

# Triplet v léčbě metastatického hormonálně senzitivního karcinomu prostaty, intenzifikovaný režim opravdu pro každého?

MUDr. Michaela Matoušková Urocentrum Praha, Onkologická klinika FTN a 1. LF UK, Praha

**Souhrn:** Zhoubné nádory prostaty představují nejčastější malignitu mužské populace v České republice v incidenci, ale především v prevalenci nádorových onemocnění, kdy v ČR žije téměř 75 tisíc mužů s diagnostikovaným onemocněním. Velká část z nich má stanovenou diagnózu časně a po kurativní léčbě nebo v režimu active surveillance jsou sledováni na specializovaných pracovištích s cílem zachytit časně biochemický relaps nebo progresi onemocnění se změnou léčebné strategie.

**Klíčová slova:** zhoubné nádory prostaty, metastatický hormonálně senzitivní karcinom prostaty, mHSPC, triplet

Zhoubné nádory prostaty představují nejčastější malignitu mužské populace v České republice, bohužel necelá tisícovka mužů ročně přichází s primárně metastatickým onemocněním. U části pacientů onemocnění progreduje, z lokalizovaných či lokálně pokročilých stadií přechází do generalizovaných forem. V Česku pak žije přibližně 5 500 mužů s metastatickým onemocněním. Pro většinu z nich je hormonální manipulace – androgen deprivace (ADT) – základním pilířem léčby.

ADT ve formě monoterapie nebo jako maximální androgenní blokáda byla dlouhá léta standardem léčby. Z chirurgické kastrace se přeměnila pro většinu nemocných ve farmakologickou, ať již ve formě intermitentní suprese či kontinuální léčby. Na podkladě klinických studií, které dokládají zlepšení celkového přežití (OS), doby do progresu (PFS), doby do radiografické progresu (rPFS), ale i kvality života (QL), došlo k rozšíření armamentaria možností léčby. Do léčebných protokolů na podkladě rizikovitosti (STAMPEDE, LATITUDE) nebo objemu (CHAARTED kritéria) byla začleněna chemoterapie docetaxelem a přípravky cílenými na androgenní receptor (androgen receptor targeted agents, ARTA). Jejich podání se stalo standardem pro nemocné s očekávanou délkou života > 1 rok, kteří jsou ochotni akceptovat zvýšené riziko nežádoucích účinků.

Výstupy klinických studií (LATITUDE, ARCHES, TITAN) dokládají význam přidání ARTA (abirateron, enzalutamid, apalutamid) na zlepšení většiny sledovaných parametrů (OS, PFS, rPFS, doba do

podání chemoterapie atd.) včetně snížení rizika úmrtí u nemocných s mHSPC. Část nemocných v protokolech ARCHES (enzalutamid) a TITAN (apalutamid) byla předléčena docetaxelem. Trial ARASENS byl koncipován primárně jako triplet s podáním ADT, docetaxelu a darolutamidu a stratifikací pacientů podle kritérií CHAARTED a LATITUDE.

Na ASCO GU 2023 Maha Hussain prezentovala data o účinnosti a bezpečnosti darolutamidu v kombinaci s ADT a docetaxelem podle objemu onemocnění a rizika onemocnění u pacientů s metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty (mHSPC). Zhodnotila přínos časně intenzifikace léčby darolutamidem s ADT a docetaxelem na OS a sekundární cíle účinnosti oproti placebo, ADT a docetaxelu u nemocných s mHSPC s vysokým a nízkým objemem onemocnění a s vysokým a nízkým rizikem onemocnění. Příznivý bezpečnostní profil darolutamidu byl opakovaně potvrzen u populací s vysokým/nízkým objemem a vysokým/nízkým rizikem. Prof. Hussain pokládá triplet darolutamid, ADT a docetaxel za nový standard péče o pacienty s mHSPC.

## Je intenzifikovaný režim přijatelný pro všechny nemocné?

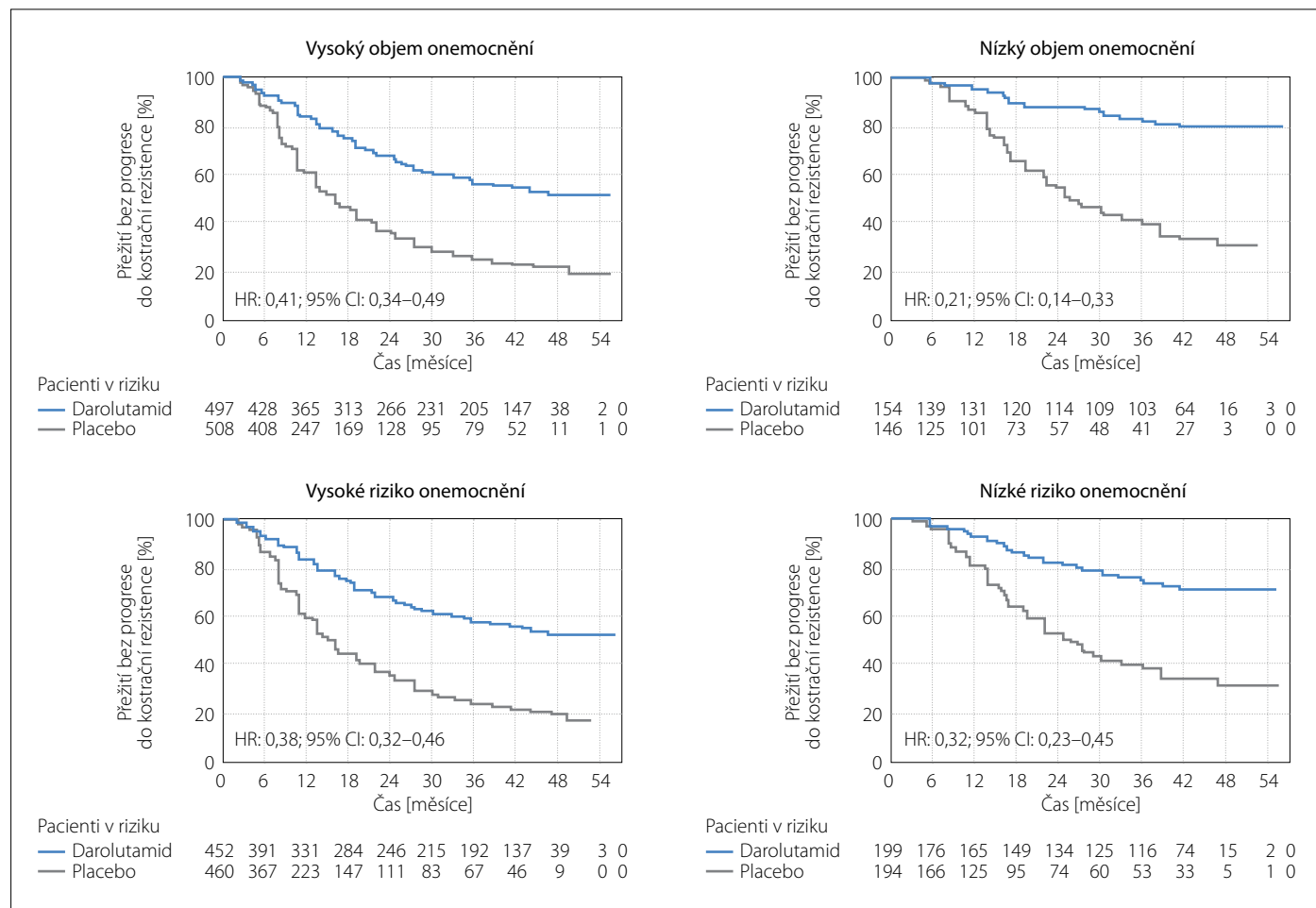
Triplet režim ADT, docetaxel a darolutamid (ev. abirateron) významně zlepšuje OS (HR: 0,68, resp. 0,75 při abirateronu) se snížením rizika úmrtí o 32 % (resp. o 25 % u abirateronu) ve srovnání s ADT a docetaxelem. Jedná se jistě o působivá data, která však

**Tabulka 1** Androgen deprivace (ADT) u metastatického hormonálně senzitivního karcinomu prostaty (mHSPC) podle EAU.

Doporučení	Síla
Nabídněte okamžitou systémovou léčbu ADT ke zmírnění symptomů a snížení rizika potenciálně závažných následků pokročilého onemocnění (komprese míchy, patologické zlomeniny, obstrukce močových cest) u symptomatických pacientů s M1.	Silné
Nabídněte antagonisty LHRH nebo orchiektomii, zejména pacientům s hrozícími klinickými komplikacemi, jako jsou komprese míchy nebo obstrukce vývodu močového měchýře.	Silné
Nabídněte časnou systémovou léčbu pacientům s asymptomatickým M1.	Silné
Nenabízejte monoterapii antagonistou AR pacientům s onemocněním M1.	Silné

ADT – androgen deprivace; AR – androgenní receptor; EAU – Evropská urologická asociace; LHRH – hormon uvolňující luteinizační hormon; M1 – metastazující onemocnění

**Obrázek 1** Doba do kastroční rezistence při použití tripletu léčby, studie ARASENS. Zdroj: Smith, M. R. – Hussain, M. – Saad, F., et al., for the ARASENS Trial Investigators: Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*, 2022, 386, s. 1132–1142.



srovnávají triplet režim s režimem ADT s docetaxelem. Head-to-head srovnání s režimem ARTA není k dispozici.

Jak je při znalosti výstupů ze studie ARASENS intenzifikovaný režim nadšeně přijímán onkology a pacienty?

S velkou pravděpodobností bychom byli schopni jej nabízet pacientům s velkým objemem a rizikem onemocnění. I v této skupině je v reálné praxi triplet uplatněn. Je jisté, že pacientovi v dobrém stavu nebudeme podávat ADT spolu s antiandrogenem první generace. Část nemocných se pro neochotu či nemožnost dojezdět do centra připraví o možnost podání ARTA. Pro většinu však přidání ARTA k ADT představuje léčbu, která jen minimálně

negativně ovlivní kvalitu jejich života a umožní optimální fungování v pracovním i společenském životě. Pokud nabídneme asymptomatickému pacientovi režim s chemoterapií, obvykle je nemocný tím, kdo rezolutně přidání docetaxelu odmítá.

I když jsou data ze studie zajímavá, cítíme potřebu ponechat chemoterapii pro symptomatické nemocné. Často pak do ambulančí přicházejí nemocní, kteří jsou svými urology informováni, že si přicházejí JEN pro tablety. Nicméně tito kolegové patří k těm, kteří jsou poučeni o aktuálních možnostech léčby a pro své nemocné hledají optimální terapeutické postupy. Je nepochybné, že část nemocných se ani k dubletu s ARTA nedostane.