

Karcinom prostaty a klinický onkolog se správnou léčbou správnému pacientovi

Jana Katolická
FN u svaté Anny, Brno

Rok 2010/ leden – 42 let

- **RA:** bez nádorových onemocnění
- **OA:** pro sennou rýmu sezónně léčen na alergologii
- **Alergie:** neguje
- **SA:** žije s manželkou (psycholožka), 2 děti
- **NO:** asi $\frac{3}{4}$ roku zažívací potíže, dyspepsie, nechutenství, opakovaně GFS – zaléčen pro *Helicobacter pylori*, pro přetrvávání obtíží provedeno došetření

Rok 2010/ leden – 42 let

- **CT břicha a malé pánve:**
- prostata velikosti cca 5 cm, nehomogenní levý lalok, ***vpravo i vlevo ilické uzliny 2-3 cm***
- **RTG S +P:** bez ložiskových změn
- **Scinti skeletu:** bez metastáz
- **DRE:** palpačně tuhá neostře ohraničená prostata
- **PSA:** 34 ug/l

Rok 2010/ leden – 42 let

- **Biopsie prostaty:**
adenokarcinom Gleason score 3+4

TNM: cT3 N1 M0

- Kastrální terapie LHRH analogem leuprolid 22,5 mg s.c. + prevence flare fenomenu bicalitamid 50 mg/ den podobu týdne

Navození endokrinní suprese

- **chirurgicky nebo farmakologicky**

- chirurgická kastrace vede ke snížení hladin testosteronu pod 1.73 nmol/l (50 ng/dl), resp. 0.7 nmol/l (20 ng/dl), tzv. kastrační hladinu testosteronu. Takto nízkých hladin dosáhneme i farmakologicky

- **OE versus chemická kastrace**

- není rozdíl mezi chemickou nebo chirurgickou kastrací
- medikamentózní – lepší fyzická i psychická akceptace pacientem

V první linii léčby pokročilého nebo metastatického karcinomu prostaty

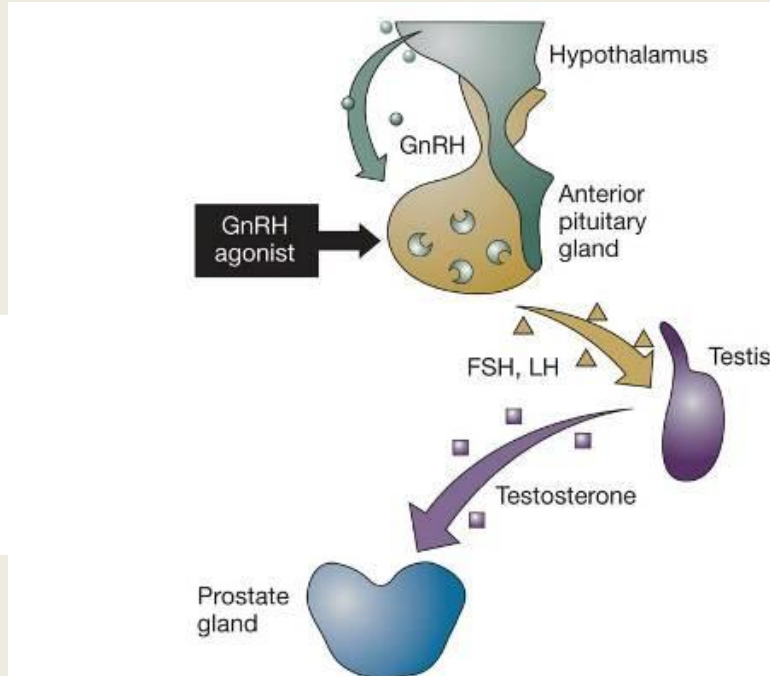
- užívána výhradně **monoterapie** - chirurgická nebo farmakologická kastrace s použitím LHRH analog nebo LHRH antagonistů.
- metaanalýza hodnotící redukci rizika úmrtí na karcinom prostaty při léčbě maximální androgenní bloádou (**MAB**) **prokázala pouze 2% redukci rizika úmrtí** (8% pokud byly vyřazeny studie s cyproteronacetátem; $p = 0.005$).
- vzhledem k tak malému přínosu není MAB doporučena pro běžnou klinickou praxi.

Kastrační hladina testosteronu farmakologicky

- aplikací analog (agonistů) a antagonistů GnRH či estrogeny.
- ***agonisty*** - *stimulující produkci GnRH.*
- ***antagonisty*** *se supresivním účinkem na tvorbu GnRH.*

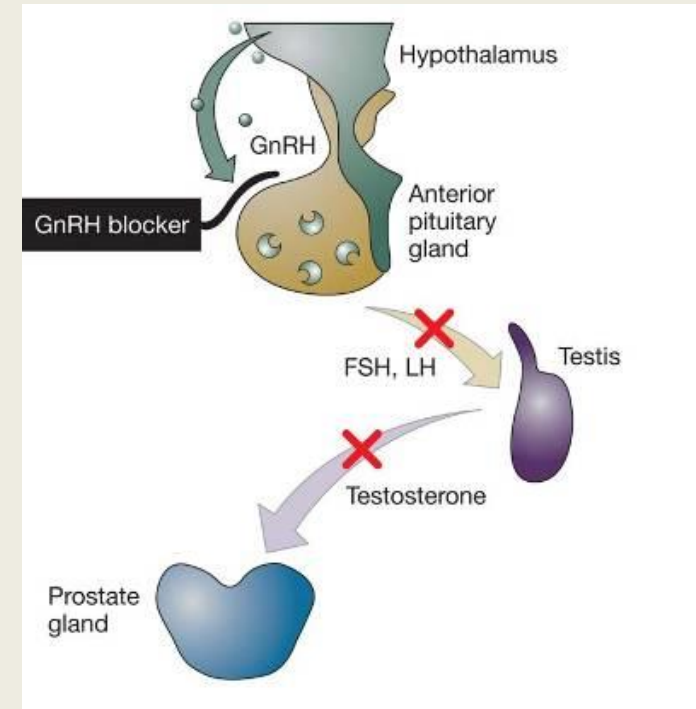
Rozdílné mechanismy působení

GnRH agonisté



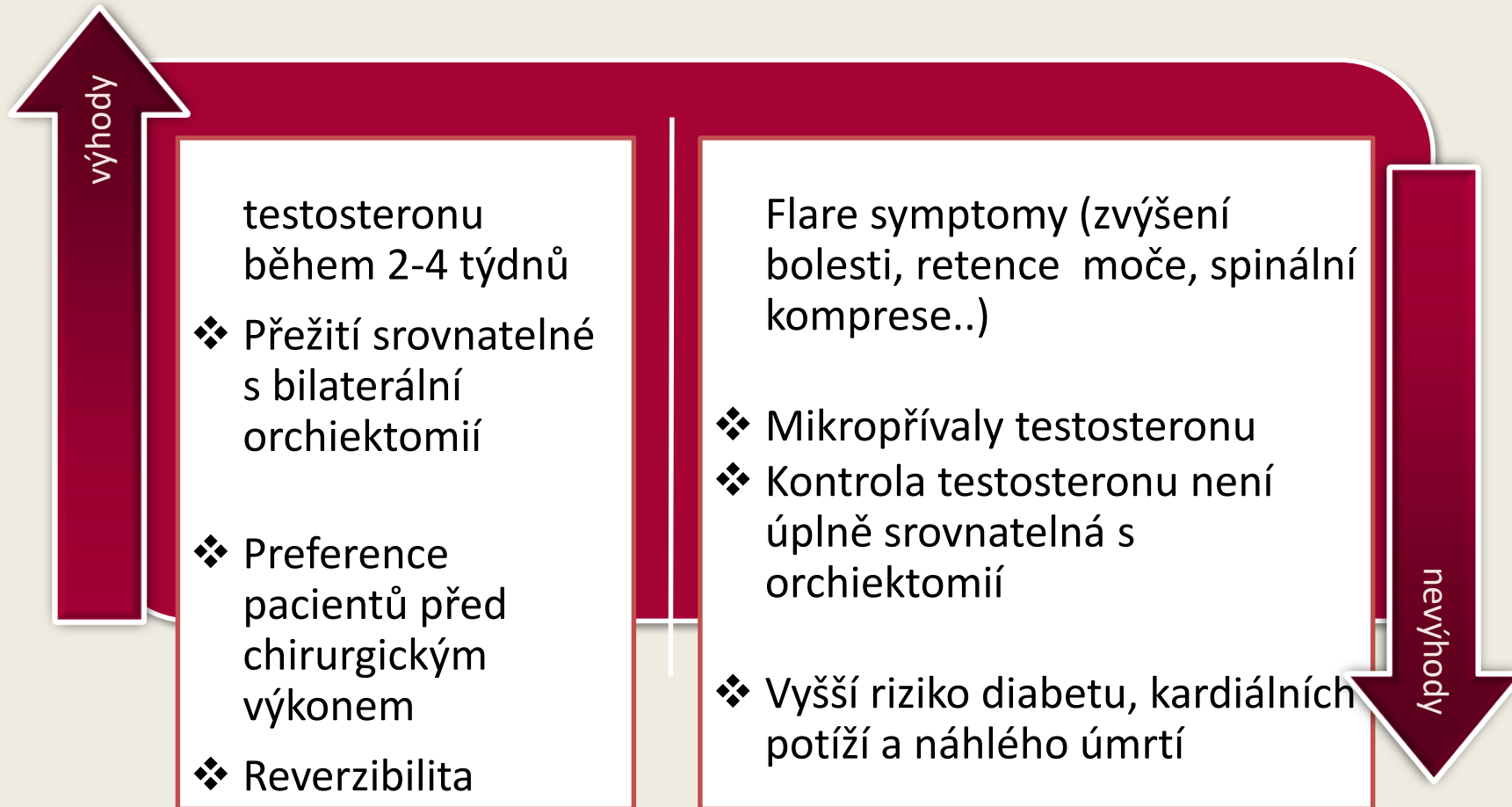
- Návýšení FSH, LH a testosteronu před supresí
- Mikronavýšení LH a testosteronu při opakování injekce
- FSH suprese, ale ne udržená dlouhodobě

GnRH antagonisté



- Okamžitá suprese FSH, LH a testosteronu
- Ne mikronavýšení
- Dlouhodobá suprese FSH, LH a testosteronu

LHRH agonisté



Tzv. flare-up fenomén

- na začátku léčby LHRH analogy dochází k přechodnému zvýšení hladin testosteronu

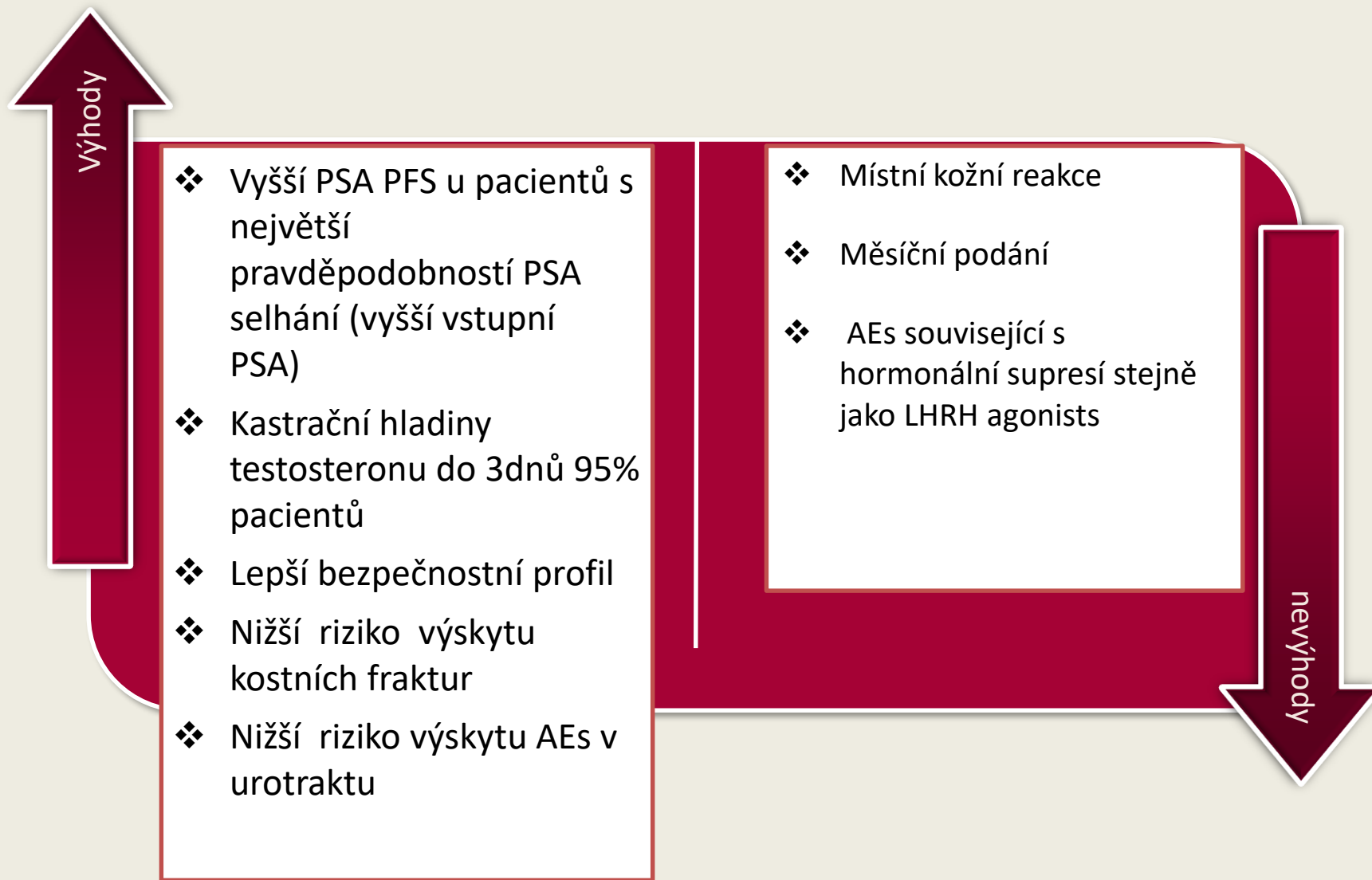
tzv. flare-up fenoménu - zhoršení kostní bolesti, subvezikální obstrukce s akutním renálním selháním, míšní komprese

- riziko rozvoje flare fenomenu má přibližně 4-10% pacientů s metastatickým postižením.

Prevence flare-up fenoménu

- po dobu 2 - 7 dní kombinuje léčba LHRH agonistou s antiandrogenem, poté se antiandrogen vysazuje a pokračuje se v monoterapii LHRH agonistou.
- nutnost kombinace s antiandrogenem odpadá při podání LHRH antagonistů nebo u chirurgické kastrace.
- účinnost léčby LHRH analogy by měla být potvrzena dosažením kastrační hladiny testosteronu.

GnRH antagonisté



Srovnání GnRH agonistů s antagonisty: výhody

- Výhody antagonistů (degarelix)
 - delší doba do PSA navýšení a lepší PSA PFS
 - delší doba do vzniku kastračně rezistentního onemocnění
 - zlepšení celkového přežití
 - zlepšení kontroly kostních metastáz a zlepšení kontroly bolesti
 - méně příhod v souvislosti s metastatickým kostním postižením a postižením urotraktu

Rok 2010/ duben – 42 let

Efekt léčby po 3 měsících:

- PSA: pokles o 75%
- testosteron: kastrální hladina
- CT pánve: regrese uzlin o 50%
- **NUL:** metabolický syndrom – přibral 8 kg za 3 měsíce, více unavený, objevují se depresivní stavy

Rok 2010/ říjen – 42 let

Efekt léčby po 9 měsících

- PSA: pokles o 98%
- testosteron: kastrální hladina
- CT: regrese uzlin ad normam

Probíhá androgen deprivační terapie (ADT):

- monoterapie leuprolid 22,5 mg s.c. á 3 měsíce

Rok 2011 - 2012

Efekt léčby ADT:

PSA: hodnoty velmi nízké (0,78.....0,60.....0,75,....0,25 ug/l)

CT: bez prokazatelné lymfadenopatie

Zvažovaná radioterapie – strach pacienta z nemoci z ozáření

Intermitentní androgenní terapie s ohledem na progresi metabolického syndromu: zejména únava, přírůstek na váze cca 12 kg, hypertenze,

Hormonální suprese: kontinuální nebo intermitentní

- výsledky studie z National Cancer Institute of Canada PR7 prokázali noninferioritu celkového přežití jako primárního cíle u IAS (HR: 1.02; 95% CI, 0.86-1.21; noninferiorita, $p=0.009$) ve srovnání s kontinuální hormonální supresí.
- doba do vzniku kastrálně rezistentního onemocnění, což byl sekundární cíl hodnocení, byla delší u IAS (HR: 0.80; 95% CI, 0.67-0.98; $p=0.024$).
- ve studii nebyl zaznamenán rozdíl ve výskytu nežádoucích účinků zahrnujících infarkt myokardu nebo fraktury na podkladě osteoporózy

Hormonální suprese: kontinuální nebo intermitentní

- pro intermitentní androgenní supresi (IAS) není možné využít chirurgickou kastraci a nesteroidní antiandrogeny.
- indikací k IAS jsou lokálně pokročilá onemocnění nebo generalizace do 4 kostních ložisek, selhání po radikální léčbě, konkomitantní režimy se zářením.
- při neúspěchu je možno konvertovat podávání na kontinuální.

Morbidita a mortalita v souvislosti s androgenní deprivací

- krátkodobá androgenní deprivace (4 měsíce) může mít fatální následky pouze pro nemocné s anamnestickými údaji o infarktu myokardu nebo onemocnění srdce a revaskularizace před zahájením krátkodobé hormonální terapie může riziko zredukovat, ale ne eliminovat.
- analýza tří studií s 6 měsíční aplikací androgen deprivace prokázala vyšší počet fatálních infarktů myokardu u nemocných starších 65 let.
- sekundární analýza tří RTOG studií naopak vyšší riziko kardiovaskulární mortality u mužů léčených neoadjuvantní nebo adjuvantní androgenní deprivací neprokázala

Morbidita a mortalita v souvislosti s androgenní deprivací

- metabolické komplikace jsou spojovány zejména s vyšším rizikem vzniku diabetu a je prokázána závislost mezi délkou podání hormonální terapie a vznikem diabetu.
- několik velkých studií potvrdilo snížení kostní denzity, riziko vzniku **osteporozy** a následně zlomenin u nemocných dlouhodobě užívajících LHRH agonisty a u nemocných po orchiektomii, zatímco bicalutamid měl ve srovnání s leuprolidem menší vliv na změnu kostní denzity

Rok 2013 – 45 let

- PSA: elevace (3,75 ug/l)

Testosteron: kastrací

Maximální androgenní blokáda (MAB)

LHRH + antiandrogen

Efekt: pokles PSA o 50%

Máme možnost řešení ?

- Nedosažená kastrální hladina testosteronu

CS27 Závěry : An open-label, multicentre, exploratory 1 year trial to assess the effects of degarelix as a second-line treatment for PCa patients with PSA failure

- ❖ Léčebná odpověď na terapii degarelixem je možná i po předchozí dlouhodobé terapii depotními LHRH analogy
- ❖ I malá porucha kastrace (např. neúplná suprese LH nebo testosteronu) může předpovídat „second-line „ odpověď na degarelix
- ❖ Degarelix byl i po LHRH analogu dobře tolerován

Kdy je lepší podání degarelixu

- benefit u symptomatických nemocných s metastatickým postižením (rychlý pokles testosteronu)
 - retence močová
 - bolest
 - míšní komprese

bez podání antiandrogenů – vyloučení jejích nežádoucích účinků, nižší cenové náklady

není zatím úplně vyjasněná jeho role v IADT

Klinické užití degarelixu

- zvýšení PSA PFS po cross-over LHRH analog na degarelix (240/80 mg s.c.)
- vyšší pokles S- ALP – potenciální marker dlouhodobé kontroly kostního metastatického postižení

Má pouze 1 měsíční variantu

Vnímáno pacienty jako benefit – častější kontrola lékařem

Rok 2014/ leden-březen – 46 let

- opět pohovor o možnosti radioterapie
- před RT chol. PET/CT: metabolická aktivita v uzlinách retroperitonea bez zvětšených uzlin dle CT
- radioterapie na oblast pánve
(prostata, semenné vajíčky, lymfatické uzliny) LD 76 Gy

NUL: bolesti břicha, dysurie, nechutenství, váhový úbytek (vše psychosomatického rázu)

Otec pacienta: 71 let, Ca prostaty, adeno ca GS, pT1c N0 M0 4+3, RT

Rok 2014/ prosinec/46 let

- PSA : elevace 8,09 ug/l
- Testosteron: kastrální
- CT: progrese – uzliny paraaortálně, podél VCI, podél ilik, změna struktury Th 12 – vs meta
- Scinti skeletu: drobné ložisko v Th 12, v 10 žebře vlevo,

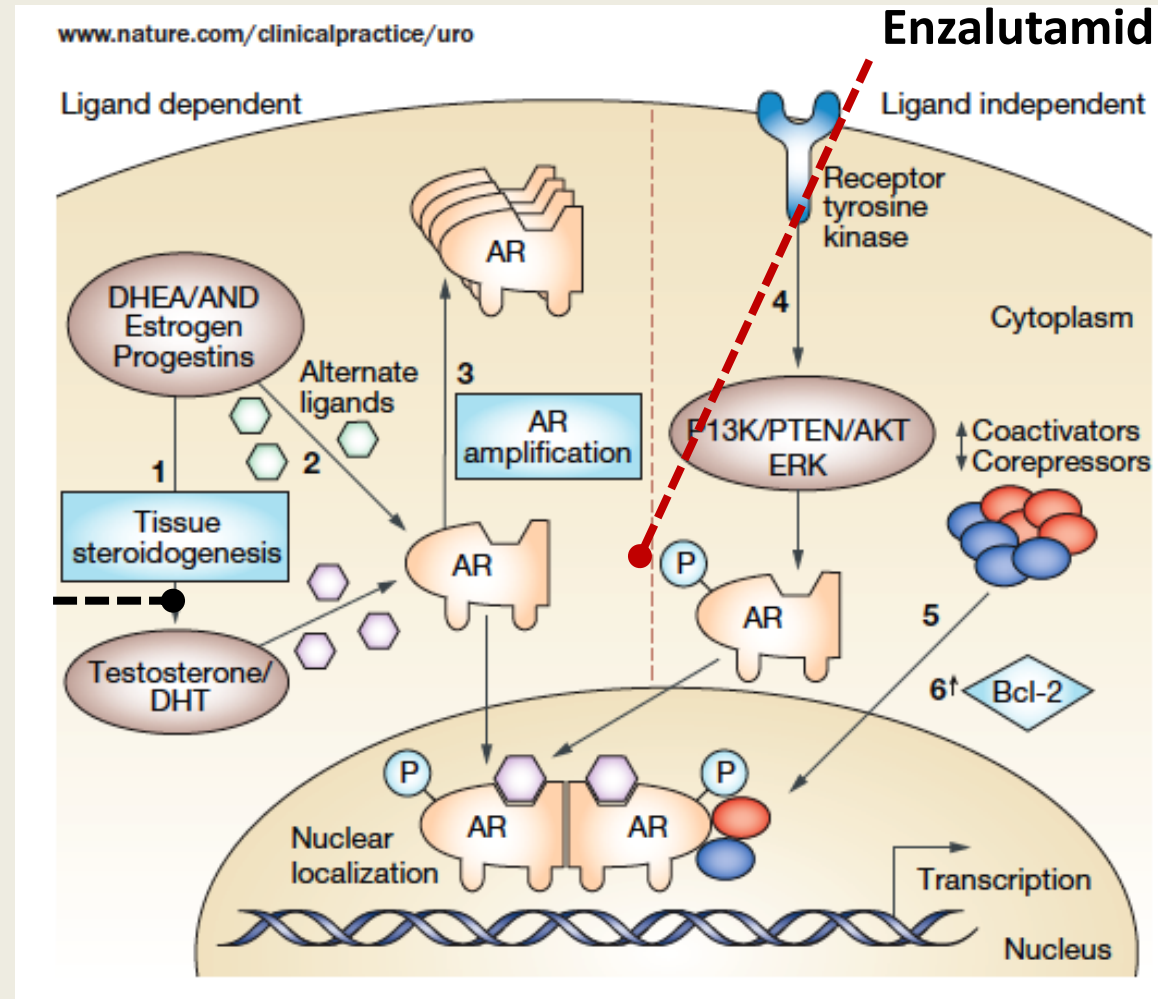
metastatické kostní a uzlinové postižení

kastrálně rezistentní karcinom prostaty

- **Pre - chemo indikace**

Kastračně rezistentní karcinom prostaty –

Abirateron



„Pre-chemo“ indikace abirateronu dle SPC

88751,16 Kč

Indikační omezení úhrady

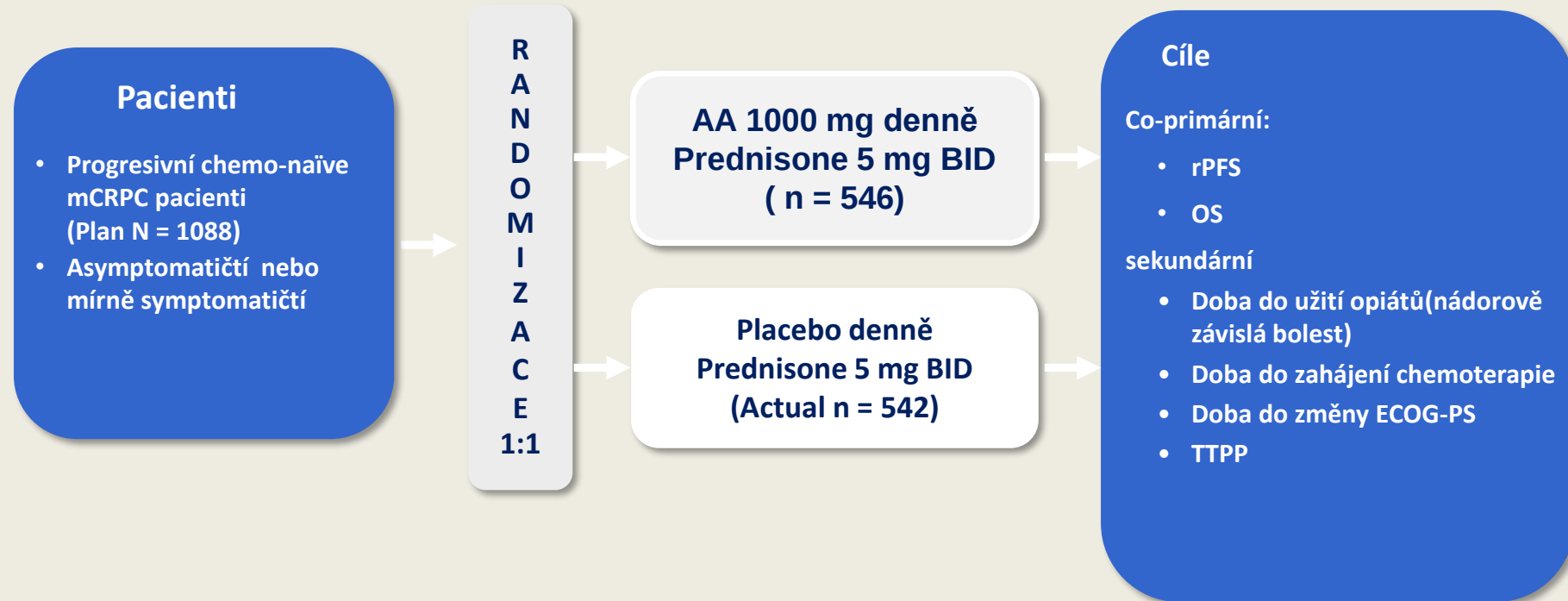
Cena maximální

hrazen v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem u pacientů s metastatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty se stavem výkonnosti dle ECOG 0-1, kteří jsou asymptomatictí nebo mírně symptomatictí po selhání androgenní deprivace léčby a u nichž dosud nebyla chemoterapie klinicky indikována, a u nichž bolest způsobená maligním onemocněním dosahuje na škále BPI (Brief Pain Inventory) pouze hodnot 0-1 (tj. bez symptomů bolesti). Terapie abirateronem je hrazena do progrese onemocnění

Abirateron acetát

- je inhibitor enzymu CYP17(cytochromu P-17), který selektivně působí na syntézu androgenů v nadledvinách, varlatech a také tumoru prostaty.

Studie COU-AA-302



- Fáze 3 multicentrická, randomizovaná, dvojité-zaslepená, placebem kontrolovaná studie 151 center, 12 zemí; USA, Europe, Australia, Canada
- Stratifikace podle ECOG performance status 0 vs. 1

Podávání abirateronu

Dávkování:

- 1000 mg (4x250 mg nebo 2x 500 mg) jednorázově
- Užití spolu s malou dávkou prednisonu/prednisolonu (2x5 mg)

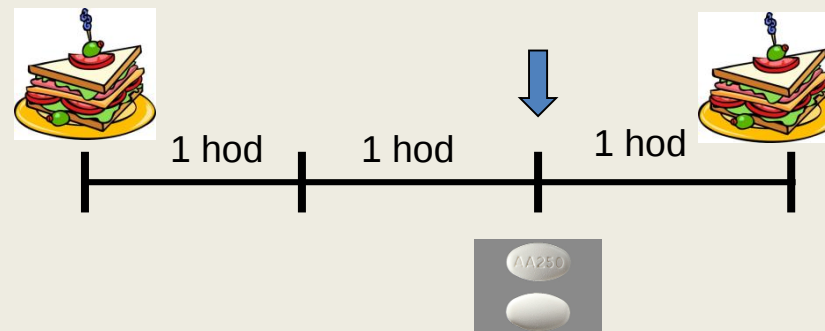
Způsob podání:

- Polykat celé, zapíjet vodou

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

NE s jídlem! (jídlo může zvýšit systémovou expozici abirateronu)

- Minimálně 2 hodiny po jídle
- Minimálně 1 hodina před jídlem



Monitoring léčby abirateronem

- **Sérové transaminázy – ALT, AST**
 - Před nasazením terapie
 - První **3 měsíce** každé **2 týdny**
 - Následně **1x měsíčně**
- **Sérové kálium** (udržovat hladinu kália v séru ≥ 4 mmol/l)
- **Krevní tlak**
- **Retence tekutin**
 - Všechny 1x měsíčně
 - Pokud anamnéza KV onemocnění, monitoring 3-2-1

Pozastavení léčby abitaronem

- **Jakákoliv toxicita 3. stupně**

- Po ustoupení NÚ (stupeň 1) je možno léčbu obnovit

Zvýšení transamináz na 5-násobek normy

- Po normalizaci jaterních testů je možné léčbu obnovit poloviční dávkou, tj. 500 mg/den
- Pokud se znovu objeví projevy hepatotoxicity, léčbu trvale ukončit

Pro léčbu specifické nežádoucí účinky

	Abiraterone + Prednisone (n = 791)			Placebo + Prednisone (n = 394)		
	Všechny stupně	Grade 3	Grade 4	Všechny stupně	Grade 3	Grade 4
Retence tekutiny/edémy	33%	2%	<1%	24%	1%	0
Hypokalemie	18%	4%	<1%	9%	<1%	0
Kardiální onemocnění	16%	4%	1%	12%	2%	<1%
Abnormální jaterní testy	11%	4%	<1%	9%	3%	<1%
Hypertense	11%	1%	0	8%	<1%	0

Interakce abirateron

- Opatrnost je nutná při současném podávání s léčivými přípravky aktivovanými nebo metabolizovanými **CYP2D6**, abirateron je inhibitorem jaterních léky metabolizujících enzymů CYP2D6 a CYP2C8.
- Je nutno zvážit snížení dávek léčivých přípravků metabolizovaných CYP2D6 s úzkou terapeutickou šíří
- CYP2D6 jsou metoprolol, propranolol, desipramin, venlafaxin, haloperidol, risperidon, propafenon, flekainid,
- **kodein, oxykodon a tramadol** - potřebují CYP2D6 k vytvoření svých účinných analgetických metabolitů.

Rok 2015/ prosinec/47 let

- PSA: elevace 25,09 ug/l
- Testosteron: kastrální
- CT: progrese – velikostní progrese uzlin paraaortálně, podél VCI, podél ilik, meta Th 12, L1,
- Scinti skeletu: další ložisko v L1, trvá v Th 12, v 10 žebře vlevo
- **Nejlepší efekt abirateronu:** pokles PSA o 50% - PR, SD dle RTG vyšetřovacích metod – **trvání léčebné odpovědi 12 měsíců**

studie TAX 327

- metastatický kastračně rezistentní karcinom prednison +
- mitoxantron 12mg/m² každé tři týdny,
- **docetaxel 75mg/m² ve třítýdenním intervalu**
- docetaxel 30mg/m² týdně po dobu 5 týdnů s vynecháním aplikace v šestém týdnu.

medián celkového přežití (19,2 vs 16,3 měsíce; $p=0.004$),
PSA odpovědi (45% vs 32%; $p<0,001$),
ústup bolesti (35% vs 22%; $p=0.01$)
kvalita života (22% vs 13%; $p=0.009$).

Hypersenzitivní reakce

- v průběhu první a druhé infuze možnost vzniku hypersenzitivní reakce
- může se vyskytnout v průběhu několika málo minut po počátku infuze docetaxelu – nutno mít k dispozici prostředky pro léčbu hypotenze a bronchospasmu.

Toxicita docetaxelu – kožní, neurologická, retence tekutin

- lokalizovaný kožní erytém na končetinách (dlaně a chodidla) spolu s edémem s následnou deskvamací
- pozorovány závažné symptomy jako je vyrážka s následnou deskvamací
- retence tekutin ve formě pleurálního výpotku, perikardiálního výpotku nebo ascitu
- periferní neurotoxicita

Docetaxel a interakce s jinými léčivy

- silně se váže na proteiny (více než 95 %)
- metabolismus docetaxelu se může změnit současným podáváním látek, které indukují nebo inhibují cytochrom P450-3A nebo jsou jím metabolizovány:
- cyklosporin, terfenadin, ketokonazol, erythromycin a troleandomycin
- existuje potenciální nebezpečí významné interakce.

Farmakokinetika docetaxelu za přítomnosti prednisonu

- docetaxel je metabolizován CYP3A4 a o prednisonu je známo, že CYP3A4 indukuje
- nebyl pozorován statisticky významný efekt prednisonu na farmakokinetiku docetaxelu

Způsob podání a stabilita docetaxelu

- infuzní roztok docetaxelu
- intravenózní aplikace s premedikací kortikoidy
- pokud je uchováván při teplotě do 25 °C, stabilní 24 hodin (včetně jedné hodiny infuze při intravenózním podání)

Rok 2016/48 let

- chemoterapie docetaxelem 10 cyklů (červen)
- Efekt: pokles PSA o 90%
- CT: bez progrese uzlinového i kostního postižení
- Scinti: stacionární obraz
- NUL: hypersenzitivní reakce, únava G2, tachykardie paroxysmální
- nadále ADT

Rok 2016/ srpen 48 let

- Elevace PSA
- CT břicha a malé pánve: progresse uzlin v retroperitoneu
- Scinti skeletu: progresse nálezu ve skeletu, nová ložiska v oblasti Th, L páteře

- Léčba po docetaxelu

Cabazitaxel - indikační kritéria

Maximální úhrada ze zdravotního pojištění

117744,40 Kč

Indikační omezení úhrady

v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem je hrazen v terapii metastazujícího kastročně rezistentního karcinomu prostaty pacientům se stavem výkonosti ECOG 0-1 dříve léčeným režimem obsahujícím docetaxel. Pacienti mohou být předléčeni jednou až dvěma liniemi chemoterapie (docetaxelem). Léčba je hrazena do progresu onemocnění (progrese PSA nebo bolesti nebo rentgenologické progresu nádoru nebo výskytu nepříznivé skeletální příhody), maximálně však do 10 podaných cyklů léčivého přípravku. Přípravek není hrazen pacientům s periferní neuropatií nebo stomatitidou 2. či vyššího stupně a pacientům se závažnými komorbiditami (včetně duplicitních malignit).

Dávkování cabazitaxelu

- Doporučená dávka cabazitaxelu je 25 mg /m^2 podávaná formou jednohodinové intravenózní infuze každé 3 týdny v kombinaci s 10 mg prednisonu nebo prednisolonu perorálně denně po celou dobu léčby.

Premedikace cabazitaxel

- má být podána alespoň 30 minut před každým podáním
- ke zmírnění rizika a závažnosti hypersenzitivity mají být intravenózně podány následující léčivé přípravky:
 - antihistaminikum
 - kortikosteroid
 - antagonist
- Doporučuje se profylaxe antiemetiky, která lze podle potřeby podat perorálně nebo intravenózně.
- Je třeba zajistit dostatečnou hydrataci pacienta po celou dobu léčby, aby se předešlo komplikacím
- Růstové faktory

Po-docetaxelu

Cabazitaxel: nejčastější nežádoucí účinky

	Mitoxantron (N=371)		Cabazitaxel (N=371)	
	Všechny stupně (%)	Stupeň ≥3 (%)	Všechny stupně (%)	Stupeň ≥3 (%)
Různé nežádoucí úč.	88	39	96	57
Febrilní neutropenie	1	1	8	8
Průjem	11	<1	47	6
Únava	27	3	37	5
Bolesti zad	12	3	16	4
Nausea	23	<1	34	2
Zvracení	10	0	23	2
Hematurie	4	1	17	2
Bolesti břicha	4	0	12	2

Interakce cabazitaxelu

silné inhibitory CYP3A

- ketokonazol, itrakonazol, klaritromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telitromycin, vorikonazol
- neboť může dojít ke zvýšení plazmatické koncentrace cabazitaxelu

Interakce cabazitaxelu

- **Induktory CYP3A** - snížení plazmatické koncentrace cabazitaxelu
- opakované podávání rifampinu (600 mg jednou denně), který je silným induktorem CYP3A, mělo za následek zvýšení clearance cabazitaxelu o 21%
- je třeba vyvarovat se současného podávání silných induktorů CYP3A - fenytoin, karbamazepin, rifampin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital
- kromě toho by se pacienti měli vyhýbat užívání třezalky tečkované

Interakce cabazitaxelu

- cabazitaxel in vitro inhibuje transport proteinů organickým aniontovým transportním polypeptidem OATP1B1
- riziko interakce se substráty OATP1B1 (např. **statiny**, valsartan, repaglinid) existuje zejména během trvání infuze (1 hodina) a až 20 minut po ukončení infuze
- před podáním substrátů OATP1B1 se doporučuje dodržet odstup 12 hodin před aplikací infuze a nejméně 3 hodiny po ukončení infuze

Interakce cabazitaxelu

Očkování

- podávání živých nebo atenuovaných vakcín pacientům, kteří mají v důsledku užívání chemoterapeutik sníženou funkci imunitního systému, může mít za následek závažné nebo fatální infekce.
- u pacientů léčených cabazitaxelem je třeba vyvarovat se očkování živou atenuovanou vakcínou.
- neživé nebo inaktivované vakcíny lze podávat, nicméně odpověď na tyto vakcíny může být menší

Rok 2016/ 48 let

- chemoterapie cabazitaxelem 10 cyklů
- Efekt: pokles PSA o 90%, nadále asymptomatický pacient
- CT: bez progresu uzlinového i kostního postižení
- Scinti: stacionární obraz
- NUL: únava G 1

Rok 2017/ květen /49 let

- Elevace PSA:
- CT břicha a malé pánve: progresse uzlin v retroperitoneu
- Scinti skeletu: bez evidentní progresse
- Klinicky PS 0

Enzalutamid – indikace k

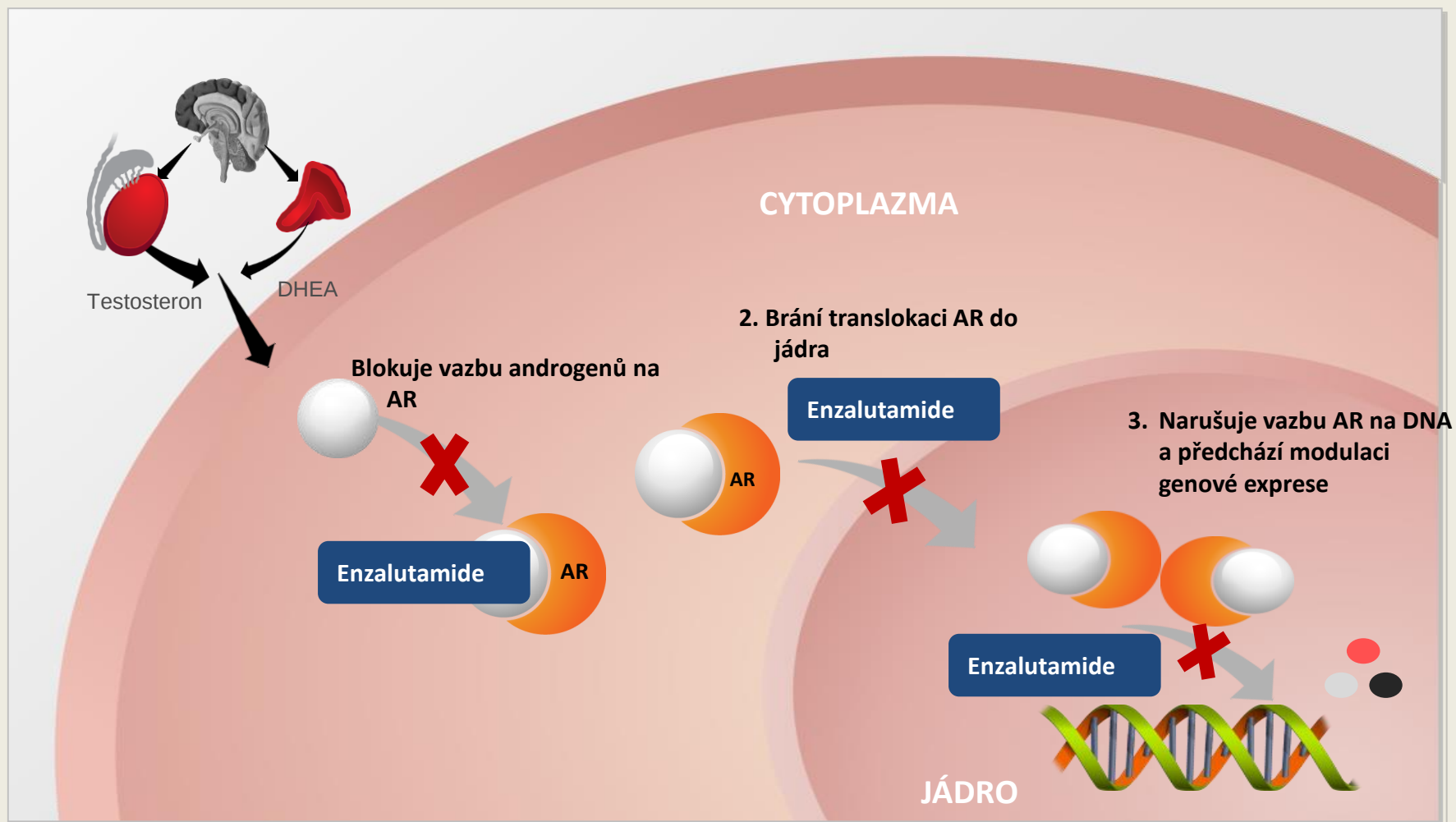
Maximální úhrada ze
zdravotního pojištění

91923,84 Kč

Indikační omezení
úhrady

Enzalutamid je hrazen u pacientů s metastatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty se stavem výkonnosti 0-2 dle ECOG dříve léčených docetaxelem, u kterých došlo k progresi onemocnění. Pacienti mohou být předléčeni jednou až dvěma liniemi chemoterapie. Léčba je hrazena do progrese onemocnění (rentgenologické progrese nebo výskytu nepříznivé skeletální příhody).

Enzalutamid cílí přímo na androgenní receptor a jeho efekt se v signální cestě projevuje ve třech krocích

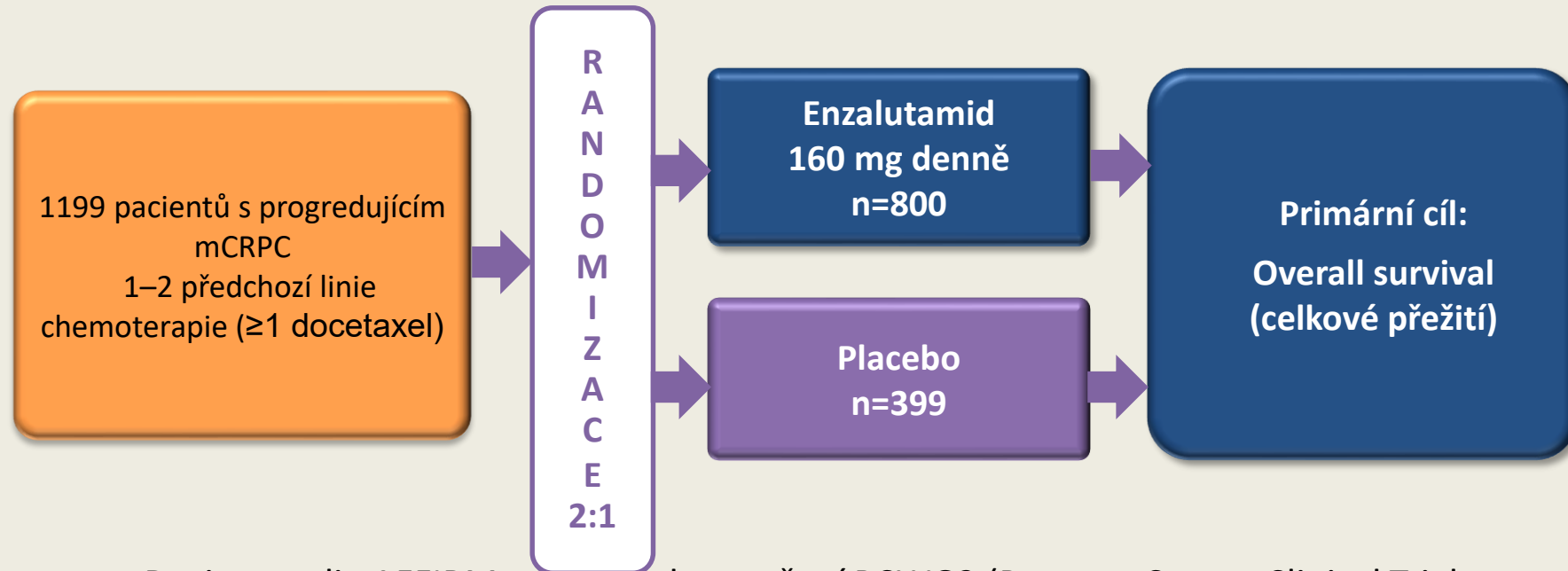


Dávkování

- Doporučená dávka je 160 mg enzalutamidu
- 4x 40 mg tobolky, jako jedna denní perorální dávka
- Není nutný prednison
- Užití a efekt preparátu není spojen s jídlem

AFFIRM post chemo: Design studie

- AFFIRM je dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie fáze III
 - Nábor pacientů ve 156 centrech v 15 zemích (09/2009 – 11/2010)



- Design studie AFFIRM zahrnuje doporučení PCWG2 (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2)

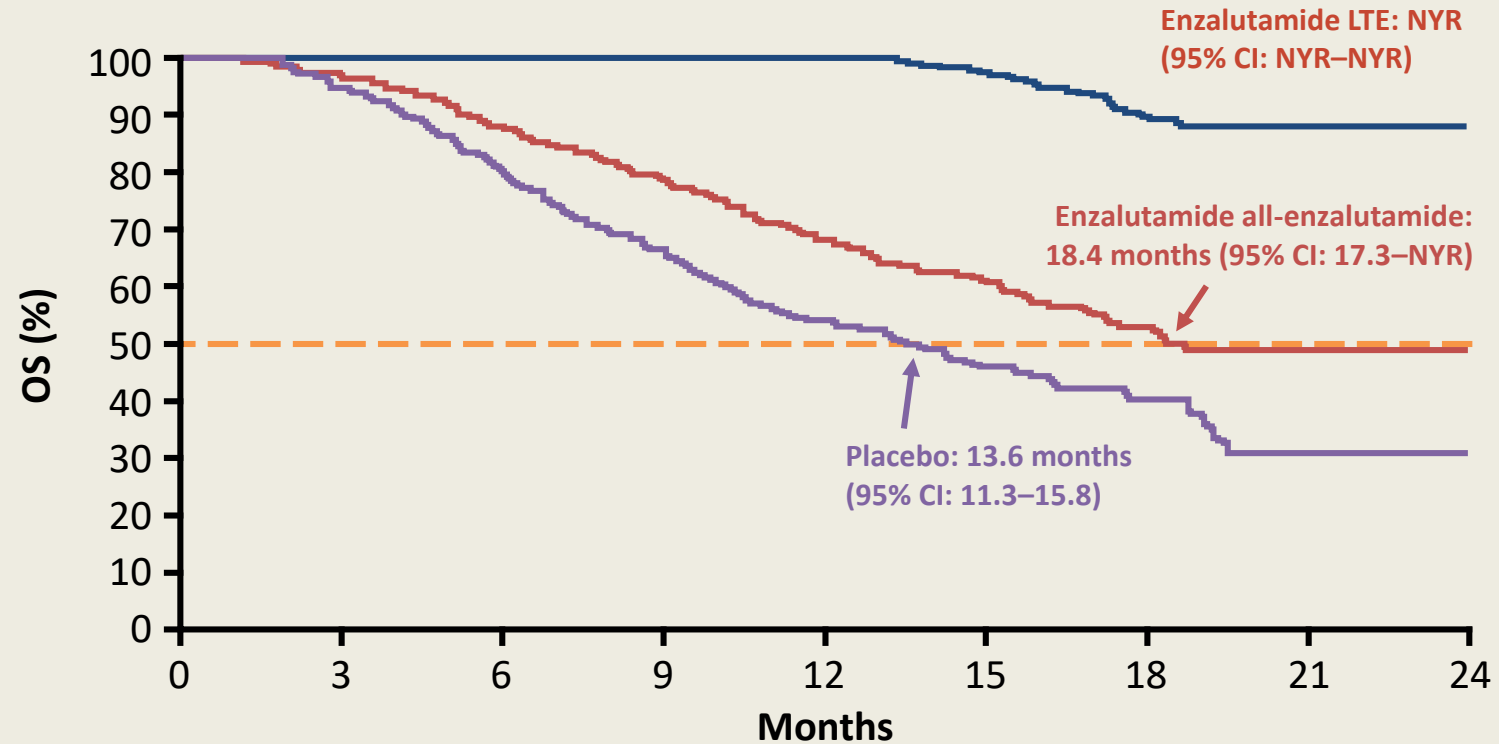
Exkluzní kritéria: závažné další onemocnění, infekce či komorbidita, mozkové metastázy, maligní onemocnění v posledních 5 ti letech, léčba antagonisty androgenního receptoru, inhibitory 5alfa reduktázy, estrogeny nebo chemoterapeuticky během 4 týdnů před zařazením do studie. Kortikosteroidy nebyly požadovány, ale byly povoleny.

Scher HI, et al. *N Eng J Med* 2012;367:1187–97. (Protocol).

AFFIRM post chemo: Post-hoc analýza u LTE pacientů

Pacienti s dlouhodobou léčebnou odpovědí na enzalutamid mají větší OS benefit ve srovnání s celou populací léčenou enzalutamidem

- LTE pacienti jsou ti, kteří setrvali na léčbě ≥ 12 měsíců



PBO	399	376	317	263	167	81	33	3	0
ENZA (All Patients)	800	775	701	627	400	211	72	7	0
ENZA (LTE)	276	276	276	276	199	123	49	6	0

AFFIRM post chemo: Post-hoc analýza u LTE pacientů

Pacienti LTE měli méně pokročilé onemocnění při vstupu do studie ve srovnání s celou populací léčenou enzalutamidem

Vstupní charakteristika	Enzalutamid LTE (n=276)	Enzalutamid všichni nemocní (n=800)	Placebo (n=399)
Median (rozmezí) věk, roky	71 (43.0–88.0)	69 (41.0–92.0)	69 (49.0–89.0)
≥75 let, %	29.0	24.9	26.1
Median trvání od diagnózy, měsíce	94.9	70.9	71.6
Vstupní stupeň únavy = 0 or 1, %*	94.1	90.7	90.5
Median Gleason score	7.0	8.0	8.0
ECOG performance status 2, %	5	9	8
BPI otázka 3 score ≥4, %	20	28	29
Median PSA, ng/mL	81	108	128
Median hemoglobin, g/L	127.0	120.0	120.0
Median alkalická fosfatáza, U/L	95.5	115.0	109.0
Median LDH, U/L	183.5	209.0	213.0
Jaterní metastázy ve screeningu, %	5.2	11.6	8.5
Plicní metastázy ve screeningu %	14.1	15.4	14.8
>20kostních metastáz ve screeningu, %	30.1	37.8	37.8

AFFIRM post chemo: bezpečnost

- Během studie byla pečlivě monitorována neurotoxicita, hepatotoxicita a kardiotoxicita
- Léčba enzalutamidem nebyla spojena s jaterní nebo kardiální toxicitou

NÚ, n (%)	NÚ (všechny stupně)		Stupeň ≥3	
	Enzalutamid (n=800)	Placebo (n=399)	Enzalutamid (n=800)	Placebo (n=399)
Kardiální onemocnění	49 (6)	30 (8)	7 (1)	8 (2)
Infarkt myokardu	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
LFT abnormalita*	8 (1)	6 (2)	3 (<1)	3 (<1)
Epileptické záchvaty ²	6 (<1)	0	6 (<1)	0

AFFIRM: nejčastější AE při léčbě enzalutamidem*

AEs, n (%)	Všechny příhody (všechny stupně)		Stupeň ≥3	
	Enzalutamid (n=800)	Placebo (n=399)	Enzalutamid (n=800)	Placebo (n=399)
Únava	269 (34)	116 (29)	50 (6)	29 (7)
Průjem	171 (21)	70 (18)	9 (1)	1 (<1)
Hot flush	162 (20)	41 (10)	0	0
Musculoskeletální bolest	109 (14)	40 (10)	8 (1)	1 (<1)
Bolest hlavy	93 (12)	22 (6)	6 (<1)	0

- Jsou v této kategorii zahrnuty nežádoucí účinky, které se vyskytly u > 10% pacientů ve skupině senzalutamidem a pokud se ve skupině s enzalutamidem vyskytli tak v míře, která byla alespoň o 2% vyšší než ve skupině s placebem
- AE=nežádoucí účinek

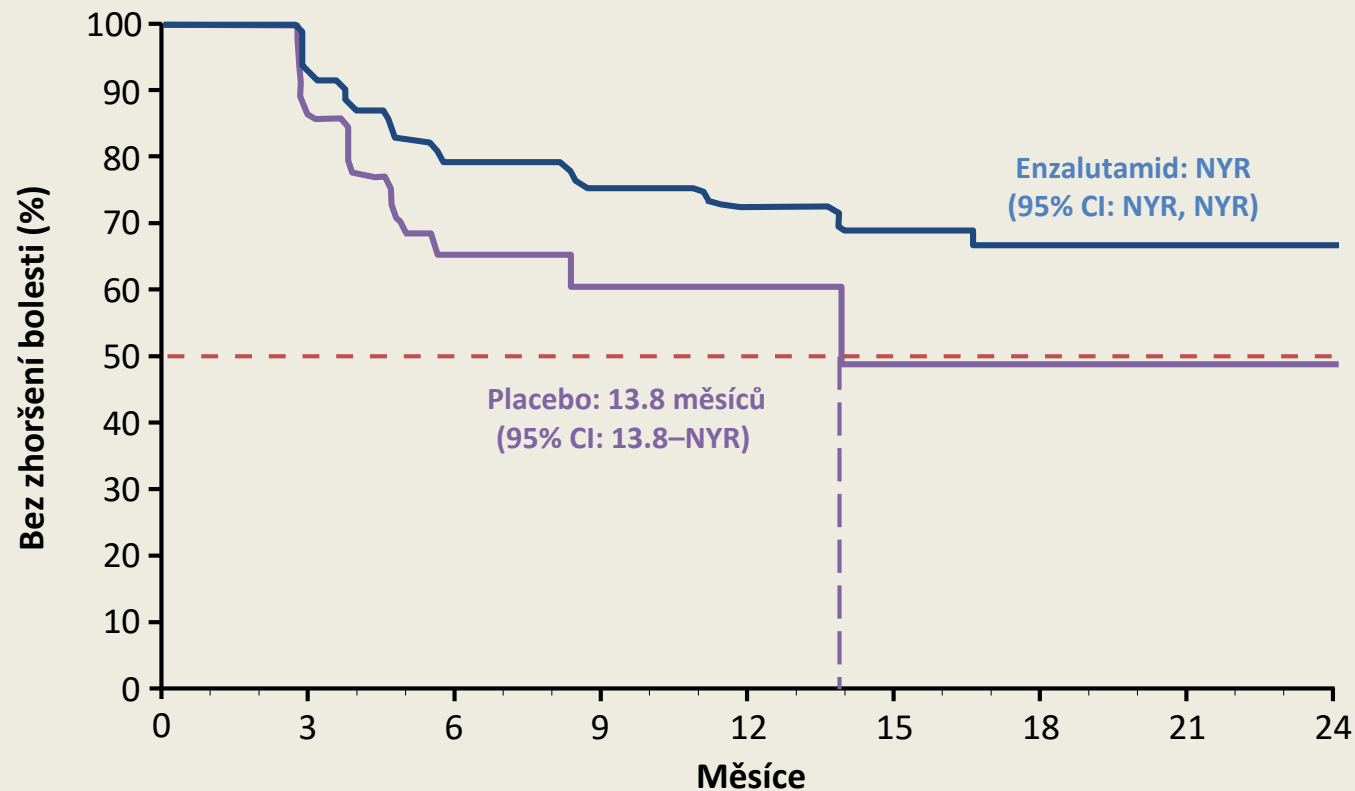
Cítí i pacienti benefit léčby ?

- AFFIRM:
- enzalutamid u mCRPC po předléčení docetaxelem:
- prodloužení celkového přežití
- prodloužení přežití bez progresu onemocnění (PFS)
- prodloužení doby do skeletal-related events
- symptomů (bolest, únava)
- zlepšení funkčního stavu

AFFIRM: post chemo: Doba do progresu bolesti byla signifikantně delší pro enzalutamid než pro placebo (FACT-P)

HR=0.564 (95% CI: 0.41–0.78); p=0.0004

44% redukce rizika zhoršení bolesti



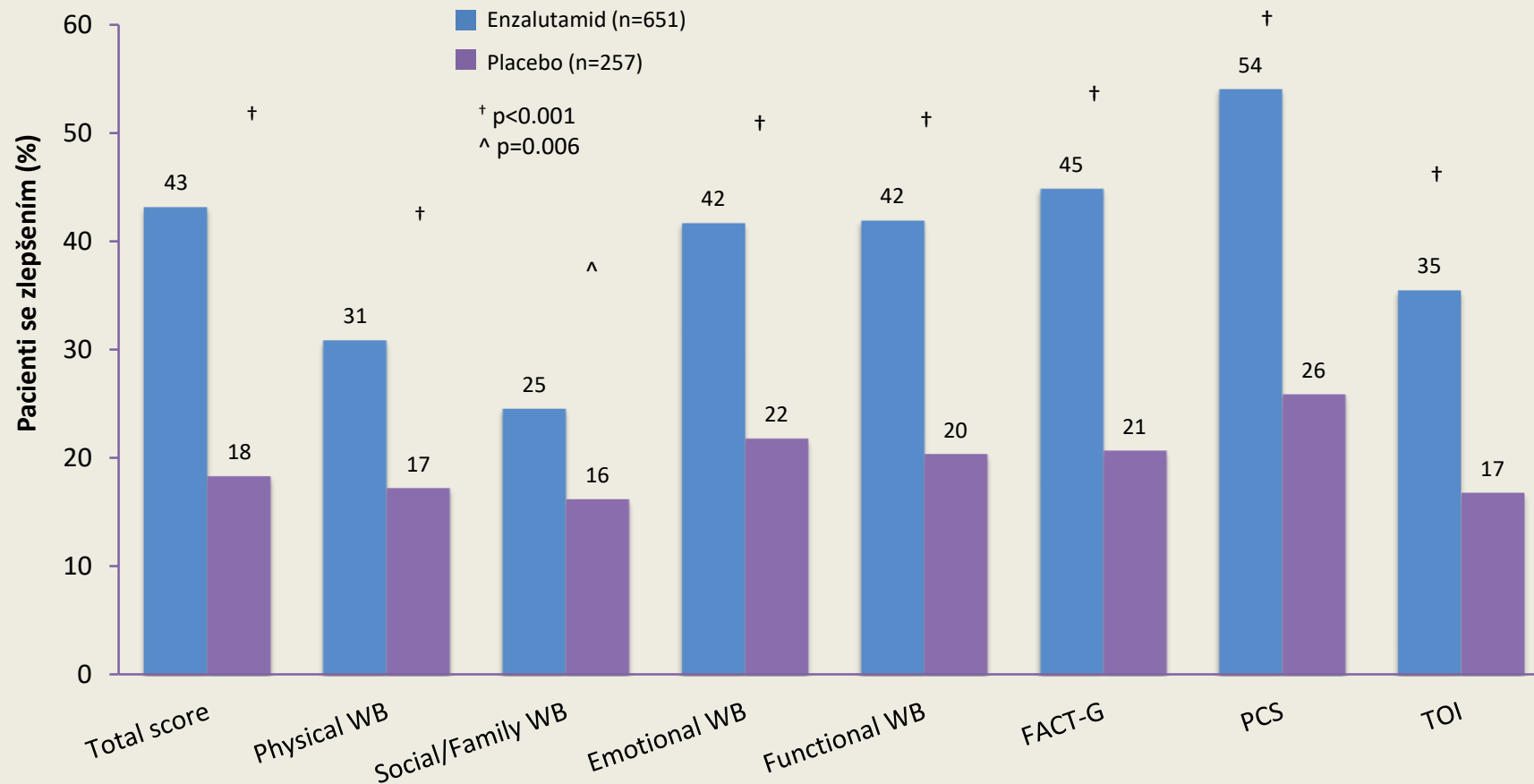
Enzalutamid, n	800	526	320	194	39	4	1	0
Placebo, n	399	132	31	15	4	1	0	0

AFFIRM post chemo: Signifikantně více pacientů na enzalutamidu má zkušenost se zlepšením kvality života
ve srovnání s pacienty na placebo

	Enzalutamid (n=800)	Placebo (n=399)
Pacienti hodnotící při zařazení a po zařazení FACT-P, n (%)	651 (81)	257 (64)
Odpověď v kvalitě života* (%)	43	18
Rozdíl v odpovědi (%)	25	
p value	p<0.001	

Kvalita života související s léčbou (HRQoL) AFFIRM

- Signifikantně více pacientů léčených enzalutamidem po chemoterapii docetaxelem zaznamenalo zlepšení v HRQoL ve srovnání s placebem (43% vs. 18%; $p<0.001$)*



Výhody tabletové formy léčby

Tabletová forma – preference tzv. běžného životního stylu

- komfort a pohodlí domácího prostředí
- zkrácený pobyt v nemocnici
- snížení anxiозity nemocných starších 65 let z cizího prostředí
- chybí konfrontace s úzkostí a potížemi jiných pacientů
- neztrácejí intimitu a soukromí

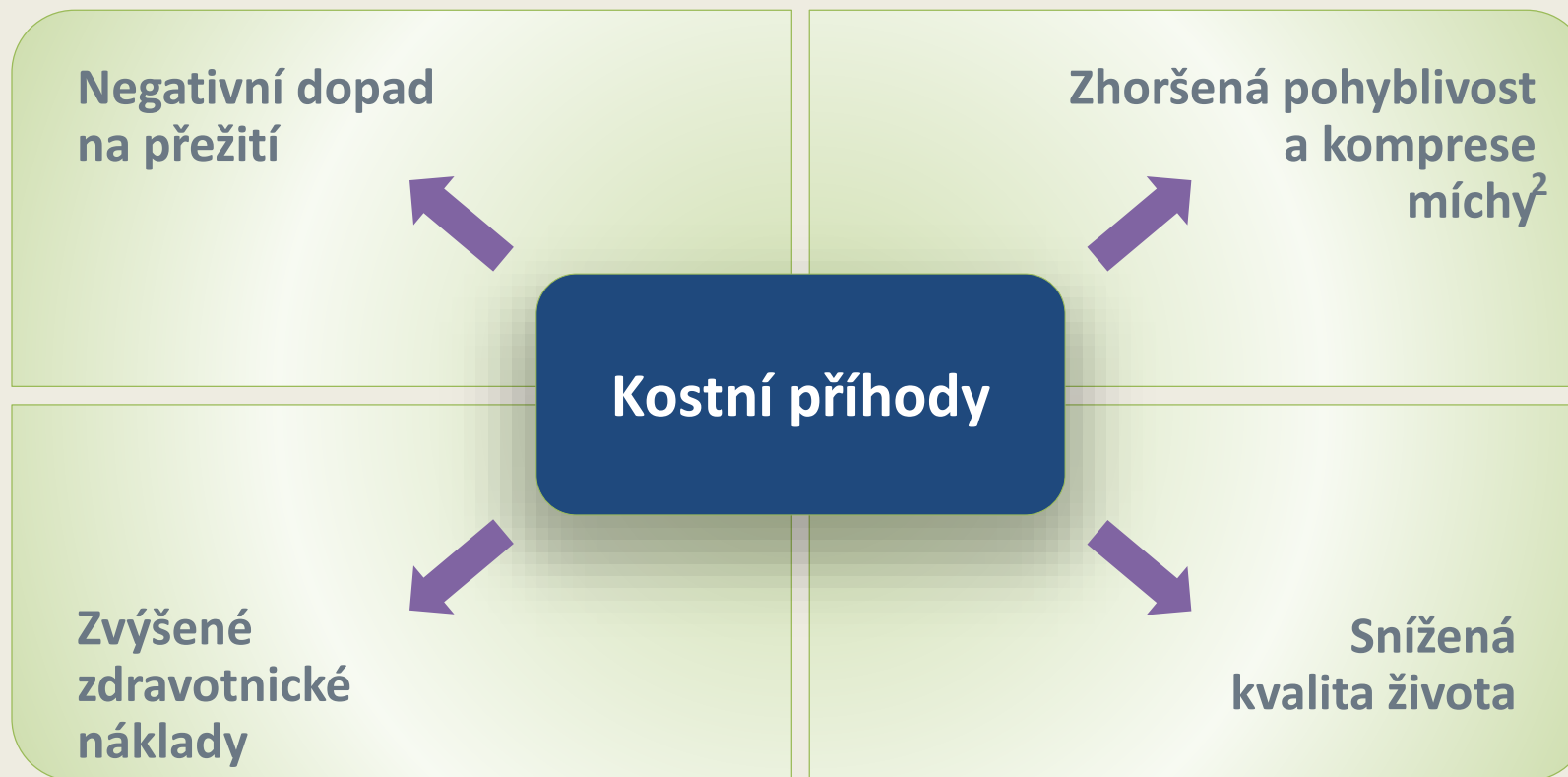
Rok 2017 - říjen

- Pokračuje v léčbě enzalutamidem
- Efekt: pokles PSA o 50%
- CT, scinti: bez progresu
- pokračuje aplikace denosumab 120 mg s.c.
- SRE: 0
- NUL : 0

- Jaký postup bychom zvolili v případě, že by po progresi na enzalutamidu došlo k progresi kostních metastáz a uzlinové metastázy by nebyly větší než 3 cm ?

Kostní metastázy u pokročilého karcinomu prostaty: Související důsledky

- SRE souvisí s vyšší morbiditou, vyššími léčebnými náklady a nižší kvalitou života



$^{223}\text{Radium}$ - Současná situace v ČR

- $^{223}\text{Radium}$ je hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění od dubna 2014 (opatření obecné povahy vydal SUKL 1.4.2014)
- Povolení pro podávání $^{223}\text{Radia}$ mají v současné době Pracoviště nukleární medicíny (IKEM, VFN, Motol, Olomouc, Ostrava, Plzeň, Ústí nad Labem, České Budějovice, Jihlava, FN Bohunice BRNO)
- Povolení pouze pro odbornost 407 – nukleární medicína jako ZULP
- Maximální počet je 6 dávek
- Není limitace na „linii podání“

Radium-223: Fyzikální vlastnosti

- Standardizovaný přípravek ve skleněné injekční lahvičce¹
- Jednorázová skleněná injekční lahvička připravená ihned k použití obsahuje 6 ml roztoku¹
 - Čirý, bezbarvý, izotonický roztok s pH v rozmezí 6,0 až 8,0
- Koncentrace radioaktivity: 1 000 kBq/ml (27 µCi/ml)¹
 - Detekovatelná řádně kalibrovaným měřičem aktivity
- Poločas rozpadu: 11,4 dne¹
- Doba použitelnosti: 28 dní¹
- Žádné radioaktivní odpady s dlouhou životností po rozpadu látky²
- Režim dávkování¹
 - 50 kBq/kg tělesné hmotnosti, podáváno v 6 injekcích ve 4týdenních intervalech
- Výpočet dávkování¹

$$\text{Podávaný objem (ml)} = \frac{\text{tělesná hmotnost (kg)} \times \text{dávka (50 kBq/kg tělesné hmotnosti)}}{\text{korekční faktor rozpadu} \times 1\,000 \text{ kBq/ml}}$$

Radium-223: Skupiny pacientů s omezením

- Bezpečnost a účinnost chemoterapie současně podávané s radiem-223 nebyla stanovena. Chemoterapie současně podávaná s radiem-223 může přispívat k supresi kostní dřeně.
- Radium-223 nemusí být vhodné pro muže s akutním zánětlivým onemocněním střev
- Terapie radiem-223 by měla být odložena až po ortopedické stabilizaci jakýchkoliv zlomenin nebo po léčbě komprese míchy

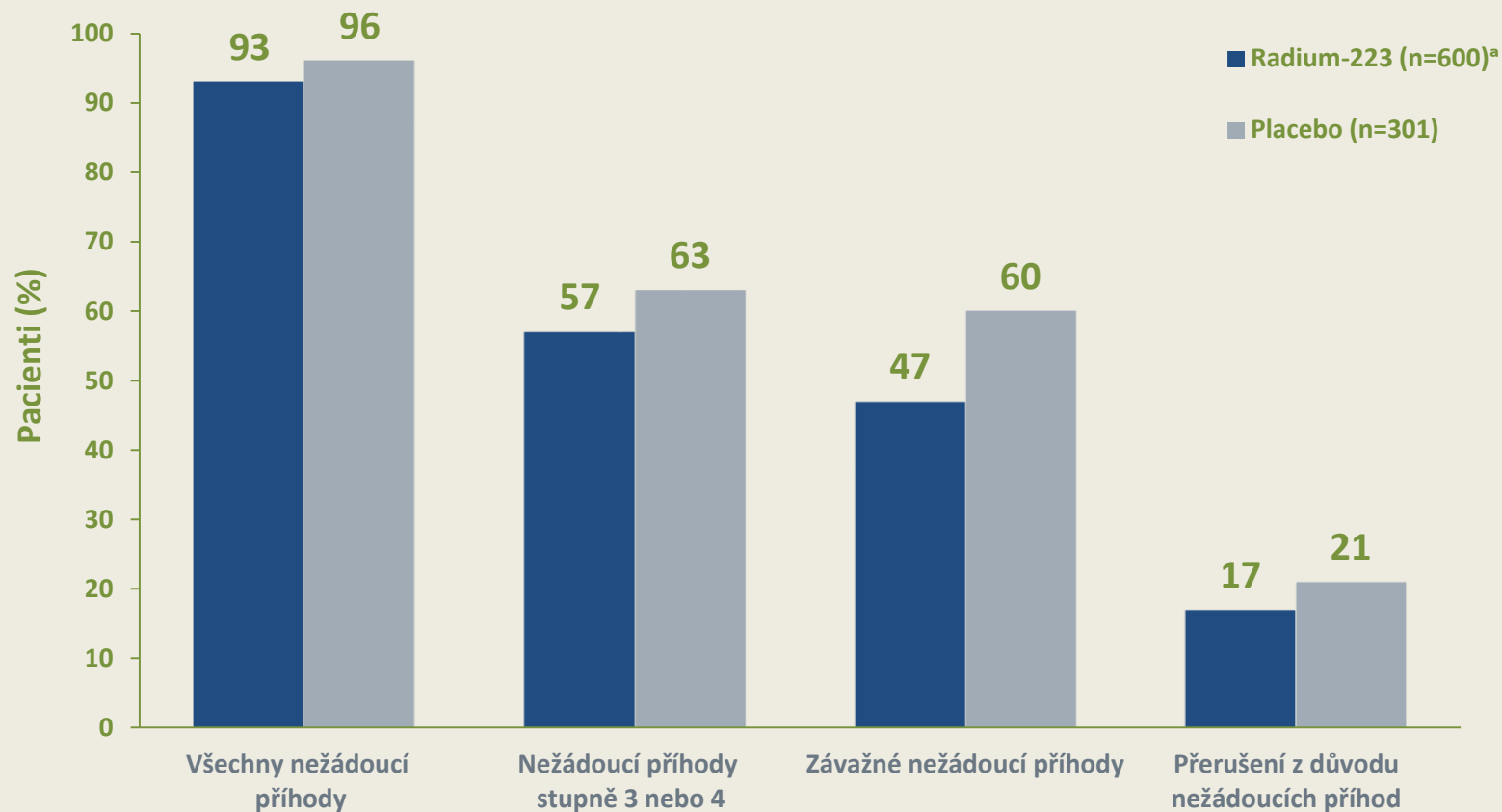
Radium-223: Manipulace a způsob podání

- Manipulace
 - Standardní bezpečnostní postupy týkající se radiofarmak podle pokynů a nařízení země
 - Rukavice a ochranný plášť při manipulaci s krví a tělesnými tekutinami¹
 - Během podání nejsou vyžadovány žádné zvláštní ochranné prostředky
- Způsob podání
 - V určeném ambulantním klinickém zařízení od oprávněných osob
 - Vypočtený objem radia-223 se natáhne do injekční stříkačky
 - Výpočet dávky se potvrdí řádně kalibrovaným měřičem aktivity
 - Pomalá i.v. injekce trvající až 1 minutu
 - Nepoužité radium-223 a materiál použitý při jeho přípravě nebo aplikaci by měly být zlikvidovány v souladu s místními předpisy pro radioaktivní odpad

Radium-223: Pokyny pro pacienty

- Pacienti se mohou vrátit domů ihned po injekci¹
- Je třeba dbát zvýšené opatrnosti při zacházení s materiály, které přicházejí do kontaktu s tělesnými tekutinami, jako je např. ložní prádlo²
- V průběhu léčby a po dobu až 6 následujících měsíců je třeba používat účinné antikoncepční metody²
- Po aplikaci injekce je nutné pečlivě dodržovat hygienu²
 - Dbát zvýšené opatrnosti při manipulaci s materiály, které mohou přijít do styku s tělesnými tekutinami

ALSYMPCA: Bezpečnost a tolerabilita

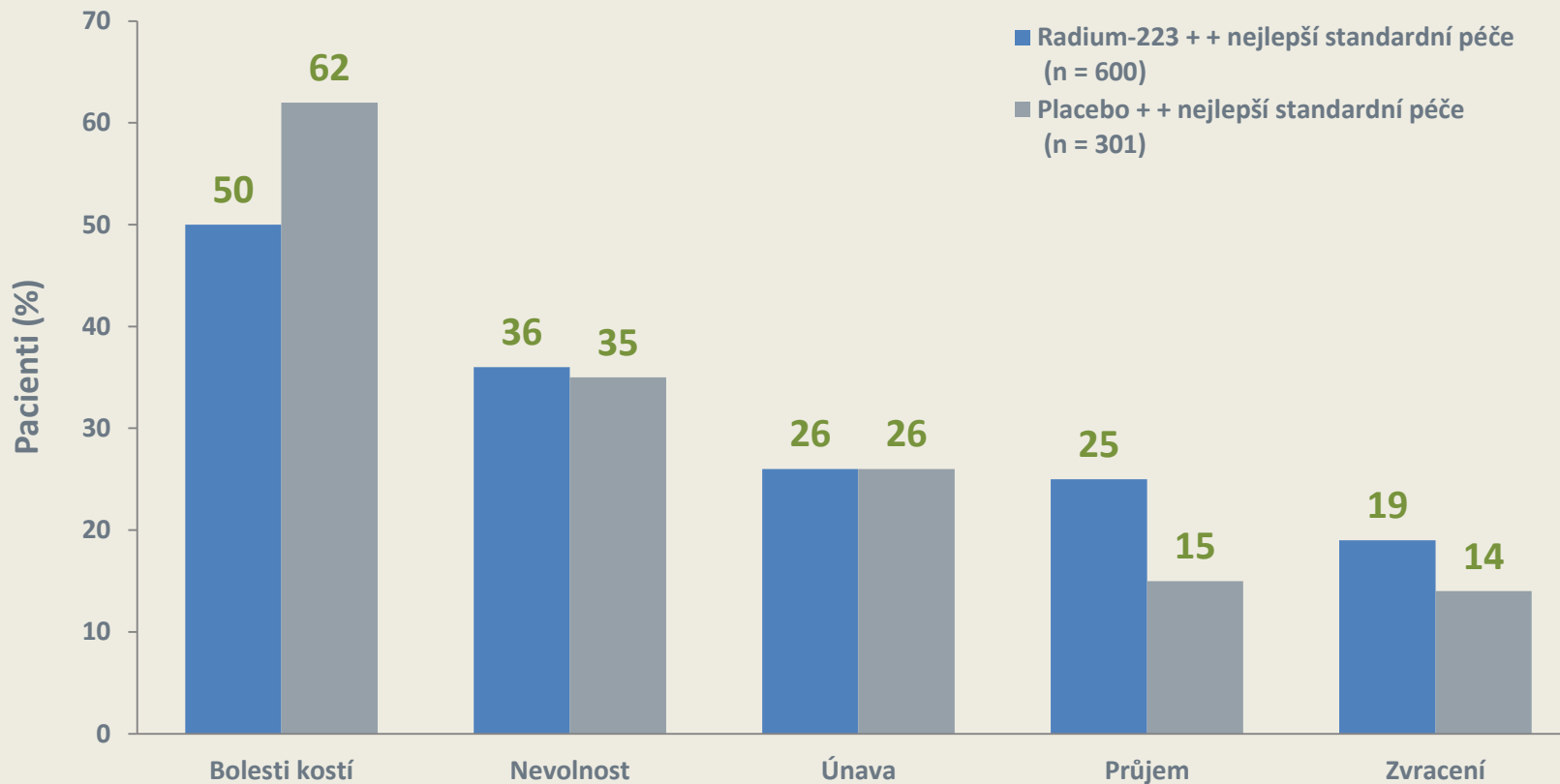


^aPacienti v analýze bezpečnosti obdrželi alespoň 1 dávku; 1 pacientovi ve skupině s placebem byla aplikována 1 injekce radia-223 (týden 0) a je zařazen do analýzy bezpečnosti radia-223.

Parker C, et al. *N Engl J Med.* 2013;369:213-223.

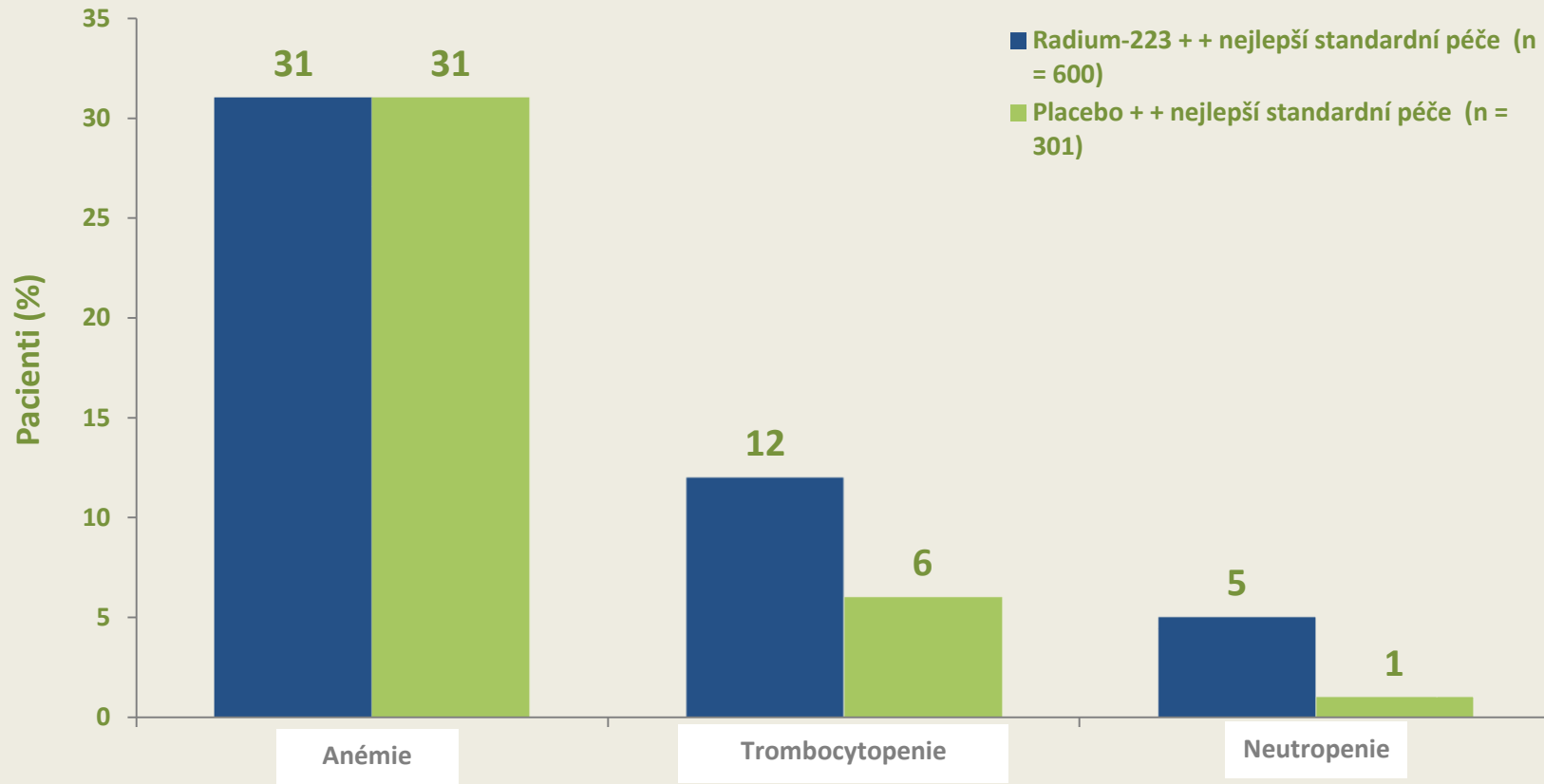
ALSYMPCA: Zajímavé nehematologické nežádoucí příhody

Nejčastější nehematologické nežádoucí příhody
související s léčbou (všech stupňů)



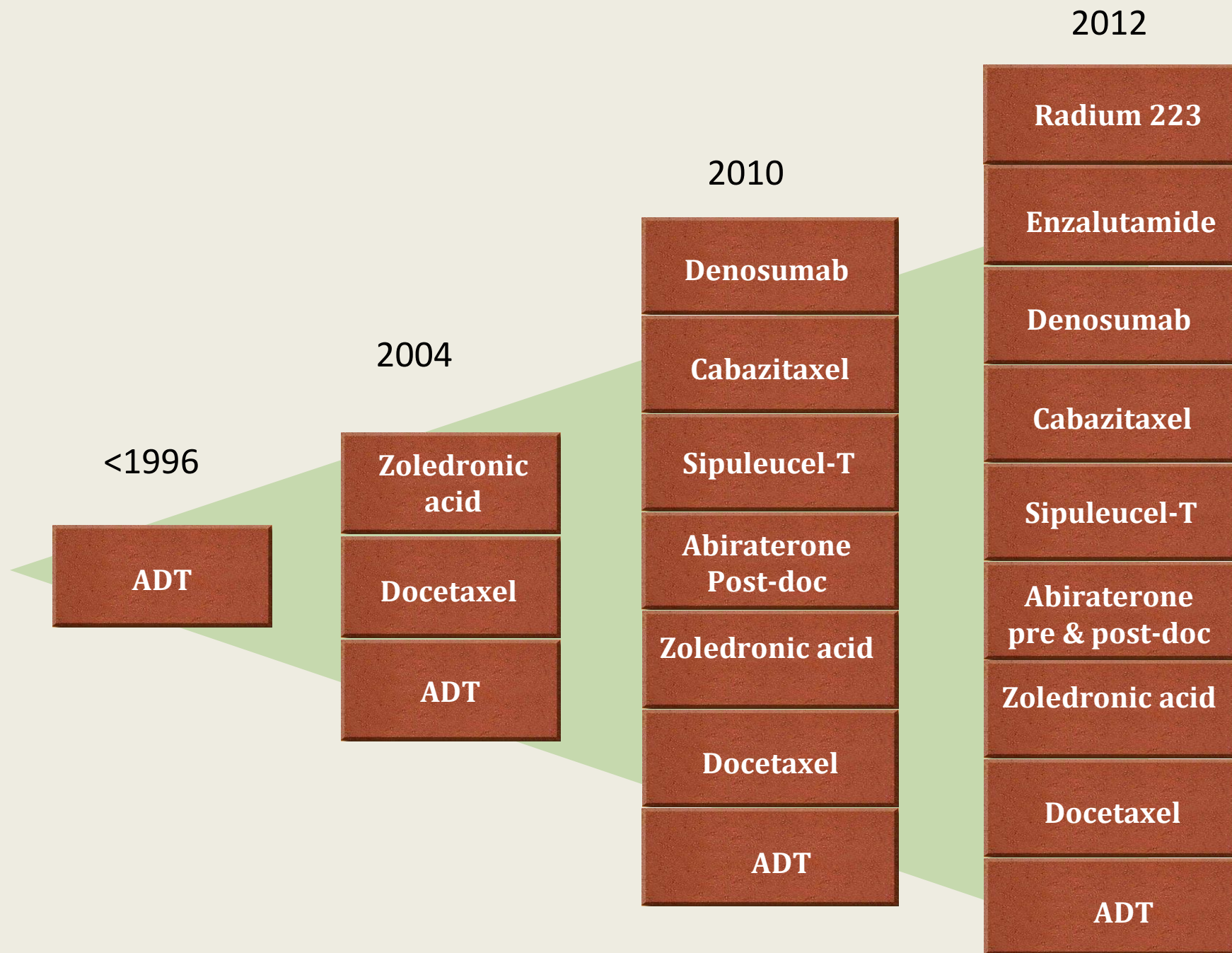
ALSYMPCA: Zajímavé hematologické nežádoucí příhody

Nejčastější hematologické nežádoucí příhody
související s léčbou (všech stupňů)



Kortikosteroidy (KS) a jejich možný podíl na progresi CRPC

- **Ačkoliv mají glukokortikoidy nesporný pozitivní efekt u onkologicky nemocných, mohou se rovněž podílet na progresi onemocnění**
- **Úloha kortikosteroidů v léčbě karcinomu prostaty:**
 - Hormonální léčba „třetí“ linie mCRPC - suprimují tvorbu ACTH v hypofýze, čímž snižují tvorbu androgenů v nadledvinách
 - Zlepšují kvalitu života, redukují bolest a únavu
 - Redukují NÚ chemoterapie (docetaxel, cabazitaxel) a mineralokortikoidní toxicitu inhibitorů androgenní biosyntézy (ketokonazol, abirateron)
- **Nevýhody KS:**
 - Léčba je spojena s nežádoucími účinky – rizika spojená s léčbou zahrnují: diabetes/hyperglykémie, osteoporóza, přírůstek na váze, ztráta svalové hmoty, výskyt infekcí, edémy, katarakta atd.



Nové léky v mCRCP

- Prodloužení přežití
- Každý se svými nežádoucími účinky
- Dobrá jejich předvídatelnost a možnosti terapie
- Zlepšení kvality života