvatů, pádů, zlomenin, kognitivních poruch nebo hypertenze u darolutamidu ve srovnání s placebem [9]. Darolutamid udržoval dobrou QoL a významně opožďoval močové a střevní symptomy. Kromě toho zůstával darolutamid dobře snášen i při delším sledování [18].

### Pacienti s nemetastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty

Na letošní konferenci Americké urologické společnosti (AUA 2022) byla prezentována populační analýza týkající se prevalence a přirozené historie nmCRPC. Autoři provedli retrospektivní populační kohortovou studii mužů s nmCRPC v kanadském Ontariu.

Do hodnocení zařadili pacienty s nmCRPC na základě následující definice: diagnóza karcinomu prostaty, kastroční hladina

testosteronu ( $< 1,7$  nmol/l) a PSA  $> 2,0$  nmol/l s následným vzestupem  $> 25$  % od nejnižší hodnoty a bez diagnostických nebo léčebných znaků pro přítomnost metastáz. Poté vypočetli roční prevalenci nmCRPC. Dále zkoumali čas od nmCRPC do metastáz a smrti.

Univariabilní a multivariabilní modely Fine a Gray subdistribuční rizikovosti byly použity k identifikaci prediktorů času od nmCRPC do úmrtí na karcinom prostaty při zohlednění konkurenčního rizika jiného úmrtí než na nádor prostaty. V období od ledna 2007 do března 2018 autoři identifikovali 2 045 pacientů s nmCRPC. Střední věk zahrnutých pacientů byl 79 let (72–84). Pokud jde o léčebnou anamnézu, 984 pacientů (48,1 %) dostalo předem hormonální terapii, zatímco 584 (25,8 %) mělo kurativní radioterapii (RT) a 478 (23,4 %) dříve podstoupilo radikální prostatektomii. Medián doby od primární léčby do diagnózy nmCRPC byl 6 let (3–10). Medián PSA v době splnění kritérií nmCRPC byl 3,0 ng/l.

Po diagnóze nmCRPC byli pacienti sledováni po dobu mediánu 31,1 měsíce (19,8–47,9). Během této doby se celková roční prevalence nmCRPC pohybovala v rozmezí 1 519–1 913 pacientů, což představuje 7–12 % mužů s karcinomem prostaty, kterým byla každý rok předepsána ADT. Medián od nmCRPC do úmrtí ze všech příčin byl 37,6 měsíce (22,1–55,4). Medián doby od nmCRPC do metastáz byl 20,0 měsíců a od metastáz do úmrtí ze všech příčin 8,3 měsíce. Tyto doby trvání se poněkud lišily na základě počátečního léčebného přístupu, kterým byli pacienti léčeni, s delší dobou od nmCRPC nebo metastáz do smrti pozorovanou u pacientů původně léčených chirurgicky, což pravděpodobně odráží jejich nižší věk a lepší celkový zdravotní stav.

Při regresní analýze autoři identifikovali, že starší pacienti, pacienti, kteří měli vyšší PSA v době splnění kritérií nmCRPC, a pacienti se stupněm gradingu 4–5 měli kratší dobu od nmCRPC do úmrtí na karcinom prostaty. Následně konstatovali, že tato největší analýza prevalence a přirozené historie nmCRPC může být použita jako historické srovnání, protože tato oblast se rychle vyvíjí se zavedením nových léčebných a zobrazovacích přístupů [19].

### Závěr

Metastatický karcinom prostaty je spojen se značnou morbiditou a mortalitou. Mezi stadii nemetastatického androgen senzitivního onemocnění a metastatického CRPC je přechodný stav, který byl nazván nemetastatický CRPC, což je heterogenní stadium onemocnění, ke kterému dochází, pokud nemocný nemá žádné radiologické důkazy metastáz při probíhající ADT. Muži s nmCRPC jsou vystaveni vysokému riziku progresu do mCRPC a historicky bylo jen málo možností, jak tento proces zastavit.

Tři nové nesteroidní antiandrogenní látky pro léčbu vysoce rizikového nmCRPC – enzalutamid, apalutamid a darolutamid – prokázaly statisticky významná zlepšení v přežití bez metastáz. Díky jejich účinnosti se progresu k následně antineoplastické léčbě prodloužila a v konečném důsledku se významně zlepšilo OS. Všechny tři prokázaly významné možnosti pro rozšíření léčby u pacientů s nmCRPC.

Literatura na [www.actamedicinae.cz/literatura](http://www.actamedicinae.cz/literatura)