

Nové trendy v liečbe metastatického hormonálne senzitivného karcinómu prostaty

Prof. MUDr. Ján Kliment, CSc.

Urologická klinika JLF UK a UNM, Martin

V posledných 5 rokoch zaznamenala liečba metastatického hormonálne senzitivného karcinómu prostaty (mHSPK) podstatné zmeny. Pôvodná liečba samotnou androgénovou deprivačnou terapiou (ADT) bola nahradená kombinovanou liečbou ADT s chemoterapeutikom docetaxelom alebo kombináciou ADT s inhibítormi androgénovej signálnej dráhy abiraterónom, enzalutamidom a apalutamidom. Všetky spôsoby kombinovanej liečby významne predlžujú celkové prežívanie pri porovnaní so samotnou ADT liečbou pri zachovaní dobrej kvality života. K novým liečebným možnostiam u pacientov s mHSPK patrí aj lokálna rádioterapia na prostatu, ktorá rovnako predlžuje celkové prežívanie selektívnej skupiny pacientov. Aj keď v súčasnosti máme v našich podmienkach prístup iba k liečbe ADT v kombinácii s docetaxelom, možno očakávať získanie prístupu aj k menej toxickým kombináciám ADT s inhibítormi androgénovej signálnej dráhy, ktoré by sa mali stať štandardom v liečbe pacientov s mHSPK.

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

New trends in metastatic hormone-sensitive prostate cancer treatment

Over the past 5 years, the treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer has undergone substantial changes. The original treatment with androgen deprivation therapy (ADT) alone has been replaced by a combination treatment of ADT with the chemotherapeutic docetaxel or a combination of ADT with androgen signaling inhibitors abiraterone, enzalutamide and apalutamide. All combination therapies significantly prolong overall survival compared to ADT alone while maintaining good quality of life. New treatment options for patients with mHSPC include local prostate radiotherapy, which also prolongs the overall survival of the selective group of patients. Although currently under our conditions we have access only to the treatment of ADT in combination with docetaxel, we can also expect access to less toxic combinations of ADT with androgen signaling pathway inhibitors which should become the standard in the treatment of patients with mHSPC.

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

Via pract., 2020;17(2):68-73

Karcinóm prostaty je celosvetovo druhým najčastejším karcinómom u mužov. Ročne sa na Slovensku diagnostikuje viac ako 2 000 nových prípadov a na karcinóm prostaty zomiera približne 550 mužov. Metastatický karcinóm prostaty sa *de novo* na Slovensku diagnostikuje v približne 15 % (1), čo je podstatne viac ako vo vyspelých krajinách, v ktorých je zastúpenie metastatického ochorenia iba menej ako 5 %. Poukazuje to na nedostatočné preventívne vyšetrenia v slovenskej mužskej populácii, ako aj na potrebu zvýšenej starostlivosti o včasnú diagnostiku karcinómu prostaty u mužov v rizikovom období života. Metastatický karcinóm prostaty je nevyliciteľné ochorenie.

Základnou liečbou metastatického karcinómu prostaty je kontinuálna ADT. Prvý dôkaz o efekte tejto liečby pochádza z roku 1941, keď sa prvýkrát preukázalo, že supresia androgénov orchiektómiou alebo podávaním estrogénov vedie u pa-

cientov s pokročilým karcinómom prostaty k biochemickému a klinickému zlepšeniu ochorenia (2). Odvtedy sa používali viaceré varianty ADT, od orchiektómie cez používanie estrogénových preparátov, LHRH agonistov, LHRH antagonistov, antiandrogénov, maximálnej a intermitentnej ADT. V žiadnom z použitých variantov sa princíp liečby nemenil a aj výsledky liečby hodnotené najmä podľa celkového prežívania zostávali rovnaké. Medián trvania odpovede na ADT u pacientov s mHSPK je 12 – 24 mesiacov. Po uplynutí tohto obdobia karcinóm prostaty progreduje nezávisle od kastročnej hodnoty testosterónu.

K významnej zmene došlo v roku 2004, keď sa prvýkrát preukázalo predĺženie prežívania u pacientov s metastatickým kastročne rezistentným karcinómom prostaty, ktorí boli liečení ADT a docetaxelom (3). Dovtedy boli všetky pokusy o kombinovanú liečbu ADT spolu s cytostatikami neúspešné, nedosiahlo

sa významné predĺženie prežívania. V roku 2015 boli publikované výsledky randomizovaných štúdií CHAARTED (4) a STAMPEDE (5) s docetaxelom u pacientov s mHSPK potvrdzujúce významné zlepšenie celkového prežívania aj v tejto skupine pacientov. Ďalšie významné výsledky klinických štúdií boli publikované s inhibítormi androgénovej signálnej dráhy. V roku 2017 štúdie LATITUDE (6) a STAMPEDE (7) s abiraterónom a v roku 2019 štúdie ARCHES (8) a ENZAMET (9) s enzalutamidom a TITAN (10) s apalutamidom. Navyše, v roku 2018 boli publikované výsledky 2 prospektívnych štúdií HORRAD (11) a STAMPEDE (12) hodnotiacich lokálnu liečbu rádioterapiou u pacientov s mHSPK.

Cieľom práce je poskytnúť prehľad o rýchlo sa meniacich terapeutických možnostiach v liečbe pacientov s mHSPK. Zmeny v liečebných postupoch vedú tiež k potrebe dôsledného multidisciplinárneho prístupu, v ktorom má pri rozho-

dovaní o liečbe individuálneho pacienta okrem urológa významnú úlohu aj chemoterapeut a rádioterapeut (13). Pacienti s mHSKP získajú signifikantný úžitok z nových liečebných kombinovaných postupov vrátane predĺženia života iba vtedy, ak zdravotný systém tieto dôležité nové zmeny bude rešpektovať a umožní prístup k novým liečebným možnostiam.

ADT plus docetaxel

Docetaxel je taxanový prípravok s nielen antimitotickou aktivitou, ale porušuje aj signálnu androgénovú dráhu tým, že inhibuje translokáciu androgénových receptorov do jadra (14). Systémová chemoterapia docetaxelom sa tradične používala u pacientov s metastatickým karcinómom prostaty. Nové uplatnenie docetaxelu v liečbe mHSKP podmienili výsledky štúdií CHAARTED (Chemohormonal Therapy versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer) a STAMPEDE (Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy). Klinická štúdia GETUG-AFU 15, ktorá bola zostavená podobným spôsobom, signifikantné výsledky nedosiahla.

V štúdiu CHAARTED bolo zaradených 790 pacientov s mHSKP, 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 objemom ochorenia (high volume), definovaným ako prítomnosť ≥ 4 kostných metastáz s aspoň jednou mimo panvy a stavcov alebo viscerálnou metastázou, alebo do skupiny s nízkym objemom metastáz (low volume). Výsledky analýzy s celkovým obdobím sledovania 53,7 mesiacov potvrdili približne 40 % zlepšenie prežívania bez biochemickej a klinickej progresie. Preukázali signifikantný benefit celkového prežívania u pacientov liečených docetaxelom v porovnaní so samostatnou ADT: medián celkového prežívania 57,6 mesiacov pre docetaxel s ADT verus 47,2 mesiacov pre ADT samotnú (HR 0,72; 95 % CI 0,5 – 0,89; p =

0,0018). V skupine pacientov s vysokoobjemovou chorobou bol medián celkového prežívania 51,2 mesiacov u pacientov liečených docetaxelom verus 34,4 mesiacov v kontrolnej skupine s ADT, čo predstavuje benefit celkového prežívania 16,8 mesiacov (HR: 0,63; 95 % CI 0,5 – 0,79, p < 0,001). U pacientov s nízkoobjemovou chorobou nebol benefit celkového prežívania preukázaný (HR: 1,04; 95 % CI 0,70 – 1,55; p = 0,86) (15).

Štúdia STAMPEDE dosiahla porovnateľné výsledky. V tejto rozsiahlej štúdiu bolo 1 184 pacientov liečených samotnou ADT a 592 pacientov bolo liečených kombináciou ADT a docetaxel. Liečebný režim bol zhodný so štúdiu CHAARTED. Primárnym cieľom štúdie bolo celkové prežitie a sekundárnym cieľom bolo prežitie bez progresie ochorenia. Výsledky štúdie preukázali 38 % zlepšenie prežívania bez biochemickej progresie u pacientov liečených kombináciou ADT a docetaxelu. V skupine pacientov liečených ADT a docetaxelom bolo celkové prežitie 81 mesiacov verus 71 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 (5).

Tretiu štúdiu hodnotiacou použitie docetaxelu bola štúdia GETUG-AFU 15. V nej bolo zaradených 385 mužov s primárne diagnostikovaným mHSKP alebo diagnostikovaným po predchádzajúcej lokálnej liečbe. Pacienti boli randomizovaní na liečbu docetaxelom (75 mg/m² každé 3 týždne), celkom do 9 cyklov, a ADT a kontrolnú skupinu tvorili pacienti liečení iba ADT. Pacienti neboli stratifikovaní podľa rozsahu metastatického ochorenia. Vyhodnotenie štúdie uskutočnené po dlhodobom sledovaní, s mediánom 83,9 mesiacov, nepreukázalo štatisticky významný rozdiel v prospech kombinovanej liečby ADT a docetaxel. Medián celkového prežívania pacientov liečených ADT a docetaxelom bol 62,1

mesiacov a u pacientov liečených samotnou ADT 48,6 mesiacov (HR: 0,88; 95 % CI 0,68 – 1,14; p = 0,3). V tejto štúdiu menej ako 25 % pacientov spĺňalo CHAARTED kritériá vysokého rozsahu ochorenia, čo sa pokladá za štatistického hľadiska za nedostatočný počet pre spoľahlivé vyhodnotenie. To najpravdepodobnejšie prispelo k nesignifikantným výsledkom štúdie GETUG-AFU 15.

Metaanalýza založená na štúdiách CHAARTED, STAMPEDE a GETUG-AFU 15 potvrdila účinnosť, bezpečnosť, tolerabilitu, oddialenie progresie ochorenia a predĺženie špecifického a celkového prežívania u pacientov s mHSKP liečených iniciálne kombináciou ADT plus 6 cyklov docetaxelu. Liečba docetaxelom má začať do 3 – 4 mesiacov od začiatku ADT. Vedľajšie účinky liečby môžu byť horšie pri kombinovanej liečbe a týkajú sa predovšetkým neutropénie (16).

Uvedené štúdie prvýkrát preukázali predĺženie prežívania pacientov s mHSKP liečených kombinovanou liečbou ADT plus docetaxel, ak sa táto liečba aplikuje včas, bezprostredne po iniciálnej diagnóze rozsahu ochorenia na karcinóm prostaty. V štúdiu CHAARTED sa používala stratifikácia pacientov na vysokoobjemové a nízkoobjemové metastatické ochorenie. Táto stratifikácia podľa rozsahu ochorenia, ktorú adaptovali aj ostatné štúdie, predstavuje zásadný parameter pri rozhodovaní o iniciálnej liečbe. Kombinovaná liečba ADT plus docetaxel je indikovaná iba pri vysokoobjemovom ochorení (17).

ADT plus abiraterón s prednizónom

Ďalšie dve klinické štúdie sa uskutočnili s kombináciou ADT plus abiraterón. Abiraterón inhibuje syntézu androgénov pomocou blokády enzýmového 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. Abiraterón 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

2 z nasledujúcich 3 prognosticky nepriaznivých faktorov: prítomnosť ≥ 3 kostných metastáz, prítomnosť viscerálnych metastáz, Gleason skóre ≥ 8 . Do štúdie bolo zaradených 1 199 pacientov. Experimentálna skupina užívala kombináciu abiraterónu 1 000 mg/deň spolu s prednizónom 5 mg a ADT, kontrolná skupina placebo s ADT. Spoločnými primárnymi koncovými ukazovateľmi štúdie boli celkové prežítie a prežítie bez rádiografickej progresie. Výsledky finálnej analýzy štúdie LATITUDE s mediánom obdobia sledovania 51,8 mesiacov potvrdili signifikantné predĺženie celkového prežítia a redukcie rizika úmrtia o 34 % u pacientov liečených abiraterónom s prednizónom oproti skupine so samotnou ADT. Medián celkového prežítia v ramene s abiraterónom bol 53,3 mesiacov a v kontrolnej placebovej skupine 36,5 mesiacov, s benefitom celkového prežítia 16,7 mesiacov v prospech abiraterónu (HR: 0,66; 95 % CI 0,56 – 0,78; $p < 0,0001$). Analýza podskupín preukázala klinický benefit aj pre podskupinu s viscerálnymi metastázami (16). Medián prežítia bez rádiografickej progresie bol dvojnásobne dlhší pre rameno s abiraterónom oproti kontrolnej skupine, s benefitom 18,2 mesiacov. Výsledky štúdie LATITUDE potvrdili prínos včasnej inhibície androgénovej signálnej osi už pri hormonálne citlivom karcinóme a viedli k rozšíreniu indikácie abiraterónu aj na liečbu vysokorizikového mHSKP.

Podobne bola zostavená aj klinická štúdia STAMPEDE. Do štúdie bolo zaradených 1 917 pacientov, ktorí boli liečení kombináciou ADT plus abiraterón s prednizónom 5 mg denne alebo samotnou ADT, medián sledovania bol 40 mesiacov. Primárnym cieľom štúdie bolo celkové prežítie a sekundárne ciele boli prežítie bez rádiologickej progresie a progresie PSA, ako aj špecifické prežítie. Analýza pacientov s mHSKP priniesla obdobné výsledky ako štúdia LATITUDE, s preukázaním redukcie relatívneho rizika úmrtia o 39 % pre rameno s abiraterónom oproti kontrolnej skupine, zlepšenie celkového prežítia o 37 % po 3 rokoch sledovania. Signifikantné zlepšenia sa zaznamenali aj pri vyhodnotení sekundárnych cieľov

štúdie. Incidencia zvlášť sledovaných nežiaducich účinkov bola nasledujúca: hypertenzia stupňa ≥ 3 pozorovaná u 21 % pacientov v ramene s abiraterónom a prednizónom verzus 10 % pacientov užívajúcich placebo, hypokaliémia stupňa ≥ 3 u 12 % pacientov v abiraterónovej skupine oproti 2 % pacientov v placebovej skupine (18).

ADT plus enzalutamid

ADT v kombinácii s enzalutamidom bola hodnotená v klinickej štúdiu 3. fázy ARCHES a v štúdiu ENZAMET. Enzalutamid je antiandrogén, ktorý sa viaže priamo na AR a tým blokuje väzbu dihydrotestosterónu na AR, blokuje translokáciu AR do jadra a väzbu na DNA. Do štúdie ARCHES bolo zaradených 1 150 mužov s mHSKP, ktorí boli randomizovaní na liečbu enzalutamidom v dávke 160 mg/deň + ADT alebo placebo + ADT. Docetaxel užívalo 18 % pacientov. Celkom 727 (63,2 %) pacientov malo vysokoobjemové metastatické ochorenie podľa CHAARTED klasifikácie. Primárnym cieľom štúdie bolo prežítie bez rádiografickej progresie (rPFS) definované časom od randomizácie po prvý objektívny dôkaz rádiografickej progresie alebo úmrtia. Riziko rádiografickej progresie alebo úmrtia bolo redukované o 61 % u pacientov liečených enzalutamidom + ADT v porovnaní s kontrolnou placebovou skupinou. Benefit bol dosiahnutý nezávisle od rozsahu metastáz a od predchádzajúceho užívania docetaxelu. Signifikantný liečebný efekt u pacientov liečených enzalutamidom a ADT bol dosiahnutý vo všetkých sledovaných podskupinách. Enzalutamid a ADT signifikantne redukovali riziko progresie PSA, iniciáciu novej antineoplastickej terapie, výskyt prvých skeletálnych komplikácií, kastračnú rezistenciu a redukovali riziko progresie bolesti. Výsledky štúdie ARCHES preukázali účinnosť enzalutamidu v kombinácii s ADT v liečbe pacientov s mHSKP bez ohľadu na rozsah metastáz. Druhou štúdiou bola klinická štúdia ENZAMET. Do štúdie bolo zaradených 1 125 pacientov liečených kombináciou ADT a enzalutamidom alebo ADT a nesteroidný antiandrogén. Na rozdiel od štúdie ARCHES primárnym cieľom bolo celkové preží-

vanie. Pacienti pôvodne plánovaní na liečbu docetaxelom, celkom v počte 45 % pacientov zo štúdie, užívali enzalutamid a nesteroidné antiandrogény spolu s chemoterapiou. Celkové prežítie bolo signifikantne predĺžené s redukciami úmrtia o 33 % v skupine liečených enzalutamidom. Pridanie docetaxelu k enzalutamidu sa spájalo s predĺžením prežítia bez progresie ochorenia, ale nie s predĺžením celkového prežítia. Kombinovaná liečba bola spojená s vyšším výskytom vedľajších účinkov, neuropatie a únavnosti.

ADT plus 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. Do štúdie TITAN bolo zaradených 1 052 pacientov s mHSKP. Pacienti boli randomizovaní na užívanie apalutamidu 240 mg/deň a ADT alebo ADT a placebo. Predchádzajúca liečba lokalizovaného ochorenia alebo liečba docetaxelom bola povolená. Primárnym cieľom štúdie bolo prežítie do rádiografickej progresie a celkové prežítie. Pacienti boli tiež 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 analýza štúdie preukázala, že 68,2 % pacientov liečených apalutamidom a ADT prežilo 2 roky bez rádiologickej progresie a v skupine pacientov liečených placebo a ADT prežilo 47,5 % (HR: 0,48; 95 % CI 0,39 – 0,60; $p < 0,001$), čo predstavuje 52 % redukciu 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 prežítie po 2 rokoch bolo u pacientov liečených apalutamidom 82,4 % a v placebovej skupine

73,5 %. Riziko úmrtia bolo o 33 % nižšie u pacientov liečených apalutamidom. Vedľajšie účinky u pacientov liečených apalutamidom boli nasledovné: kožná vyrážka sa vyskytla u 27,1 % pacientov, z toho stupeň ≥ 3 u 6,3 % pacientov, ľahký alebo stredne závažný hypotyreoidizmus sa zaznamenal u 6,5 % pacientov a kŕče u 0,6 % pacientov. Kvalita života bola zachovaná. Výsledky podporujú vhodnosť liečby mHSKP apalutamidom v kombinácii s ADT u pacientov s vysoko aj nízkoobjemovým metastatickým ochorením, pacientov s predchádzajúcou liečbou docetaxelom alebo liečbou lokalizovaného karcinómu prostaty (10).

Lokálna liečba prostaty u pacientov s mHSKP

Lokálna liečba metastatického karcinómu prostaty rádioterapiou sa donedávna pokladala za liečbu, ktorá neovplyvní priebeh ochorenia. Posledné skúsenosti však poukázali na schopnosť radikálnej lokálnej liečby alebo aj liečby metastáz predĺžiť prežívanie (19, 20, 21). Zakladá sa na kľúčovej úlohe primárneho nádoru pri rozseve nádorových buniek v organizme, ako aj pri uľahčení metastatického procesu vytváraním premetastatických miest. Prostredníctvom sekrécie cytokínov by mohol primárny nádor získavať bunky pochádzajúce z kostnej drene pre vzdialené orgány a pripraviť tak mikroprostredie vnímavé pre budúce metastázy. Po vytvorení metastáz hypoteticky existuje zložitá komunikácia medzi primárnym nádorom a metastázami umožňujúca neskorší kontinuálny rast. To viedlo k hypotéze, že eradikácia primárneho nádoru má nielen lokálny, ale aj systémový efekt v prevencii vývinu nových metastáz a obmedzovaní už existujúcich (22). 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, ktorá predstavuje druhú možnosť radikálnej lokálnej liečby u pacientov s mHSKP, nie sú v súčasnosti k dispozícii. Radikálna prostatektómia podľa odporúčaní Európskej urologickej asociácie nie je v týchto prípadoch indikovaná.

Prvou bola multicentrická štúdia 3. fázy STAMPEDE. Zahŕňala 2 061 pacientov s novodiagnostikovaným mHSKP, bez predchádzajúcej radikálnej liečby, s potvrdenými metastázami scintigrafiou skeletu a CT alebo MR vyšetrením. Pacienti boli alokovani na štandardnú liečbu ADT alebo na štandardnú liečbu a rádioterapiu na prostatu v dávke 55 Gy v 20 frakciách počas 4 týždňov alebo 36 Gy v šiestich frakciách počas 6 týždňov. Pacienti boli stratifikovaní na vysokoobjemové alebo nízkoobjemové ochorenie podľa CHARTED kritérií. Primárnym cieľom štúdie bolo celkové prežívanie, sekundárnymi cieľmi boli prežívanie bez zlyhania liečby. Medián sledovania pacientov bol 37 mesiacov. Pri analýze výsledkov podľa rozsahu ochorenia sa preukázalo, že pacienti s nízkoobjemovým ochorením pri štandardnej liečbe dosiahli 3-ročné prežívanie v 73 % a pri kombinovanej liečbe ADT s rádioterapiou v 81 %, čo je štatisticky signifikantné. Signifikantné rozdiely v celkovom prežívaní medzi týmito dvoma liečebnými postupmi sa nezaznamenali u pacientov s vysokoobjemovým ochorením. Rádioterapia bola dobre tolerovaná, bez významnejších vedľajších účinkov. Rádioterapia v kombinácii s ADT preto predstavuje jednu z nových možností liečby pacientov s nízkoobjemovým mHSKP.

Druhou štúdiou bola klinická štúdia 3. fázy HORRAD zahŕňajúca 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 a na liečbu ADT. Iniciálna dávka rádioterapie bola 70 Gy v 35 frakciách po 2 Gy v priebehu 7 týždňov. Počas štúdie sa dávka optimalizovala na biologicky pokladanú za 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. 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. Avšak pri dodatočnej stratifikácii

pacientov v HORRAD štúdií na pacientov s nízkoobjemovým ochorením sa predĺženie celkového prežívania v tejto skupine pacientov liečených rádioterapiou plus ADT potvrdilo podobným spôsobom ako v štúdií STAMPEDE (23).

Tieto dve prvé klinické štúdie naznačili, že rádioterapia prostaty v kombinácii s ADT je užitočná pre pacientov s nízkoobjemovými metastázami a Európska urologická asociácia ju odporúča na liečbu mHSKP. Doterajšie dôkazy jej použitia sú však limitované a čaká sa na výsledky veľkých randomizovaných klinických štúdií.

V súvislosti s rádioterapiou prostaty u pacientov s nízkoobjemovým mHSKP sa začala mimoriadna pozornosť venovať aj otázke, či rádioterapia oligometastatických ložísk v rôznych častiach organizmu bude mať benefit na oddialenie iniciácie ADT a celkové prežívanie. Tejto problematike sa venujú predovšetkým dve klinické štúdie 2. fázy. Definitívne údaje o tom, či táto liečba podporuje predĺženie prežívania, doteraz nie sú k dispozícii (24, 25).

Výber liečby pre pacientov s mHSKP

Optimálny výber liečby z viacerých možností liečby mHSKP je pre terapeutický postup u individuálneho pacienta zásadný. Aj keď v súčasnosti je na Slovensku dostupná iba liečba kombináciou ADT a docetaxel, možno očakávať, že v budúcnosti bude dostupná aj kombinovaná liečba ADT s inhibítormi androgénovej signálnej dráhy (abiraterón, enzalutamid, apalutamid). Neexistujú komparatívne štúdie, neexistujú dôkazy, ktoré by poskytli jednoznačnú odpoveď na to, ktorý liek má mať prednosť, aj keď nepriamo porovnania naznačujú, že enzalutamid v kombinácii s ADT môže byť najefektívnejší v súvislosti s oddialením úmrtia z akejkoľvek príčiny (16). Všetky kombinované postupy signifikantne predlžujú celkové prežívanie pri porovnaní s ADT samotnou. Existuje však niekoľko kritérií, podľa ktorých sa dá flexibilne orientovať pri výbere liečby. Liečba mHSKP samotnou ADT by sa v súčasnosti mala používať iba v limitovaných prípadoch, má sa nahradiť účinnejšími liečebnými postupmi. Na zlepšenie

Tabuľka 1. Porovnanie preferovanej liečby podľa rozsahu ochorenia a polymorbidity pacienta

		Docetaxel	Abiraterón	Enzalutamid	Apalutamid	ADT monoterapia
Faktory choroby	vysokoobj./vysokorizik.	*	*	*	*	
	nízkoobj./nízkorizik.		*	*	*	
Faktory pacienta	kardiálna dysfunkcia	*		*	*	*
	neuropatia		*	*	*	
	nekontrolovaný diabetes	*		*	*	
	zle kontrolovaná hypertenzia	*				
	hraničný celkový stav		*	*	*	*
	kontraindikácia kortikosteroidov			*	*	
	chemoterapia nie je vhodná		*	*	*	*
	kŕče v anamnéze	*	*			
Iné faktory	trvanie liečby	*				*
	preferencie pacienta		*	*	*	

výberu liečby v jednotlivých prípadoch by prispela molekulárna charakteristika ochorenia. Strata tumor supresorových génov PTEN, RB1 a TP53 sa spája s agresívnymi formami ochorenia s preukázateľne lepším benefitom liečby docetaxelom. Naopak, pri intaktných tumor supresorových génoch je dobrý benefit liečby zo samotnej ADT (26). V klinickej praxi sa možno riadiť nasledovnými kritériami:

- Objem a riziko ochorenia.** Štúdie CHARTED a LATITUDE definovali ochorenie na vysoko alebo nízkoobjemové, resp. vysokorizikové alebo nízkorizikové (obidve definície sa pokladajú za takmer zhodné). Pri vysokoobjemovom alebo vysokorizikovom ochorení sa odporúča kombinácia ADT s docetaxelom alebo inhibítormi androgénovej signálnej dráhy (abiraterón, enzalutamid, apalutamid). Pri nízkoobjemovom a nízkorizikovom ochorení okrem kombinácie ADT s docetaxelom možno použiť všetky inhibítory androgénovej signálnej dráhy. Pretože nie sú priame komparatívne porovnávania medzi jednotlivými preparátmi, výber sa robí podľa komorbidít a preferencie pacienta.
- Výber podľa komorbidít pacienta a predpokladanej tolerability liečby.** Docetaxel by sa nemal používať u pacientov v zhoršenom celkovom stave, s neuropatiou mierneho stupňa a s predpokladom netolerovania liečby. Abiraterón by sa nemal používať u pacientov s kardiálnym zlyhávaním, s ischemickou chorobou srdca a poruchami rytmu, s ne-

kontrolovanou hypertenziou a poškodením pečene. Enzalutamid sa nemá používať u pacientov s kŕčmi a s predispozíciami na kŕče (napr. cerebrovaskulárne príhody v anamnéze, traumatické mozgové poškodenia) alebo súbežne s užívaním liekov, ktoré znižujú záchvatový prah (napr. antidepresíva, tramadol). Apalutamid nie je optimálny liek pre pacientov s osteoporózou a kolapsovými stavmi, pretože v klinickej štúdií sa zaznamenalo viac fraktúr po pádoch. Porovnanie preferovanej liečby podľa rozsahu ochorenia a polymorbidít pacienta je uvedené v tabuľke 1.

Záver

Na Slovensku zaznamenávame pri porovnaní s vyspelými krajinami stále vysoký počet iniciálne diagnostikovaných mHŠKP. Preto záujem o nové možnosti liečby signifikantne predlžujúce celkové prežívanie, ktoré sa objavili v posledných 5 rokoch, je aktuálny a zodpovedá tejto skutočnosti. Kontinuálna ADT zostáva základnou liečbou mHŠKP, pričom jej kombinácia s docetaxelom je indikovaná u pacientov s vysokoobjemovým ochorením. Kontinuálna ADT v kombinácii s blokátorom syntézy androgénov abiraterónom alebo antiandrogénmi 2. generácie enzalutamidom a apalutamidom sa odporúča na základe výsledkov klinických štúdií pre pacientov s vysokoobjemovým ochorením. Lokálna rádioterapia primárneho nádoru, ako aj rádioterapia cielená na vybrané metastázy sa ukazuje byť prínosná pri ochorení nízkeho rozsahu, avšak vyžaduje si

ďalšie prospektívne skúšanie. Ďalšie nové terapeutiká pre pacientov s mHŠKP sa v súčasnosti hodnotia v prebiehajúcich klinických štúdiách.

Literatúra

1. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2011. Bratislava: NCZI; 2018: 196 s.
2. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: II. The effects of castration on advanced carcinoma of prostate gland. *Arch Surg.* 1941;43:209-223.
3. 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;351:1502-12.
4. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:737-46.
5. 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, multi-arm, multistage, platform randomized controlled trial. *Lancet [online].* 2015. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01037-5>.
6. Fizazi K, Tran N, Fein Lm, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2017;377:352-60.
7. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med.* 2017;377:338-351.
8. 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.
9. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *New Engl J Med.* 2019; 381:121-31.
10. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019; Jul 4;381(1):13-24. doi: 10.1056/NEJMoa1903307.
11. 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 Mar;75(3):410-418. doi: 10.1016/j.eururo.2018.09.008.
12. Parker CC, James ND, Brawley CD et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic pros-

- tate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;392:2353-66. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32486-3.
13. Parker DC, Cookson MS. The changing landscape in the management of newly diagnosed castration sensitive metastatic prostate cancer. *Investig Clin Urol*. 2020;61 Suppl 1:S3-7.
14. Zhu ML, Horbinski CM, Garzotto M, et al. Tubulin-targeting chemotherapy impairs androgen receptor activity in prostate cancer. *Cancer Res*. 2010;70:7992-8002.
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;36:1080-7.
16. Sathianathan NJ, Philippou YA, Kuntz GM, et al. Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a Cochrane Review. *BJU Int* 2019;124:370-372.
17. 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 May;20(5):686-700. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30082-8.
18. Kwan EM, Thangasamy IA, Teh J, et al. Navigating systemic therapy for metastatic castration-naive prostate cancer. *World J Urol [online]*. 2020. Available from: <<https://doi.org/10.1007/s00345-019-03060-7>>.
19. Gratzke C, Engel J, Stief CG. Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: data from the Munich Cancer Registry. *Eur Urol*. 2014;66:602-603.
20. Fossati N, Trinh QD, Sammon J, et al. Identifying optimal candidates for local treatment of primary tumor among patients diagnosed with metastatic prostate cancer: a SEER-based study. *Eur Urol*. 2015;67:3-6.
21. Rusthoven CG, Jones BL, Flaig TW, et al. Improved survival with prostate radiation in addition to androgen deprivation therapy for men with newly diagnosed metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34:2835-42.
22. Sundahl N, Tree A, Parker C. The emerging role of local therapy in metastatic prostate cancer. *Current Oncology Reports*. 2020;22;2:3-6.
23. Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC, et al. Prostate radiotherapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A STOPCAP systemic review and meta-analysis. *Eur Urol [online]*. 2019. Available from: <<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.003>>.
24. Radwan N, Philliups R, Ross, et al. A phase II randomized trial observation versus stereotactic ablative radiation to oligometastatic prostate cancer (ORIOLE). *BMC Cancer*. 2017;17:453.
25. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, et al. Surveillance or metastatic-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: A prospective, randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol*. 2018;36:446-453.
26. Van der Weele DJ, Antonarakis ES, Carducci MA, et al. Metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Clinical decision making in a rapidly evolving landscape of life-prolonging therapy. *J Clin Oncol*. 2019;32:2961-2967.

Prof. MUDr. Ján Kliment, CSc.
Urologická klinika JLF UK a UNM
Kollárova 2, 036 01 Martin
jan.kliment1@uniba.sk