

Komplexný pohľad na liečbu metastatického hormonálne senzitivného karcinómu prostaty

Prof. MUDr. Ján Kliment, CSc., MUDr. Ing. Monika Kuzma, MBA

Urologická klinika JLF UK a UNM Martin

Androgénová deprivačná terapia (ADT) bola do roku 2015 štandardnou liečbou metastatického hormonálne senzitivného karcinómu prostaty (mHSPK). Odvtedy boli publikované viaceré klinické štúdie pacientov s mHSPK, ktoré preukázali významné zlepšenie celkového prežívania, ak sa k ADT kombinovala s podávaním docetaxelu, abiraterónu, apalutamidu, enzalutamidu a najnovšie aj s lokálnou rádioterapiou karcinómu prostaty. V predloženej prehľadovej práci sú uvedené výsledky doterajších klinických štúdií III. fázy, ktoré sa postupne stávajú podkladom na nový štandard liečby mHSPK.

Kľúčové slová: metastatický hormonálne senzitivný karcinóm prostaty, docetaxel, abiraterón, apalutamid, enzalutamid, rádioterapia

A comprehensive view of the treatment of metastatic hormone sensitive prostate cancer

Until the year 2015, androgen deprivation therapy (ADT) was the standard treatment of metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). Since then, several clinical trials of patients with mHSPC have been reported to show a significant improvement in overall survival when ADT has been combined with docetaxel, abiraterone, apalutamide, enzalutamide and most recently with local prostate cancer radiotherapy. The present review provides the results of previous clinical trials phase 3 that gradually become the basis for a new standard of treatment for mHSPC.

Key words: metastatic hormone sensitive prostate cancer, docetaxel, abiraterone, apalutamide, enzalutamide, radiotherapy

Onkológia (Bratisl.), 2019;14(5):306-312

Úvod

Základnou liečbou metastatického karcinómu prostaty je kontinuálna androgénová deprivačná liečba (ADT). Prvý dôkaz o efekte tejto liečby pochádza z roku 1941, keď bolo prvýkrát preukázané, že supresia androgénov orchiektómiou alebo podávaním estrogénov vedie u pacientov s pokročilým karcinómom prostaty k biochemickému a klinickému zlepšeniu ochorenia (1). Odvtedy sa používali viaceré varianty ADT, od orchiektómie, cez používanie estrogénnych preparátov, LHRH agonistov, LHRH antagonistov, antiandrogénov, po maximálnu a intermitentnú ADT. V žiadnom z použitých variantov sa princíp liečby nemenil a aj výsledky liečby hodnotené najmä podľa celkového prežívania zostávali rovnaké.

K významnej zmene došlo v roku 2004, keď sa prvýkrát preukázalo predĺženie prežívania u pacientov s metastatickým kastrocačne rezistentným karcinómom prostaty, ktorí boli liečení ADT a docetaxelom (2). V roku 2015 boli publikované výsledky randomizovaných štúdií CHAARTED (3) a STAMPEDE (4) s docetaxelom, v roku 2017 štúdie LATITUDE (5) a STAMPEDE (6) s abiraterónom a v roku 2019 štúdie ARCHES (7) a ENZAMET (8)

s enzalutamidom a TITAN (9) s apalutamidom u pacientov s metastatickým hormonálne senzitivným karcinómom prostaty. Navyše, v roku 2018 boli publikované výsledky dvoch prospektívnych štúdií HORRAD (10) a STAMPEDE (11) hodnotiacich lokálnu liečbu u pacientov s mHSPK.

Cieľom práce je poskytnúť prehľad o výsledkoch doterajších randomizovaných klinických štúdií 3. fázy, ktoré menia doterajšiu liečbu u pacientov s mHSPK spočívajúcu výlučne v ADT a sú podkladom na nový štandard liečby v tomto štádiu ochorenia (tabuľka).

Docetaxel

Docetaxel je taxánový prípravok nielen s antimitotickou aktivitou, ale porušuje aj signálnu androgénovú dráhu tým, že inhibuje translokáciu androgénových receptorov do jadra (12). Nové uplatnenie docetaxelu v liečbe mHSPK podmienili výsledky štúdií CHAARTED (Chemohormonal Therapy versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer) and STAMPEDE (Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy).

Klinická štúdia GETUG-AFU 15, ktorá bola zostavená podobným spôsobom, významné výsledky nedosiahla.

V štúdiu GETUG-AFU 15 bolo zaradených 385 mužov s primárne diagnostikovaným mHSPK alebo diagnostikovaným po predchádzajúcej lokálnej liečbe. Pacienti boli randomizovaní na liečbu docetaxelom (75 mg/m² každé 3 týždne), celkom do 9 cyklov a ADT (192 pacientov) a kontrolnú skupinu tvorili pacienti liečení iba ADT (193 pacientov). Pacienti neboli stratifikovaní podľa rozsahu metastatického ochorenia. Medián času sledovania bol 50 mesiacov. Medián celkového prežívania pacientov liečených ADT a docetaxelom bol 58,9 mesiaca a u pacientov liečených ADT bol 54,2 mesiaca (HR: 1,01; 95 % CI 0,75 – 1,36). Rozdiely neboli štatisticky významné (13). Ani ďalšie vyhodnotenie štúdie uskutočnené po dlhodobom sledovaní s mediánom 83,9 mesiaca nepreukázalo štatisticky významný rozdiel v prospech kombinovanej liečby ADT a docetaxelu. Medián celkového prežívania pacientov liečených ADT a docetaxelom bol 62,1 mesiaca a u pacientov liečených samotnou ADT 48,6 mesiaca (HR: 0,88; 95 % CI 0,68 – 1,14; p = 0,3) (14).

V štúdiu CHARTED bolo zaradených 790 pacientov s mHSKP, s dobrým výkonnostným stavom, ktorí boli randomizovaní na ADT plus docetaxel (75 mg/m² každé 3 týždne), celkom 6 cyklov bez prednizónu alebo na ADT samotnú. Jedným zo stratifikačných faktorov bol rozsah metastatického ochorenia, podľa ktorého boli pacienti zaradení do skupiny s tzv. vysokým rozsahom ochorenia (High Volume) definovaným ako prítomnosť ≥ 4 kostných metastáz aspoň s jednou mimo panvy a stavcov alebo viscerálnou metastázou, alebo do skupiny s nízkym rozsahom metastáz (Low Volume). Medián celkového prežívania bol u pacientov liečených ADT a docetaxelom 57,6 mesiaca a u pacientov liečených samotnou ADT bol 44,0 mesiacov (HR: 0,61; 95 % CI: 0,47 – 0,80; $p < 0,001$), s mediánom sledovania 28,9 mesiaca. U pacientov s vysokoobjemovým metastatickým ochorením sa zaznamenal medián celkového prežívania u pacientov s ADT v kombinácii s docetaxelom 49,2 mesiaca a u pacientov liečených iba ADT 32,2 mesiaca, čo predstavuje rozdiel 17 mesiacov (HR: 0,60; 95 % CI 0,45 – 0,81; $p < 0,001$). U pacientov s malým počtom metastáz (tzv. Low Volume) sa medián celkového prežívania v čase analýzy nedosiahol. Aj sekundárne ciele štúdie preukázali benefit včasného použitia docetaxelu v kombinácii s ADT (3). Výsledky aktualizovanej analýzy s celkovým časom sledovania 53,7 mesiaca potvrdili skôr publikované výsledky s preukázaním signifikantného benefitu celkového prežívania v ramene s docetaxelom v porovnaní so samostatnou ADT: medián celkového prežívania 57,6 mesiaca pre docetaxel s ADT vs. 47,2 mesiaca pre ADT samotnú (HR 0,72; 95 % CI 0,5 – 0,89; $p = 0,0018$) (obrázok 1). V skupine pacientov s vysokoobjemovou chorobou bol medián celkového prežívania 51,2 mesiaca v docetaxelovom ramene vs. 34,4 mesiaca v kontrolnom ramene s ADT, čo predstavuje benefit celkového prežívania 16,8 mesiaca (HR: 0,63; 95 % CI 0,5 – 0,79, $p < 0,001$). U pacientov s nízkoobjemovou chorobou benefit celkového prežívania nebol preukázaný (HR: 1,04; 95 % CI 0,70 – 1,55; $p = 0,86$) (15).

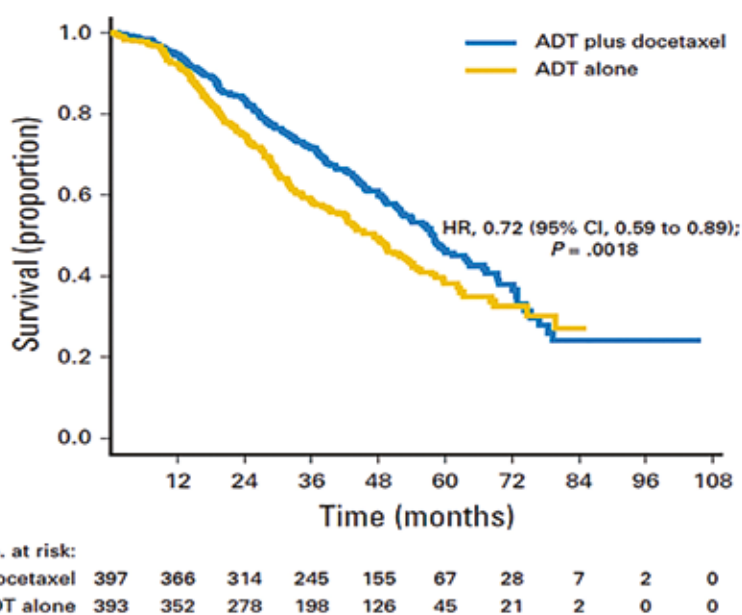
Štúdia STAMPEDE je rozsiahla randomizovaná, multištádiová, viacramenná, kontrolovaná štúdia porovnávajúca štandardnú ADT s kombi-

Tabuľka. Sumárny prehľad výsledkov celkového prežívania (OS)

Celkové prežitie (OS)	Populácia	Klinické štúdie Pomer rizík (p hodnota)		
		CHAARTED	STAMPEDE	GETUG-15
Docetaxel	celková	0,72 ($p = 0,0017$)	0,76 ($p = 0,005$)	0,88 ($p = 0,3$) ns
	high volume	0,63 ($p < 0,001$)	NA	0,78 ($p = 0,1$) ns
	low volume	1,04 ($p = 0,86$) ns	NA	1,02 ($p = 0,9$) ns
Abiraterón		LATITUDE*	STAMPEDE	
	celková	0,66 ($p < 0,0001$)	0,61 (NA)	
	high volume	0,62 ($p < 0,0001$)	0,60 ($p < 0,001$)	
	low volume	0,72 ($p = 0,12$) ns	0,64 ($p = 0,034$)	
Enzalutamid		ARCHES**	ENZAMET***	
	celková	0,81 ($p = 0,3361$) ns	0,67 ($p = 0,002$)	
	high volume	NA	0,8 (NA)	
	low volume	NA	0,43 (NA)	
Apalutamid		TITAN		
	celková	0,67 ($p = 0,005$)		
	high volume	0,68 (NA)		
	low volume	0,67 (NA)		
Rádioterapia		HORRAD	STAMPEDE	
	celková	0,9 ($p = 0,4$) ns	0,92 ($p = 0,266$) ns	
	high volume	1,06 (NA)	1,07 ($p = 0,42$) ns	
	low volume	0,68 (NA)	0,68 ($p = 0,007$)	

*celková populácia v štúdiu LATITUDE zahŕňala pacientov s vysokorizikovým novodiagnostikovaným mHSKP;
**nízky počet udalostí ($n = 84$), finálna analýza celkového prežívania štúdie ARCHES plánovaná pri počte 342 udalostí;
*** otvorená, randomizovaná štúdia ENZAMET; ns = nesignifikantný výsledok; NA = dáta nie sú k dispozícii

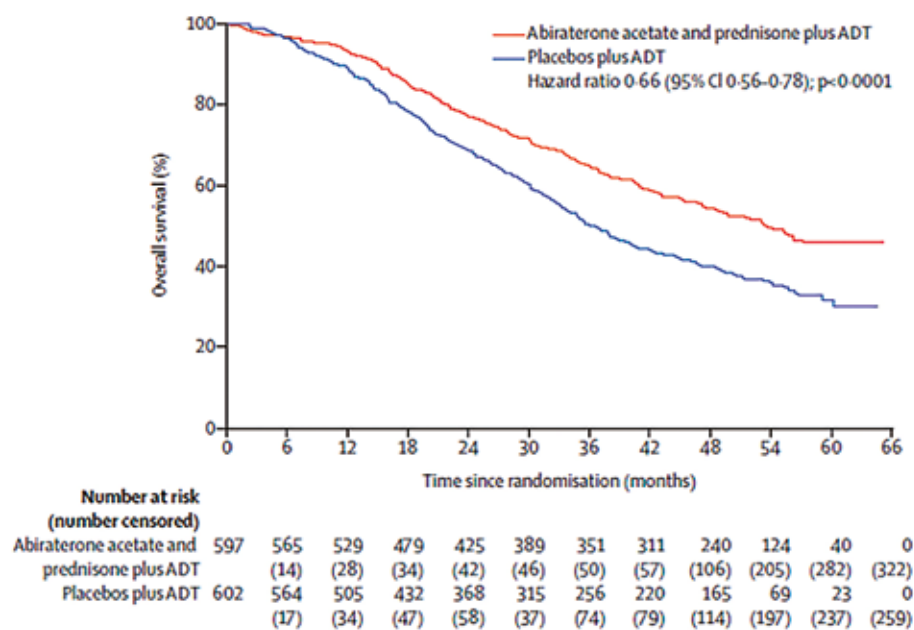
Obrázok 1. Celkové prežitie (OS): docetaxel a ADT vs. ADT (štúdia CHARTED)
(Zdroj: Kyriakopoulos CE et al. J Clin Oncol. 2018;36:1080-7)



náciou ADT s kyselinou zoledrónovou, docetaxelom alebo oboma u 2 962 mužov s vysokorizikovým, lokálne pokročilým, metastatickým alebo recidivujúcim karcinómom prostaty. Primárnym cieľom štúdie bolo celkové prežitie a sekundárnym cieľom bolo prežitie bez progresie ochorenia. Sekundárne ciele zahrnovali aj výskyt komplikácií z metastáz v skelete, toxicitu a ekonomickú

náročnosť liečby. V ramene s ADT bolo zaradených 1 184 pacientov, v docetaxelovom ramene 592 pacientov. Vstupné charakteristiky pacientov boli porovnateľné. Počet pacientov s kostnými metastázami bol podobný, a to 54 %, resp. 52 % pre rameno ADT, resp. docetaxel v kombinácii s ADT. V skupine pacientov liečených ADT a docetaxelom bolo celkové prežitie 81 mesiacov vs. 71

Obrázok 2. Celkové prežívanie (OS): abiraterón s prednizónom a ADT vs. placebo a ADT (štúdia LATITUDE) (Zdroj: Fizazi K et al. Lancet 2019 May;20(5):686-700)



mesiacov u pacientov liečených iba ADT (HR: 0,78; 95 % CI 0,66 – 0,93; $p = 0,006$). V podskupine pacientov s metastatickým karcinómom prostaty bol medián celkového prežívania u pacientov liečených ADT a docetaxelom 60 mesiacov oproti 45 mesiacom u pacientov liečených iba ADT (HR: 0,76; 95 % CI 0,62 – 0,92; $p = 0,005$). Aj táto štúdia potvrdila významný prínos kombinovanej chemohormonálnej liečby ADT s docetaxelom ako primárnej liečby mHSKP (4).

Medzi najčastejšie nežiaduce účinky stupňa ≥ 3 v skupine ADT s docetaxelom v štúdiu GETUG-15 patrili neutropénia, febrilná neutropénia a únava. Neutropénia stupňa ≥ 3 bola pozorovaná u 32 % pacientov liečených ADT a docetaxelom (13). V štúdiu CHARTED sa neutropénia stupňa ≥ 3 vyskytla u 12 % pacientov liečených chemohormonálnou terapiou (3). Obdobne, v štúdiu STAMPEDE sa závažná neutropénia vyskytla u 12 % pacientov a febrilná neutropénia stupňa ≥ 3 bola pozorovaná u 15 % pacientov v skupine docetaxel a ADT (4). Na základe výsledkov štúdií CHARTED a STAMPEDE odborné spoločnosti odporučili iniciálnu chemohormonálnu liečbu pre pacientov s mHSKP, ktorí sú schopní liečby cytostatikami.

Abiraterón acetát

Abiraterón inhibuje syntézu androgénov pomocou blokády enzýmové-

ho komplexu CYP 17 na všetkých troch miestach produkcie – v nadobličkách, semenníkoch a v nádorovom tkanive prostaty, čím dochádza v kombinácii s ADT k výraznému zníženiu hladiny testosterónu. Prínos abiraterónu u pacientov s novodiagnostikovaným mHSKP s vysokým rizikom progresie ochorenia bol hodnotený v klinickej štúdiu LATITUDE. Za vysokorizikový mHSKP bolo považované ochorenie s prítomnosťou minimálne dvoch z nasledujúcich troch prognosticky nepriaznivých faktorov: prítomnosť ≥ 3 kostných metastáz, prítomnosť viscerálnych metastáz, Gleasonovo skóre ≥ 8 . Do dvoch ramien bolo celkovo zaradených 1199 pacientov, ktorí boli randomizovaní v pomere 1 : 1. Experimentálna skupina užívala kombináciu abiraterón 1 000 mg/deň spolu s prednizónom 5 mg a ADT ($n = 597$), kontrolná skupina placebo s ADT ($n = 602$). Pacienti boli stratifikovaní na základe prítomnosti viscerálnych metastáz a výkonnostného stavu ECOG PS (0, 1, 2). Spoločnými primárnymi koncovými ukazovateľmi štúdie boli celkové prežívanie a prežívanie bez rádiografickej progresie. Prvou priebežnou analýzou, pri 406 úmrtiach a 593 prípadoch rádiografickej progresie alebo úmrtia, boli preukázané výsledky, ktoré potvrdili klinický prínos abiraterónu v kombinácii s prednizónom na predĺžení prežívania pacientov s mHSKP s významným zní-

žením rizika úmrtia (HR: 0,62; 95 % CI 0,51 – 0,76; $p < 0,001$). Medián prežívania bez rádiografickej progresie bol dvojnásobne dlhší pre rameno s abiraterónom oproti kontrolnej skupine, s benefitom 18,2 mesiaca. Medián prežívania bez rádiografickej progresie bol 33 mesiacov v ramene s abiraterónom vs. 14,8 mesiaca v kontrolnej skupine (HR: 0,47; 95 % CI 0,39 – 0,55; $p < 0,001$) (5). Na základe pozitívnych výsledkov prvej priebežnej analýzy bola štúdia odslepená a pacientom v placebovom ramene bolo umožnené prejsť na aktívnu liečbu abiraterónom. Recentne boli publikované aktualizované výsledky finálnej analýzy štúdie LATITUDE s mediánom času sledovania 51,8 mesiaca, ktoré potvrdili výsledky z priebežných analýz s preukázaním signifikantného predĺženia celkového prežívania a redukcii rizika úmrtia o 34 % u pacientov liečených abiraterónom s prednizónom oproti skupine so samotnou ADT. Medián celkového prežívania v ramene s abiraterónom bol 53,3 mesiaca a v kontrolnej placebovej skupine 36,5 mesiaca, s benefitom celkového prežívania 16,7 mesiaca v prospech abiraterónu (HR: 0,66; 95 % CI 0,56 – 0,78; $p < 0,0001$) (obrázok 2). Analýza podskupín preukázala klinický benefit aj pre podskupinu s viscerálnymi metastázami (HR: 0,58; 95% CI 0,41 – 0,83) (16). Výsledky štúdie LATITUDE potvrdili prínos včasnej inhibície androgénovej signálnej osi už pri hormonálne citlivom karcinóme viedli k rozšíreniu indikácie abiraterónu aj na liečbu vysokorizikového mHSKP.

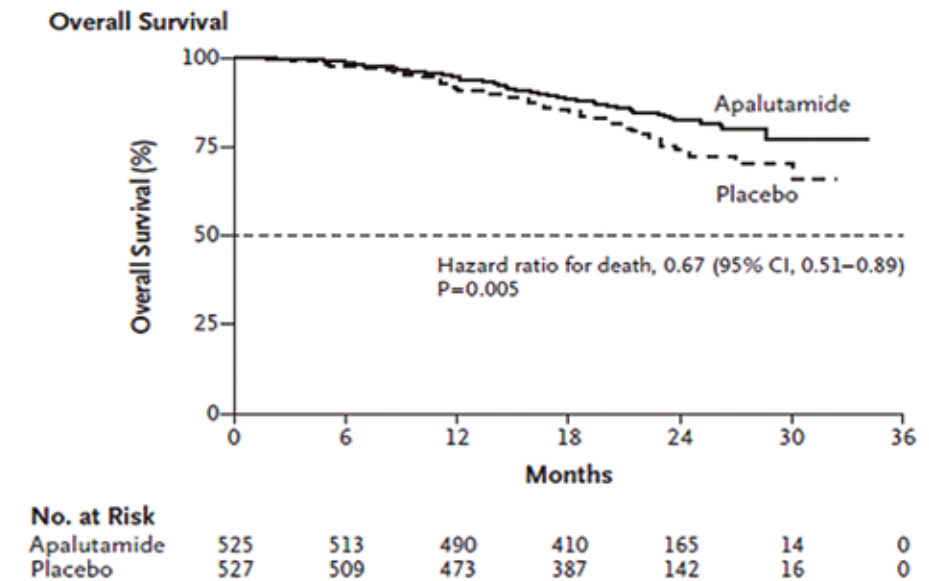
Vyššie diskutovaná viacramenná klinická štúdia STAMPEDE v rámci ramien A a G hodnotila prínos abiraterónu v kombinácii s prednizónom u pacientov s pokročilým karcinómom prostaty. Do štúdie bolo zaradených 1 917 pacientov, randomizovaných v pomere 1 : 1, medián sledovania bol 40 mesiacov. Subanalýza pacientov s metastatickým hormonálne senzitivným ochorením, ktorých zastúpenie bolo 52 %, resp. 53 % v skupine s ADT, resp. abiraterónom v kombinácii s prednizónom a ADT, priniesla obdobné výsledky ako štúdia LATITUDE, s preukázaním redukcii relatívneho rizika úmrtia o 39 % pre rameno s abiraterónom oproti kontrolnej skupine (HR: 0,61; 95 % CI 0,49 – 0,75) (6). Bezpečnostný profil abira-

terónu v štúdiu LATITUDE bol obdobný ako v prípade skôr publikovaných štúdií pri kastračne rezistentnom karcinóme. Incidencia zvlášť sledovaných nežiaducich účinkov bola nasledujúca: hypertenzia stupňa ≥ 3 pozorovaná u 21 % pacientov v ramene s abiraterónom a prednizónom vs. 10 % pacientov užívajúcich placebo, hypokaliémia stupňa ≥ 3 u 12 % pacientov v abiraterónovej skupine oproti 2 % pacientov v placebovej skupine (16).

Apalutamid

Apalutamid je nový, orálny nesteroidný antiandrogén, ktorý sa priamo viaže na ligand viažucu doménu androgénového receptora (AR), bráni nukleárnej translokácii AR, blokuje jeho väzbu na DNA a zabraňuje transkripcii sprostredkovej AR. Pôvodne bol schválený v USA a EÚ na liečbu pacientov s nemetastatickým kastračne rezistentným karcinómom prostaty (nmCRPC). V roku 2019 boli publikované výsledky štúdie TITAN (The Targeted Investigational Treatment Analysis of Novel Anti-androgen). Išlo o medzinárodnú klinickú štúdiu 3. fázy, randomizovanú, dvojito zaslepenú, kontrolovanú placebo, do ktorej bolo zaradených 1 052 pacientov s mHSKP. Pacienti boli randomizovaní na užívanie apalutamidu 240 mg/deň + ADT (525 pacientov) alebo ADT + placebo (527 pacientov). Predchádzajúca liečba lokalizovaného ochorenia alebo liečba docetaxelom bola povolená. Podmienkou zaradenia do štúdie bola prítomnosť aspoň jednej skeletálnej metastázy s alebo bez postihnutia lymfatických uzlín a viscerálnych metastáz, ECOG 0 – 1, predchádzajúca liečba docetaxelom bola limitovaná na 6 cyklov bez dokázanej progresie počas liečby, predchádzajúca ADT pre mHSKP bola limitovaná na 6 mesiacov. Celkom 16,4 % pacientov podstúpilo predtým radikálnu prostatektómiu alebo rádioterapiu prostaty pre lokalizované ochorenie a 10,7 % pacientov bolo liečených docetaxelom. Primárnym cieľom štúdie bolo prežívanie do rádiografickej progresie a celkové prežívanie. Prežívanie do rádiografickej progresie bolo definované obdobím od randomizácie do prvej potvrdennej progresie ochorenia zobrazenými metódami (kostný sken,

Obrázok 3. Celkové prežívanie (OS): apalutamid vs. placebo (štúdia TITAN) (Zdroj: Chi K et al. N Engl J Med 2019; Jul 4;381(1):13-24)



CT, MR) alebo úmrtia. Sekundárne ciele boli čas do začatia cytotoxickej chemoterapie, čas do progresie bolesti, čas do potreby užívania opiátov a čas do výskytu skeletálnych komplikácií. Pacienti boli takisto stratifikovaní na pacientov s nízkoobjemovým a vysokoobjemovým metastatickým ochorením podľa kritérií CHAARTED. Celkom 62,7 % pacientov malo vysokoobjemové metastatické ochorenie a 37,3 % nízkoobjemové ochorenie. Prvá predbežná analýza štúdie preukázala, že 68,2 % pacientov liečených apalutamidom a ADT prežilo dva roky bez rádiologickej progresie a v skupine pacientov liečených placebo + ADT prežilo 47,5 % (HR: 0,48; 95 % CI 0,39 – 0,60; $p < 0,001$), čo predstavuje 52 % redukcii rizika rádiografickej progresie alebo úmrtia pacientov liečených apalutamidom. Účinok apalutamidu na oddialenie rádiografickej progresie bol konštantne priaznivý pre všetky analyzované podskupiny vrátane pacientov, ktorí užívali docetaxel, ako aj pacientov s nízko- a vysokoobjemovým metastatickým ochorením. Celkové prežívanie po dvoch rokoch bolo u pacientov liečených apalutamidom 82,4 % a v placebovej skupine 73,5 % (HR: 0,67; 95 % C, 0,51 – 0,89; $p = 0,005$), riziko úmrtia bolo o 33 % nižšie u pacientov liečených apalutamidom (obrázok 3). Efekt liečby apalutamidom na celkové prežívanie bol konzistentne priaznivejší oproti placebo, bez signifikantného rozdielu účinku

apalutamidu podľa objemu ochorenia. Analýza sekundárnych cieľov štúdie potvrdzuje priaznivé výsledky u pacientov liečených apalutamidom. Výskyt vedľajších účinkov 3. a 4. stupňa sa významnejšie medzi oboma skupinami nelíšil, zaznamenal sa u 42,2 % pacientov liečených apalutamidom a u 40,8 % pacientov v placebovej skupine. Vedľajšie účinky u pacientov liečených apalutamidom zodpovedali známemu bezpečnostnému profilu apalutamidu. Kožná vyrážka sa vyskytla u 27,1 % pacientov liečených apalutamidom, z toho stupeň ≥ 3 u 6,3 % pacientov, ľahký alebo stredne závažný hypotyroidizmus bol zaznamenaný u 6,5 % pacientov a kŕče u 0,6 % pacientov. Incidencia pádov a fraktúr medzi pacientmi liečenými apalutamidom a placebo bola nižšia pri porovnaní so štúdiou SPARTAN. Kvalita života v oboch skupinách pacientov bola zachovaná, bez signifikantného rozdielu. Výsledky podporujú vhodnosť liečby mHSKP apalutamidom v kombinácii s ADT vrátane pacientov s vysoko- aj nízkoobjemovým metastatickým ochorením, pacientov s predchádzajúcou liečbou docetaxelom alebo liečbou lokalizovaného karcinómu prostaty (9).

Enzalutamid

Enzalutamid, potentný inhibítor androgénového receptora, sa viaže priamo na AR, a tým blokuje väzbu dihydrotestosterónu na AR, blokuje translokáciu

AR do jadra a väzbu na DNA. Jeho účinnosť už bola overená v liečbe metastatického i nemetastatického kastročného karcinómu prostaty. V roku 2019 bola publikovaná randomizovaná, placebom kontrolovaná, dvojito zaslepená klinická štúdia 3. fázy – ARCHES. Do štúdie bolo zaradených 1 150 mužov s mHSKP, ktorí boli randomizovaní v pomere 1 : 1 na liečbu enzalutamidom v dávke 160 mg/deň + ADT (574 pacientov) alebo placebo + ADT (576 pacientov). Podmienkami zaradenia do štúdie boli histopatologicky potvrdený adenokarcinóm prostaty, bez neuroendokrinnnej diferenciácie, bez tzv. „signet-cell“, bez malobunkového komponentu, ECOG 0 – 1, metastázy diagnostikované *de novo* alebo po predchádzajúcej lokálnej liečbe potvrdené kostným skenom alebo CT či MR vyšetrením. Predchádzajúca ADT a 6 cyklov chemoterapie docetaxelom boli povolené, ak nebola pred randomizáciou zaznamenaná progresia ochorenia. Celkom 727 (63,2 %) pacientov malo vysokoobjemové metastatické ochorenie podľa CHAARTED klasifikácie. Predchádzajúcou chemoterapiou docetaxelom bolo liečených 205 (17,9 %) pacientov. Primárny cieľ štúdie bolo prežítie bez rádiografickej progresie (rPFS) definované časom od randomizácie po prvý objektívny dôkaz rádiografickej progresie alebo úmrtia. Kľúčové sekundárne ciele boli čas do progresie PSA, čas do iniciácie antineoplastickej liečby, počet nedetegovateľných hodnôt PSA, počet objektívnych odpovedí, čas do zhoršenia močových symptómov a celkové prežítie. Prvá predbežná analýza preukázala, že v porovnaní s placebom riziko rádiografickej progresie alebo úmrtia bolo signifikantne redukované u pacientov užívajúcich enzalutamid plus ADT (HR: 0,39; 95 % CI 0,30 – 0,50; $p < 0,001$). Medián rPFS nebol dosiahnutý u pacientov liečených enzalutamidom + ADT, u pacientov s placebom + ADT bol 19,0 mesiacov (95 % CI 16,6 – 22,2 mesiacov). Riziko rádiografickej progresie alebo úmrtia bolo redukované o 61 % u pacientov liečených enzalutamidom + ADT v porovnaní s kontrolnou placeboovou skupinou. Signifikantný liečebný efekt u pacientov liečených enzalutamidom + ADT bol dosiahnutý vo všetkých sledo-

vaných podskupinách vrátane pacientov stratifikovaných podľa objemu metastatického ochorenia a pacientov liečených docetaxelom. Enzalutamid + ADT signifikantne redukovali riziko progresie PSA, iniciáciu novej antineoplastickej terapie, výskyt prvých skeletálnych komplikácií, kastročnú rezistenciu a redukovali riziko progresie bolesti. Viac pacientov v skupine s enzalutamidom + ADT dosiahlo nedetegovateľné hodnoty PSA (menej ako 0,2 ng/ml) a/alebo objektívne odpovede ($p < 0,001$). V čase prvej priebežnej analýzy, pri celkovom počte udalostí – 84 úmrtí, medián celkového prežívania nebol dosiahnutý v oboch ramenách, HR: 0,81; 95 % CI 0,53 – 1,25; $p = 0,3361$. Údaje o celkovom prežití budú analyzované až po výskyte 342 úmrtí. Najčastejším nežiaducim účinkom v skupine s enzalutamidom boli návaly tepla (27,1 %) a únava (19,6 %). Kŕče boli hlásené u 0,3 % pacientov a kognitívne poruchy u 4,5 % pacientov liečených enzalutamidom. Celkový počet zaznamenaných fraktúr a pádov v skupine s enzalutamidom bol nízky (6,5 % a 3,7 %) (7). Bezpečnostný profil enzalutamidu v tejto štúdii je podobný ako u pacientov s kastročným rezistentným karcinómom prostaty v skôr publikovaných štúdiách. Výsledky štúdie ARCHES preukázali účinnosť enzalutamidu v kombinácii s ADT v liečbe pacientov s mHSKP.

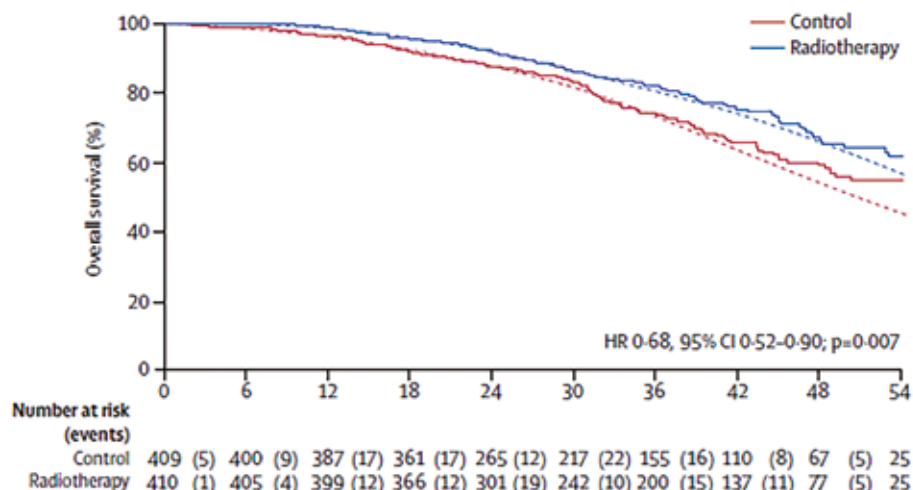
Účinnosť enzalutamidu u pacientov s mHSKP bola sledovaná aj v randomizovanej, otvorenej štúdii 3. fázy – ENZAMET. Primárnym cieľom štúdie bolo celkové prežítie (OS). Celkovo bolo randomizovaných 1 125 pacientov, 563 na liečbu enzalutamidom a 562 na štandardnú liečbu. Analýza celkového prežívania (OS) preukázala redukciu rizika úmrtia o 33 % v skupine s enzalutamidom v porovnaní s kontrolnou skupinou (HR 0,67; 95 % CI 0,52 – 0,86, $p = 0,002$). Efekt enzalutamidu na predĺženie celkového prežívania bol menší v podskupine s vysokoobjemovým ochorením. Dizajn štúdie ENZAMET umožnil konkomitantnú liečbu docetaxelom. Pridanie docetaxelu k enzalutamidu bolo asociované s predĺžením prežívania bez progresie, ale nie s predĺžením celkového prežívania. Táto kombinačná liečba bola spojená s aditívnou toxicitou (8).

Lokálna liečba rádioterapiou

Lokálna liečba karcinómu prostaty rádioterapiou alebo radikálnou prostatektómiou nie je štandardom u pacientov s mHSKP, aj keď lokálna liečba predĺžila celkové prežítie pri niektorých iných primárne metastatických malignitách. Prvé dve prospektívne randomizované štúdie hodnotiace predĺženie prežívania pridaním rádioterapie karcinómu prostaty k ADT u pacientov s mHSKP boli publikované v roku 2018. Výsledky randomizovaných štúdií s radikálnou prostatektómiou nie sú v súčasnosti k dispozícii.

Randomizovaná, multicentrická štúdia 3. fázy HORRAD zahrnovala 432 pacientov, ktorí mali akýkoľvek počet metastáz na kostnom skene, PSA viac ako 20 ng/ml a vek neprekročil 80 rokov. Pacienti boli randomizovaní na liečbu externou rádioterapiou + ADT (216 pacientov) a na liečbu ADT (216 pacientov). Iničiálna dávka rádioterapie bola 70 Gy v 35 frakciách po 2 Gy v priebehu 7 týždňov. Počas štúdie sa dávka optimalizovala na biologicky pokladanú ekvivalentnú dávku 57,76 Gy podanú v 19 frakciách po 3,04 Gy 3-krát týždenne počas 6 týždňov. Pacienti neboli stratifikovaní podľa objemu metastatického postihnutia. V čase finálnej analýzy štúdie bol medián sledovania všetkých žijúcich pacientov 47 mesiacov. Z 216 pacientov liečených rádioterapiou + ADT 131 pacientov zomrelo a u 157 sa zaznamenala progresia PSA. V kontrolnej skupine z 216 pacientov zomrelo 139 a progresia PSA sa zaznamenala u 175 pacientov. Medián PSA bol 142 ng/ml a 67 % pacientov malo viac ako 5 metastáz. Medián celkového prežívania bol 45 mesiacov u pacientov liečených rádioterapiou + ADT a 43 mesiacov u pacientov liečených iba ADT. Nebol potvrdený signifikantný rozdiel medzi týmito dvoma skupinami pacientov (HR: 0,90; 95 % CI 0,70 – 1,14; $p = 0,4$). Medián času do progresie PSA u pacientov liečených rádioterapiou bol 15 mesiacov, u pacientov v kontrolnej skupine 12 mesiacov a bol štatisticky signifikantný (HR: 0,78; 95 % CI 0,63 – 0,97; $p = 0,02$). Štúdia nepotvrdila predĺženie celkového prežívania u pacientov liečených rádioterapiou + ADT pri porovnaní s pacientmi liečenými iba ADT (10). Avšak pri doda-

Obrázok 4. Celkové prežívanie (OS): rádioterapia a štandardná liečba vs. štandardná liečba. (Zdroj: Parker CJ et al. Lancet 2018; 392: 2353–66)



točnej stratifikácii pacientov v HORRAD štúdiu na pacientov s nízkoobjemovým ochorením (menej ako 5 metastáz) sa predĺženie celkového prežívania v tejto skupine pacientov liečených rádioterapiou plus ADT potvrdilo (17).

Randomizovaná, multicentrická štúdia 3. fázy STAMPEDE zahrnovala 2 061 pacientov s novodiagnostikovaným karcinómom prostaty, bez predchádzajúcej radikálnej liečby, s potvrdenými metastázami scintigrafiou skeletu a CT a MR vyšetrením. Pacienti boli randomizované, v pomere 1 : 1 alokovaní na štandardnú liečbu alebo na štandardnú liečbu a rádioterapiu. Zaradení pacienti neboli limitovaní vekom, nemali kontraindikácie k rádioterapii a nemali významné kardiovaskulárne ochorenia. Pacienti boli stratifikovaní podľa veku (< 70 rokov vs ≥ 70 rokov), podľa nemocníc, podľa postihnutia uzlín (negatívne vs pozitívne vs neurčené), WHO celkového stavu (0 vs 1 alebo 2), plánovanej ADT a užívaniu aspirínu alebo nesteroidných protizápalových liekov (áno vs nie) a neskoršie aj podľa použitia docetaxelu. Štandardnú liečbu malo 976 pacientov, z nich nízkoobjemové ochorenie malo 409 pacientov a vysokoobjemové 567 pacientov. Štandardnú liečbu a rádioterapiu malo 963 pacientov, z nich nízkoobjemové ochorenie malo 410 pacientov a vysokoobjemové 553 pacientov. Stratifikácia na nízko- a vysokoobjemové ochorenia bola podľa kritérií CHARTED. Primárnym cieľom štúdie bolo celkové prežívanie, sekundárnymi cieľmi boli prežívanie bez zlyhania liečby (definované aspoň jed-

ným z týchto parametrov: biochemické zlyhanie, lokálna progresia alebo uzlinová alebo prítomnosť distálnych metastáz, úmrtie na karcinóm prostaty), prežívanie bez progresie ochorenia, prežívanie bez progresie metastáz, špecifické prežívanie na karcinóm prostaty a prežívanie bez symptomatických lokálnych komplikácií. Medián sledovania pacientov bol 37 mesiacov. Rádioterapia celkovo významne zlepšila prežívanie bez zlyhania liečby (HR: 0,76, 95 % CI 0,68 – 0,84; p < 0,0001), ale nezlepšila celkové prežívanie (HR: 0,92, 95 % CI 0,80 – 1,06; p = 0,266). Analýza podľa podskupín potvrdila, že pacienti s nízkoobjemovým ochorením liečení rádioterapiou a ADT prežívali významne dlhšie pri porovnaní s pacientmi s vysokoobjemovým ochorením (HR: 0,68, 95 % CI 0,52 – 0,90; p = 0,007 vs HR: 1,07, 95 % CI 0,90 – 1,28; p = 0,42) (obrázok 4). Prežívanie bez zlyhania liečby bolo rovnako štatisticky priaznivé pre pacientov s nízkoobjemovým ochorením (HR: 0,59, 95 % CI 0,49 – 0,72; p < 0,0001 vs HR: 0,88, 95 % CI 0,71 – 1,01; p = 0,059) (11). Rádioterapia bola dobre tolerovaná, bez významnejších vedľajších účinkov. Rádioterapia v kombinácii s ADT preto predstavuje jednu z možností liečby pacientov s nízkoobjemovým mHSKP.

Záver

Výsledky uvedených klinických štúdií potvrdzujú klinický prínos včasnej chemohormonálnej liečby, rovnako ako aj inovatívnej hormonálnej liečby už v štádiu metastatického hormonálne senzitivného karcinómu prostaty.

Iniciálna liečba chemoterapiou na báze docetaxelu by sa mala zväziť v prípade vysokoobjemového karcinómu s vysokým rizikom progresie ochorenia. Abiraterón v kombinácii s prednizónom je vhodný pre liečbu novodiagnostikovaného vysokorizikového mHSKP. Antiandrogény 2. generácie apalutamid a enzalutamid takisto preukázali pozitívne výsledky, ktoré podporujú ich zaradenie do liečby mHSKP. Apalutamid preukázal pozitívny vplyv na celkové prežívanie a na prežívanie bez rádiografickej progresie, a to u celej populácie mHSKP, bez ohľadu na rozsah ochorenia či predchádzajúcu liečbu docetaxelom. Enzalutamid preukázal významný vplyv na zníženie rizika rádiografickej progresie naprieč všetkými sledovanými podskupinami mHSKP. Bezpečnostný profil inovatívnych hormonálnych liekov, ako aj chemohormonálnej liečby je obdobný ako pri skôr publikovaných štúdiách u pacientov s kastrochresistentným karcinómom. Lokálna rádioterapia sa zdá prínosná pre ochorenie nízkeho rozsahu, ale vyžaduje si ďalšie prospektívne skúšanie.

V súčasnosti je za štandard liečby mHSKP s vysokým rizikom progresie považovaná chemohormonálna liečba s docetaxelom a terapia abiraterónom. V najbližšom období môžeme očakávať aktualizáciu odborných odporúčaní a liečebných schém pre mHSKP, s posunom vysokoúčinných antiandrogénov 2. generácie aj do hormonálne citlivého metastatického ochorenia.

Práca bola podporená projektom APVV č. 15-0181.

Potenciálny konflikt záujmov: MUDr. Ing. Monika Kuzma, MBA, je zamestnaná v spoločnosti Janssen, Johnson&Johnson, s. r. o.

Literatúra

- Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: II. The effects of castration on advanced carcinoma of prostate gland. *Arch Surg.* 1941;43(2):209-223.
- Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:1502-1512.
- Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:737-746.
- James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAM-PEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomi-

- zed controlled trial. *Lancet*. 2015; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01037-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01037-5)
5. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(4):352-360.
6. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med*. 2017;377(4):338-351.
7. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 37. Published at jco.org on July 22, 2019; DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00799>
8. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *New Engl J Med*. 2019;381(2):121-131.
9. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(1):13-24.
10. Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN, et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol*. 2019;75(3):410-418.
11. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;392(10162):2353-2366.
12. Zhu ML, Horbinski CM, Garzotto M, et al. Tubulin-targeting chemotherapy impairs androgen receptor activity in prostate cancer. *Cancer Res*. 2010;70(20):7992-8002.
13. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen – deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, openlabel, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(2):149-158.
14. Gravis G, Boher J-M, Joly F, et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel (D) versus ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol*. 2016;70(2):256-262.
15. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHARTED Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(11):1080-1087.
16. Fizazi K, Tran NP, Fein L, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(5):686-700.
17. Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC, et al. Prostate radiotherapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A STOP-CAP systemic review and meta analysis. *Eur Urol*. 2019; <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.003>

Prof. MUDr. Ján Kliment, CSc.

Urologická klinika JLF UK
a UNM Martin
Kollárova 2, 036 01 Martin
jan.kliment1@uniba.sk