

# Otevírají se nové možnosti léčby nmCRPC

Dne 27. 5. 2021 proběhl online webinář věnovaný nemetastatickému kastročně refrakternímu karcinomu prostaty (nmCRPC). Svými přednáškami ho naplnili prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MHA (Onkologická a radioterapeutická klinika FN, Plzeň), doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA (Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha), doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D. (Onkologická klinika 1. LF UK a FTN, Praha), MUDr. Igor Richter, Ph.D. (Onkologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec), MUDr. Jana Katolíková, Ph.D. (Onkologicko-chirurgické oddělení FN u svaté Anny, Brno), a MUDr. Hana Študentová, Ph.D. (Onkologická klinika FN, Olomouc).

## Nemetastatický kastročně refrakterní karcinom prostaty – úvodní slovo

Webinář zahájil prof. Fínek úvodem o nmCRPC. Karcinomem prostaty v nejvyspělejších zemích onemocní 1 z 8 mužů a v Evropě okolo 100 000 mužů ročně umírá. Mnoho pacientů s prostatickým karcinomem trpí latentní formou a v průběhu života se vůbec nedozví, že měli maligní onemocnění. Nemalá část pacientů (3–25 %) se však k lékaři dostaví již s obtížemi a na základě vyšetření je jim diagnostikován hormonálně senzitivní karcinom prostaty. Lokálně zaléčený pacient na androgen deprivační léčbě (ADT) je často subjektivně zdravý a podle standardních stagingových vyšetření bez známek onemocnění. Přesto může dojít k vzestupu hladiny prostatického specifického antigenu (PSA), a pokud má pacient kastroční hladiny testosteronu, jedná se o nmCRPC. Ještě asi před 5 lety neexistovaly pro léčbu nmCRPC žádné standardní postupy. Doporučovalo se podávat antiandrogeny či jiná léčiva nebo pouze vyčkat, ačkoliv u většiny pacientů (> 80 %) dochází k progresi do stadia metastatického. Při léčbě nmCRPC je cílem léčby odsunutí vzniku metastáz, které je zároveň novým kritériem účinnosti – běžná kritéria, jako je celkové přežití (OS), nelze v tomto případě použít, neboť prognóza těchto pacientů je velmi dobrá a studie by trvaly příliš dlouho. Po vzniku metastáz se již jedná o velice agresivní onemocnění a zahajuje se následná léčba. Pacienti s nmCRPC a vysokým rizikem vzniku metastáz jsou charakterizováni zdvojnásobením časem PSA (PSAdt) < 10 měsíců, vysokým Gleasonovým skóre (> 8), kastroční hladinou testosteronu a absencí metastáz na zobrazovacích vyšetřeních. V současné době jsou k dispozici léky ze skupiny 2. generace inhibitorů androgenního receptoru (ARI), mezi které patří darolutamid, apalutamid a enzalutamid. Tyto léky byly hodnoceny v klinických studiích u pacientů s nmCRPC, kteří měli vysoké riziko vzniku

metastáz. Léčba darolutamidem vedla k prodloužení času do vzniku metastáz o více než dvojnásobek a po 3 letech sledování přežívalo 83 % pacientů na aktivní léčbě vs. 77 % pacientů v placebové skupině – prokázat prodloužení přežití je přitom u této diagnózy velice obtížné.

Následně se ujala slova doc. Prausová, která zhodnotila vývoj v oblasti úhrad a výsledků onkologické léčby v ČR. Jak uvedla, získat úhradu v oblasti cílené terapie bývalo v ČR v minulosti velice komplikované. V posledních letech se však situace výrazně zlepšila – doba do schválení úhrady v ČR je nyní srovnatelná s jinými evropskými zeměmi, výrazným úspěchem je mimo jiné také úhrada sekvenování nové generace (NGS). Díky těmto pokrokům se přežití pacientů s onkologickým onemocněním v ČR dostává na stejnou úroveň jako v jiných evropských zemích a můžeme bez nadsázky konstatovat, že česká onkologie je v současnosti opravdu velmi úspěšná.

## Jak dnes diagnostikujeme nemetastatický kastročně refrakterní karcinom prostaty

Doc. Büchler se ve své přednášce věnoval diagnostice nmCRPC. Nemetastatický kastročně refrakterní karcinom prostaty je definován kastročními hladinami testosteronu (pod 1,7 nmol/l) a třemi po sobě následujícími vzestupy PSA v odstupech minimálně jednoho týdne s výsledným zvýšením PSA 2x o 50 % nad nadír, přičemž poslední hodnota PSA by měla být > 2 µg/l (podle nejnovější americké klasifikace PCWG3 > 1 µg/l). Další kritéria pro indikaci léčby nmCRPC zahrnují dobrý výkonnostní stav (ECOG 0–1), PSAdt (viz dále), absenci metastáz na CT hrudníku, břicha a malé pánve a na scintigrafii skeletu. Podmínkou léčby je pokračující ADT (agonisté/antagonisté LHRH nebo orchiektomie). U nmCRPC dochází k relativně rychlé progresi do metastatického stadia i ke zkrácení celkového přežití.

Účinnost ARI apalutamidu, darolutamidu a enzalutamidu prokázaly velké randomizované studie SPARTAN,<sup>1,2</sup> ARAMIS<sup>3,4</sup> a PROSPER.<sup>5,6</sup> Zařazovací kritéria těchto studií byla podobná, což určitým způsobem umožňuje nepřímé srovnání. Jedním z klíčových kritérií byl PSAdt < 10 měsíců, který by měl být počítán podle lineárního regresního modelu. Optimálním nástrojem pro výpočet jsou online kalkulatory (podmínkou je, aby hodnota PSA byla ≥ 0,2 ng/dl, neboť pod touto hodnotou výpočet nefunguje spolehlivě; do výpočtu by měla být zahrnuta poslední hodnota PSA na ADT a interval mezi první a poslední použitou hodnotou PSA by neměl být delší než 1 rok a kratší než 8 týdnů).

Další důležitou diagnostickou metodou jsou zobrazovací vyšetření, která lze rozdělit na konvenční stagingová vyšetření (CT hrudníku, břicha a malé pánve; MR; scintigrafie skeletu) a na pokročilé metody (NaF PET/CT; cholinové PET/CT; fluciclovinové PET/CT; PET/CT s PSMA ligandem). Nález na pokročilých metodách by však neměl změnit zařazení pacientů do skupiny nmCRPC (téměř všichni pacienti splňující podmínky nmCRPC s rizikovým faktorem mají nějakou metastázu, to ovšem neznamená, že nepatří do skupiny nmCRPC – zde se jedná o pacienty, kteří mají kastrocačně rezistentní karcinom prostaty a nemají metastázy na konvenčním stagingu). Jedním z důvodů, proč se tyto pokročilé metody používají, je detekce oligometastatického onemocnění a jeho případná léčba pomocí stereotaktické radioterapie. Výsledky stereotaktické radioterapie u pacientů s kastrocačně rezistentním onemocněním jsou však mnohem horší než u pacientů s hormonálně senzitivním onemocněním, a je otázka, zda by tato metoda, ke které nemáme k dispozici data z randomizovaných klinických studií, měla být upřednostněna před léčbou cílenou na androgenní receptory (ARTA) – dle názoru doc. Büchlera v tuto chvíli nikoliv.

Další indikovaná vyšetření souvisí s nežádoucími účinky (NÚ), které byly zaznamenány v klinických studiích SPARTAN, ARAMIS a PROSPER. Úspěch léčby poměrně výrazným způsobem ovlivňují kardiovaskulární komorbidity, před zahájením terapie ARTA by proto měla být provedena příslušná vyšetření (krevní tlak, lipidový profil a metabolický panel, popřípadě i echokardiografie). Nejvyšší riziko kardiovaskulárních příhod je během prvních 6 měsíců od zahájení ADT či ARTA, vyšetření se proto zpočátku doporučují každé 3 měsíce. Dalšími riziky potenciálně spojenými s léčbou ARTA jsou pády, zlomeniny a kognitivní poruchy („geriatric giants“). Před léčbou ARTA by proto pacienti podle mnoha doporučení (včetně doporučení Evropské urologické asociace) měli být vyšetřeni pomocí geriatrického screeningu, kdy se doporučují jen velmi orientační a jednoduché dva testy: test G8 a neurokognitivní screening – v současnosti preferovaným vyšetřením je díky své jednoduchosti a dobré výpovědní hodnotě tzv. mini-COG. Tímto způsobem lze identifikovat pacienta, který bude nejen splňovat úhradové podmínky pro indikaci ARTA, ale pro kterého může mít tato léčba opravdu přínos, a to bez vysokého rizika neurokognitivních NÚ.

## Darolutamid (Nubeqa) – nový inhibitor AR v léčbě nmCRPC

Dr. Richter dále navázal přednáškou o darolutamidu, novém ARi indikovaném k léčbě nmCRPC. Pro pacienty s nmCRPC, u kterých dochází po lokální terapii a ADT k vzestupu hodnot PSA a u nichž nejsou při využití konvenčních diagnostických metod (CT hrudníku, břicha a pánve; scintigrafie skeletu) nalezeny metastázy, nebyla dosud k dispozici v podstatě žádná účinná léčba a většina pacientů časem progredovala do stadia metastatického onemocnění. V případě nmCRPC se jedná o asymptomatické onemocnění, vznik metastáz je ovšem spojen s výrazným zhoršením kvality života. Je proto potřeba indikovat léčbu, která povede k prodloužení doby do vzniku metastáz, k oddálení zahájení cytotoxické léčby a k prodloužení celkového přežití, přičemž je také třeba se zaměřit na snášenlivost dlouhodobé léčby. Jak dr. Richter zopakoval, proběhly tři klinické studie III. fáze (SPARTAN<sup>1,2</sup> – apalutamid, ARAMIS<sup>3,4</sup> – darolutamid a PROSPER<sup>5,6</sup> – enzalutamid), které hodnotily nové ARi 2. generace ve srovnání s placebem. Vstupní kritéria těchto studií se lehce lišila, např. do studie ARAMIS (na rozdíl od studie PROSPER) mohli být zařazeni i pacienti, kteří měli zvětšené lymfatické uzliny v oblasti pánve. Primárním sledovaným ukazatelem byl medián přežití bez metastáz (MFS), který při aktivní léčbě dosahoval 40 měsíců (tabulka 1). V dalších analýzách bylo hodnoceno celkové přežití (OS), jehož medián nebyl ve studii ARAMIS dosažen, ve studii SPARTAN činil při aktivní léčbě 73,9 měsíce a ve studii PROSPER 67,0 měsíců.

Darolutamid se od apalutamidu a enzalutamidu liší tím, že obsahuje polární skupinu s vysokým potenciálem tvorby vodíkových můstků a také s vysokou vazebnou afinitou k androgennímu receptoru. Zároveň díky tomu vykazuje nízkou penetraci přes hematoencefalickou bariéru, což se může odrazit v nižším riziku NÚ v centrálním nervovém systému (CNS). Darolutamid byl v nepřímém srovnání lépe snášen než apalutamid a enzalutamid a frekvence výskytu 10 % dosahoval v podstatě jenom jeden nežádoucí účinek (únava). Výskyt dalších NÚ (hypertenze, pády, fraktury, vyrážky, a hlavně kognitivní funkce – což souvisí právě s tím, že darolutamid neproniká do CNS) se v zásadě nelišil od placeba a byl nižší než při terapii apalutamidem či enza-

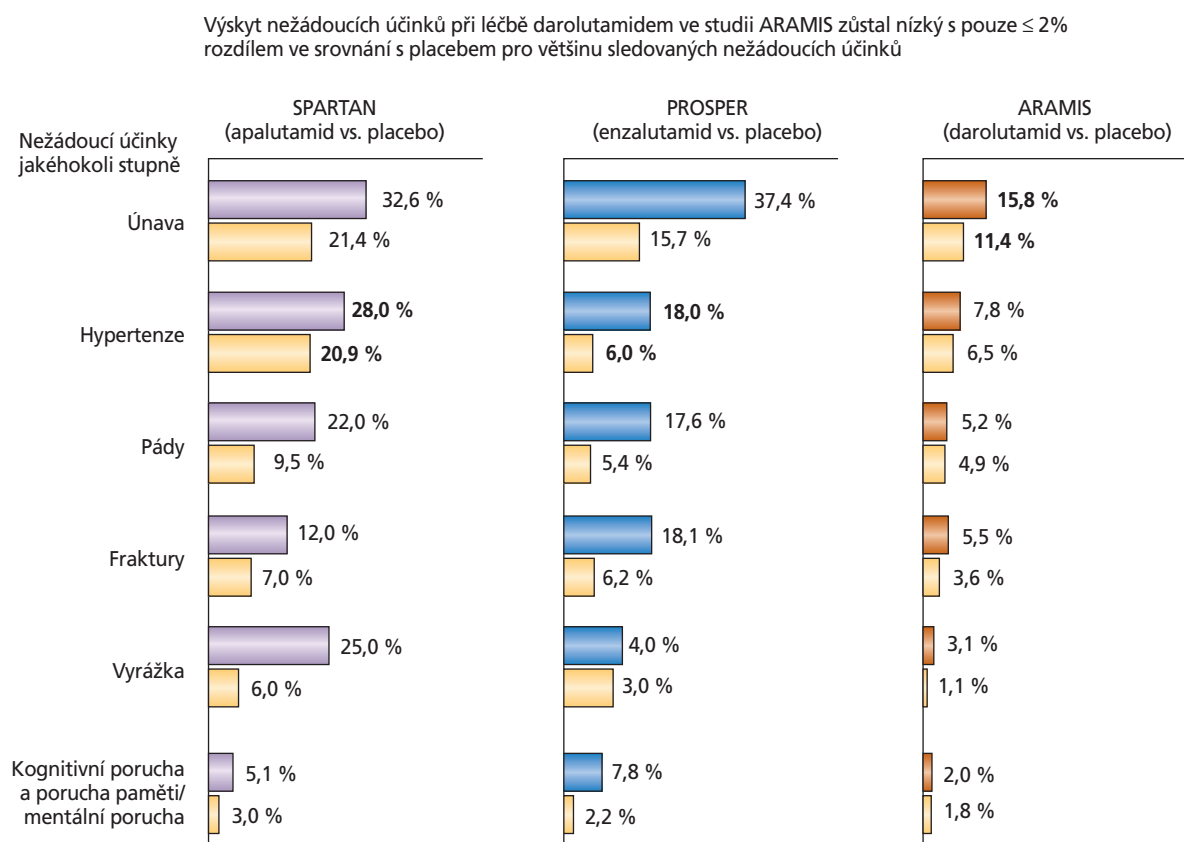
tabulka 1 Přežití bez metastáz (MFS) v klinických studiích III. fáze s ARi 2. generace – primární analýza (Podle 1,3,5)

	ARAMIS (darolutamid)	SPARTAN (apalutamid)	PROSPER (enzalutamid)
Populace	M0 N0–1 CRPC PSAdt ≤ 10 měs. PSA ≥ 2 ng/ml	M0 N0–1 CRPC PSAdt ≤ 10 měs.	M0 N0 CRPC PSAdt ≤ 10 měs. PSA ≥ 2 ng/ml
Počet pacientů	1 509	1 207	1 401
Délka sledování	17,9 měs.	20,3 měs.	18,5 měs.
MFS – primární sledovaný parametr	40,4 vs. 18,4 měs. (HR: 0,41)	40,5 vs. 16,2 měs. (HR: 0,28)	36,6 vs. 14,7 měs. (HR: 0,29)

Vysvětlivky

CRPC – kastrocačně refrakterní karcinom prostaty; PSAdt – zdvojnásobení času PSA

obrázek 1 Snášenlivost léčby ARI v klinických studiích III. fáze (Podle 1,6–10)



Únava byla jediným nežádoucím účinkem s > 10% incidencí v rameni s darolutamidem (15,8 % oproti 11,4 % v rameni s placebem).

K dispozici není žádné přímé srovnání a studie nelze přímo porovnávat.

lutamidem (obrázek 1). Ukončení léčby v důsledku NÚ bylo podobně časté pro darolutamid jako pro placebo a bylo zaznamenáno u necelých 9 % pacientů. Naproti tomu ve studiích SPARTAN a PROSPER (zejména v konečných analýzách) byla frekvence předčasného ukončení léčby v důsledku NÚ ve srovnání s placebem dvojnásobná (SPARTAN: 15,2 % vs. 8,4 %; PROSPER: 16,9 % vs. 8,8 %).

Dr. Richter závěrem shrnul, že ARI 2. generace představují novou léčebnou možnost pro pacienty s nmCRPC. Všechny tři zmíněné studie jasně prokázaly jejich klinický přínos z hlediska MFS i OS – oddálení rozvoje metastáz je přitom výrazně spojeno s kvalitou života. Přímé srovnání účinnosti všech tří léčiv zatím neexistuje a dle výsledků studií je jejich účinnost podobná. Rozdíly jsou však ve struktuře účinných látek, což může vést k odlišnému spektru a výskytu toxicity – darolutamid vykazuje nízkou penetraci přes hematoencefalickou bariéru a má méně lékových interakcí (není induktorem cytochromu P450). Protože se jedná o léčbu dlouhodobou, která může trvat i 3 roky, je snášenlivost léčby zásadním faktorem pro výběr terapie, a to zvláště u pacientů, kteří jsou asymptomatictí. Apalutamid i darolutamid mají v ČR stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění.

## Cesta pacienta od diagnózy k léčbě – dialog z praxe

V rámci poslední přednášky diskutovaly dr. Katolická a dr. Študentová nad kazuistikou pacienta s nmCRPC. Pacient léčený na pracovišti dr. Katolické měl v době stanovení primární diagnózy (v roce 2012) 63 let, byl velmi fyzicky aktivní, s dobrým rodinným zázemím, zajímal se o zdravý životní styl. Při pravidelné urologické prohlídce mu byla v roce 2012 zjištěna hladina PSA 5 ng/ml a byla provedena biopsie, která odhalila acinární adenokarcinom prostaty s Gleasonovým skóre 9. Dále bylo provedeno CT vyšetření a scintigrafie skeletu, načež byl pacientovi diagnostikován vysoce rizikový lokálně pokročilý karcinom prostaty (cT3 N0 M0). Pacientovi bylo urologem nabídnuto několik možností léčby; nemocný se rozhodl pro kombinaci hormonální léčby a radioterapie a v prosinci 2012 byla zahájena ADT. Během května a začátkem června pacient absolvoval radioterapii v kombinaci s ADT a v listopadu 2013 byla hodnota PSA po této léčbě nedetekovatelná.

*V takovémto případě může být pacient dispenzarizován na třech pracovištích – na radiční onkologii, na klinické onkologii, nebo zůstává v péči urologa. Pacient může být*

také sledován na všech těchto pracovištích, kdy radiční onkolog sleduje komplikace po radiční léčbě, klinický onkolog řeší komplikace ADT a urolog se zabývá problémy souvisejícími s lokalizací nádoru v oblasti prostaty.

Pacient byl následně léčen ADT po dobu 3 let a v remisi zůstal po dobu 5 let; jeho stav byl kontrolován každé 3 měsíce. Od října 2018 však začaly hladiny PSA postupně stoupat a v červenci 2019 činila hodnota PSA 4,8 ng/ml; konvenčními zobrazovacími metodami (CT vyšetření a scintigrafie skeletu) nebyly prokázány vzdálené metastázy.

**Jsou v tuto chvíli provedené konvenční metody dostačující?**

Dle názoru dr. Študentové jsou tyto metody v této situaci jednoznačně dostačující, jelikož je vždy potřeba při výběru vyšetření uvažovat, zda by zvolení sofistikovanější (ale většinou také finančně náročnější) metody mohlo mít za následek změnu v léčebném postupu, či nikoliv. Konkrétně v případě diskutovaného pacienta by ke změně léčebného postupu nedošlo, dr. Študentová by proto také indikovala pouze konvenční vyšetřovací metody.

Na základě vzestupu hladin PSA byla u pacienta diagnostikována biochemická rekurence onemocnění a pacient byl od července 2019 zaléčen ADT.

**Měl by pacient za této situace zůstat v péči klinického onkologa (léčba ADT je spojena mj. s rizikem metabolického syndromu a je potřeba interního pohledu), nebo dostačuje pouze péče urologa?**

Na pracovišti dr. Študentové by konkrétně tento pacient, který je po radioterapii, zůstal v péči klinického onkologa. Nicméně pacienti, kteří mají určitou vazbu na urologické pracoviště, mohou být dispenzarizováni na urologii.

V lednu 2021 byla u pacienta při kastročních hladinách testosteronu zaznamenána elevace PSA (4,0 ng/ml; nadir 2,8 ng/ml); v květnu byla hodnota PSA 8,2 ng/ml a PSAdt činil 4,8 měsíce. U pacienta byla provedena scintigrafie skeletu (s negativním výsledkem) a CT vyšetření, které prokázalo pouze postižení spádových lymfatických uzlin.

**Jsou provedené konvenční vyšetřovací metody dostatečné?**

Dle názoru dr. Študentové jsou i v této situaci konvenční metody jednoznačně dostatečné. Před registrací léků v indikaci nmCRPC byla někdy snaha odesílat pacienty na cholinové či fluciclovinové PET/CT za účelem časně detekce metastáz, které nebyly patrné při konvenčních zobrazovacích vyšetřeních. Nicméně ve všech registračních studiích v indikaci nmCRPC se prováděly konvenční zobrazovací metody, a vyšetření pomocí CT a scintigrafie je tedy

zcela dostačující. Dr. Katolická dodala, že i skupina odborníků zabývajících se karcinomem prostaty RADAR III doporučuje provádění těchto inovativních zobrazovacích metod v případě, kdy by se navyšovala léčba pacienta, a vzhledem k tomu, že v současnosti jsou u pacientů s nmCRPC s krátkým PSAdt k dispozici ARi, není nutné zbytečně provádět další vyšetření.

**Jedná se o nemocného s nmCRPC vysokého rizika?**  
Dr. Študentová souhlasila – pacient splňuje kritéria nmCRPC a PSAdt je krátký.

Pacient tak v květnu 2021 (ve věku 72 let) přešel do stadia vysoce rizikového nmCRPC. V té době byl léčen pro hypertenzi a diabetes mellitus 2. typu (na dietě); měl mírně vyšší hodnotu cholesterolu, ale jinak byl ve velmi dobrém klinickém stavu, byl fyzicky aktivní.

**Jaký je nejdůležitější cíl léčby u takového pacienta?**

Dle názoru dr. Študentové je cílem léčby jistě oddálení vzniku metastáz, který je jednoznačně spojen se zhoršením kvality života. Co se týká výběru léčby, právě s ohledem na oddálení vzniku metastáz by dr. Študentová volila dříve apalutamid (k ADT), v současné době by však bylo možné použít i darolutamid (hrazen od 1. 6. 2021).

**Které faktory budou rozhodovat o výběru mezi apalutamidem a darolutamidem?**

Dle názoru dr. Študentové je těchto faktorů více (např. kardiovaskulární toxicita, lékové interakce) a je potřeba postupovat striktně individuálně. V některých případech (pacienti s polypragmazií či specifickými komorbiditami) je výhodné konzultovat klinického farmakologa.

**Je i u tohoto stadia onemocnění důležitá spolupráce urologa s komplexním onkologickým centrem a regionálního onkologického centra s komplexním onkologickým centrem?**

Dle názoru dr. Študentové je multidisciplinární spolupráce skutečně zásadní, neboť velká část pacientů je v péči urologů nebo regionálních onkologických center; v některých případech se pacienti vůbec nedostanou do specializovaného centra a dostávají léky, které jsou dnes již velmi obsoletní.

Dr. Katolická uzavřela, že léčba, která je dnes k dispozici u nmCRPC, přináší pacientům kromě vysoké účinnosti i další výhody, jako je tabletová forma a zkrácení času stráveného ve zdravotnickém zařízení, nežádoucí účinky této terapie jsou zvládnutelné. Darolutamid je tak vítaným rozšířením možností léčby nmCRPC.

■ Zpracovala Mgr. Markéta Vegrichová

## Literatura

- 1 Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1408–18.
- 2 Small EJ, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 2019;30:1813–20.
- 3 Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;380:1235–46.

- 4 Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide. *N Engl J Med* 2020;383:1040–9.
- 5 Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2465–74.
- 6 Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382:2197–206.
- 7 Erleada (apalutamide) [United States prescribing information]. Janssen Biotech, Inc., 2019.

- 8 Small EJ, Saad F, Chowdhury S, et al. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl 15):abstract 5516.
- 9 Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide. *N Engl J Med* 2020;383:1040–9.
- 10 Fizazi K, Shore ND, Tammela T, et al. Overall survival (OS) results of phase III ARAMIS study of darolutamide (DARO) added to androgen deprivation therapy (ADT) for nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl 15):abstract 5514.