

Nemetastatický kastročně refrakterní karcinom prostaty

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

Souhrn: Nemetastatický kastročně refrakterní karcinom prostaty (nmCRPC) charakterizuje biochemický relaps, tedy nárůst hladin PSA při trvalé androgen derivační léčbě (ADT) spolu s nepřítomností detekovatelné diseminace onemocnění konvenčními zobrazovacími vyšetřeními. Nemocný je za tohoto stavu asymptomatický. Pokud onemocnění progreduje, stává se metastatickým. Pak je spojeno s výrazně horší prognózou, zvyšují se morbidita i mortalita. Cílem léčby nmCRPC je oddálení vzniku a rozvoje metastáz. Přípravky schválené k podání u nmCRPC prodlužují dobu do průkazu metastáz.

Klíčová slova: metastasis-free survival, nmCRPC, apalutamid, darolutamid, enzalutamid

Poslední tři desetiletí jsou spojena se dvěma novými kategoriemi v pokročilosti karcinomu prostaty. Konec tisíciletí přinesl naději pacientům s kastročně refrakterním karcinomem prostaty. Diskuze ohledně sekvence léčby (postchemo a prechemo podání ARTA – androgen receptor targeted agent) jsou v České republice navíc rozšířeny o kompetenci podávání léčby. V posledním desetiletí našlo pojmenování období, kdy bezpříznakovému pacientovi při náležité ADT s kastročními hladinami testosteronu narůstají nádorové markery – prostatický specifický antigen (PSA) – a pacient nemá prokazatelně vzdálené metastázy, tedy nemetastatický kastročně refrakterní karcinom (nmCRPC). Ještě před pár lety byly možnosti léčby omezené na pokračování ADT a pro několik desítek pacientů účast v klinických studiích s druhou generací ARTA. Tři klíčové randomizované, placebem kontrolované studie III. fáze hodnotily v protokolech enzalutamid (PROSPER), apalutamid (SPARTAN) a darolutamid (ARAMIS). Všechny přípravky prokázaly prodloužení MFS. Studie byly podobně designovány, pracovaly s obdobnými kritérii nmCRPC s iniciační hladinou PSA nejméně 2 µg/l a zdvojením PSA (DT-PSA) nejdéle 10 měsíců. Stanovení rozsahu nemetastatického onemocnění bylo prováděno konvenčními zobrazovacími metodami – scintigrafií skeletu a počítačovou tomografií.

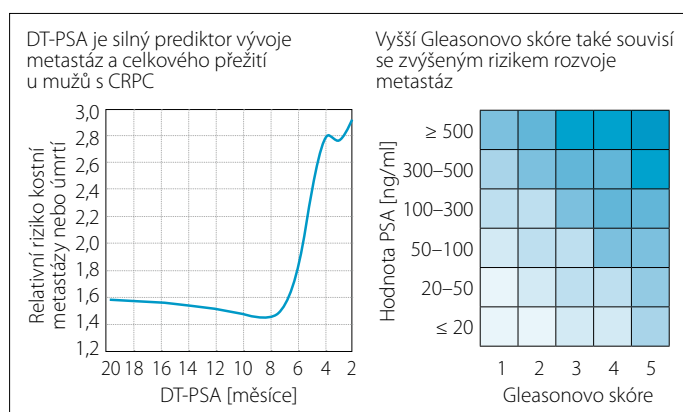
DT-PSA je citlivým prediktorem chování nádoru, a to jak vývoje metastatického postižení, tak i celkového přežití u nemocných s CRPC. Nemocní s krátkým DT-PSA mají vysoké riziko progresu

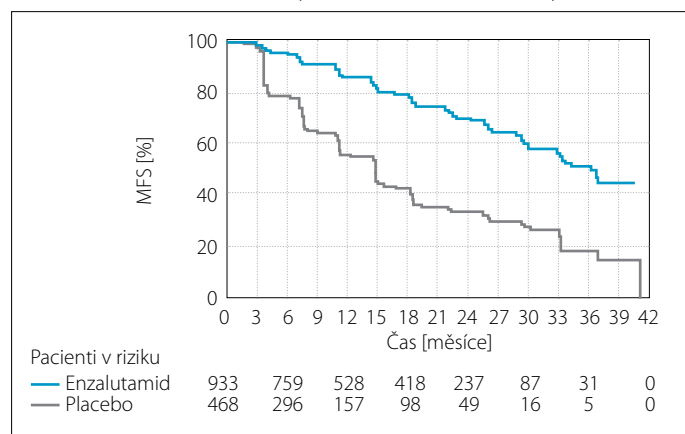
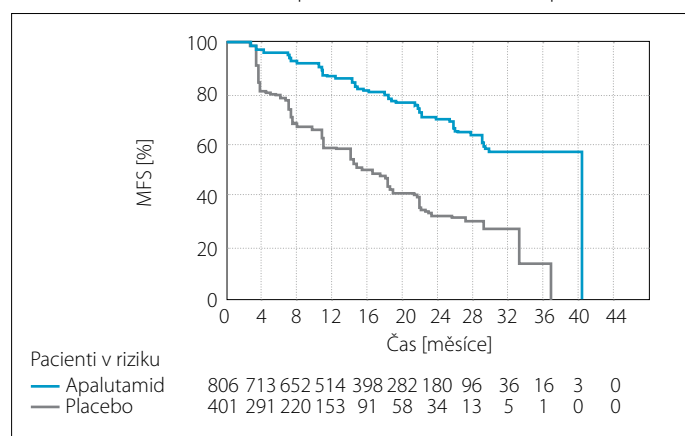
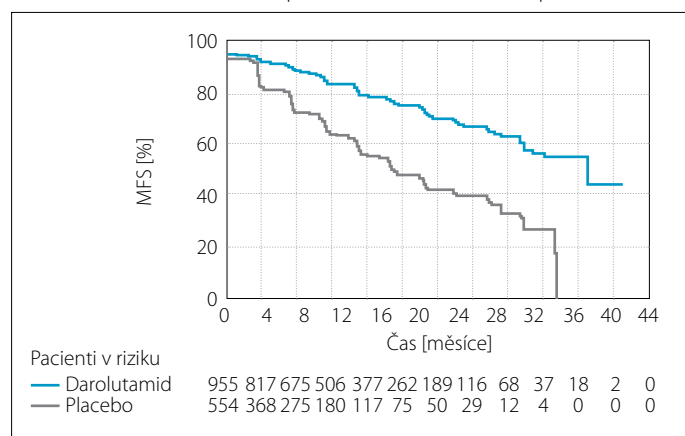
onemocnění s rozvojem metastáz a úmrtí na karcinom prostaty. Výpočet je možné jednoduše provést pomocí nomogramu dostupného z https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/psa_doubling_time. Pro zařazení do protokolu byli vhodní muži s DT-PSA < 10 měsíců. Studie SPARTAN umožňovala zařazení pacientů s pánevními uzlinami do velikosti 2 cm, studie ARAMIS umožňovala zařazení i pacientů s anamnézou záchvatů nebo užíváním léků s predispozicí k záchvatům. Zatímco enzalutamid a apalutamid jsou si strukturou velmi podobné, darolutamid je jedinečný, nízká molekulová hmotnost umožňuje i penetraci hematoencefalickou bariérou. V rámci skupiny moderních nesteroidních antiandrogenů je darolutamid unikátní tím, že v sobě zahrnuje dvě farmakologicky aktivní diastereomery a vykazuje i rezistenci na známé mutace androgenního receptoru (AR). Darolutamid a jeho metabolit rovněž vykazují pevnější vazbu na receptor než enzalutamid a apalutamid, jsou plnými antagonisty se zachováním aktivity i proti známým mutacím, které navozují rezistenci AR na androgen deprivační léčbu nebo mohou dokonce revertovat

Tabulka 1 Přehled vstupních kritérií studií fáze III – nemetastatický kastročně refrakterní karcinom prostaty.

ARAMIS (darolutamid)	PROSPER (enzalutamid)	SPARTAN (apalutamid)
nmCRPC s PSA ≥ 2 µg/l, ≥ 3 stoupající hodnoty PSA, z toho dvě v navýšení o 50 % při kastroční hodnotě testosteronu	nmCRPC s PSA ≥ 2 µg/l, ≥ 3 stoupající hodnoty PSA při kastroční hodnotě testosteronu	nmCRPC s PSA ≥ 2 µg/l, ≥ 3 stoupající hodnoty PSA, z toho dvě v navýšení o 50 % při kastroční hodnotě testosteronu
PSADT ≤ 10 měsíců	PSADT ≤ 10 měsíců	PSADT ≤ 10 měsíců
ECOG PS 0–1	ECOG PS 0–1	ECOG PS 0–1
Scinti skeletu a CT/MR bez metastáz (LN < 2 cm pod úrovní bifurkace povoleno)	Scinti skeletu a CT/MR bez metastáz (LN < 1,5 cm pod úrovní bifurkace povoleno)	Scinti skeletu a CT/MR bez metastáz (LN < 2 cm pod úrovní bifurkace povoleno)
Nebyli vyloučeni nemocní s predispozicí k záchvatům	Vyloučeni nemocní s predispozicí k záchvatům a mozkovými metastázami	Vyloučeni nemocní s predispozicí k záchvatům

Obrázek 1 DT-PSA a Gleasonovo skóre u CRPC.



Obrázek 2 Studie PROSPER: přežití bez metastáz (MFS, primární cíl).**Obrázek 3** Studie SPARTAN: přežití bez metastáz (MFS, primární cíl).**Obrázek 4** Studie ARAMIS: přežití bez metastáz (MFS, primární cíl).

androgenní inhibitory na agonisty podporující aktivaci / nukleární translokaci AR.

Přehled vstupních kritérií předkládá tab. 1. Všechny protokoly neumožnily zařazení pacientů, kteří anamnesticky užívali nesteroidní antiandrogeny. Nemocní byli randomizováni v poměru 2 : 1 mezi aktivní léčbu a placebo. Po celou dobu protokolu dostávali ADT.

Nemocní s nmCRPC tvoří různorodou skupinu pacientů s rozdílnou prognózou, od nemocných s BR po radikální léčbě až po

Tabulka 2 Porovnání studií – primární cíl – přežití bez metastáz (MFS).

ARAMIS (darolutamid)	PROSPER (enzalutamid)	SPARTAN (apalutamid)
59% snížení rizika vzniku vzdálených metastáz nebo úmrtí	71% snížení rizika vzniku vzdálených metastáz nebo úmrtí	72% snížení rizika vzniku vzdálených metastáz nebo úmrtí
Medián MFS: darolutamid vs. placebo 40,4 vs. 18,4 měsíce	Medián MFS: enzalutamid vs. placebo 36,6 vs. 14,7 měsíce	Medián MFS: apalutamid vs. placebo 40,5 vs. 16,2 měsíce
Benefit MFS: 22 měsíců	Benefit MFS: 22 měsíce	Benefit MFS: 24 měsíců

Tabulka 3 Porovnání studií – sekundární cíl – celkové přežití (OS).

ARAMIS (darolutamid)	PROSPER (enzalutamid)	SPARTAN (apalutamid)
31% snížení rizika úmrtí	27% snížení rizika úmrtí	22% snížení rizika úmrtí
Medián sledování: 29 měsíců	Medián sledování: 48 měsíců	Medián sledování: 52 měsíců
Medián OS: signifikantně delší pro darolutamid vs. placebo	Medián OS: signifikantně delší pro enzalutamid vs. placebo	Medián OS: signifikantně delší pro apalutamid vs. placebo
–	67,0 vs. 56,3 měsíce	73,9 vs. 59,9 měsíce
HR: 0,69; p = 0,003	HR: 0,73; p = 0,001	HR: 0,78; p = 0,016

Tabulka 4 Nežádoucí účinky studiové léčby.

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek a frekvence
Endokrinní poruchy	Časté: hypotyreóza
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté: snížení chuti k jídlu Časté: hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie
Poruchy nervového systému	Časté: dysgeuzie, ischemické cerebrovaskulární poruchy Méně časté: epileptické záchvaty
Srdeční poruchy	Časté: ischemická choroby srdeční Není známo: prodloužení QT
Cévní poruchy	Velmi časté: návaly horka, hypertenze
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté: průjem
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté: kožní vyrážka Časté: pruritus, alopecie Není známo: toxická epidermální nekrolýza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté: fraktura, artralgie Časté: svalové spasmy
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté: únava
Vyšetření	Velmi časté: snížení tělesné hmotnosti
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Velmi časté: pád

primárně pokročilá onemocnění. Pracovní skupina Intermediate Clinical Endpoints in Cancer of the Prostate (ICECaP) a v roce 2011 Oncologic Drugs Advisory Committee (ODAC) meeting diskutovaly o možných primárních cílech klinických studií u pacientů s nmCRPC. Celkové přežití (OS) nebylo vyhodnoceno jako vhodný primární endpoint. Tím se stal čas od randomizace do první detekce vzdálených metastáz pomocí zobrazovacích metod nebo do úmrtí (podle situace, která nastane dříve) – metastasis-free survival (MFS).

Na ASCO 2020 byla předložena nová data srovnávající výsledky bezpečnosti darolutamidu s apalutamidem nebo enzalutamidem pomocí nepřímého srovnání. Z jednotlivých nežádoucích účinků darolutamid vykazoval obecně příznivé výsledky ve srovnání s enzalutamidem i apalutamidem. A především šlo o výhodu při nevolnosti, astenii a bolestech hlavy, a také dosahoval statistické významnosti pro pády, závratě, poruchy mentálního postižení, hypertenzi, únavu (všech stupňů) a silnou únavu.

Závěrem

Progrese zhoubného nádoru prostaty z nmCRPC do metastatického onemocnění je spojeno s nepříznivou prognózou. Oddálení vzniku a rozvoje metastatického onemocnění znamená i oddálení symptomů zhoubného onemocnění a prodloužení přežívání pacientů. Data z klinických studií PROSPER, SPARTAN a ARAMIS potvrdila potřebu časně léčby pacientů s vysoce rizikovým nemetastatickým karcinomem prostaty při pokračování standardní androgen deprivací léčby. Enzalutamid, apalutamid a darolutamid prodloužují dobu do metastáz, oddalují dobu do chemoterapie a zlepšují kvalitu života, současně signifikantně prodloužují celkové přežití v porovnání s placebem u nmCRPC pacientů ve vysokém riziku. Bezpečnostní profil je příznivý. Současné postupy v léčbě a restagingová vyšetření jsou podle výstupů studií s nmCRPC založena na standardních zobrazovacích metodách, tedy CT a scintigrafii skeletu, a nevyžadují začlenění nových zobrazovacích metod do algoritmu sledování.

Literatura na www.actamedicinae.cz/literatura