

Enzalutamid a abirateron v léčbě pacientů s metastatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty po podání chemoterapie

Enzalutamide and abiraterone in the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated previously with chemotherapy

Al-Samsam S.¹, Bartoš J.¹, Šámal V.², Dvořák J.³, Kolářová H.⁴, Richter I.^{1,3,5}

¹ Onkologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

² Urologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

³ Onkologická klinika 1. LF UK a FTN Praha

⁴ MATSTAT Praha

⁵ Fakulta zdravotnických studií, Technická univerzita Liberec

Souhrn

Východiska: Zhodnocení léčebných výsledků a toxicity u pacientů s metastaticky kastračně rezistentním karcinomem prostaty (metastatic castration-resistant prostate carcinoma – mCRPC) léčených enzalutamidem nebo abirateronem po předchozí terapii docetaxelem. **Pacienti a metody:** Retrospektivní analýza 66 pacientů s mCRPC léčených enzalutamidem (55 pacientů) a abirateronem (11 pacientů) po předchozí terapii docetaxelem. Medián sledování pacientů byl 31,2 měsíce. Enzalutamid byl u pacientů aplikován v jedné denní perorální dávce 160 mg (4 tbl à 40 mg). Abirateron byl u pacientů aplikován v jedné denní perorální dávce 1 000 mg (2 tbl à 500 mg). Přežití bez známek progresu (progression-free survival – PFS) a celkové přežití (overall survival – OS) bylo vypočteno pomocí Kaplanovy-Meierovy analýzy. Vliv vybraných faktorů na OS byl zhodnocen pomocí regresní analýzy. **Výsledky:** Progrese byla zjištěna u 55 pacientů (83 %), medián PFS u nemocných léčených po podání chemoterapie činil 12,1 měsíce (95% CI 7,7–16,4). Celkem zemřelo 43 pacientů (65 %), medián OS u nemocných léčených po podání chemoterapie činil 21,9 měsíce (95% CI 12,2–31,7). V regresní analýze jsme prokázali statisticky prognosticky příznivý významný vliv na OS u pacientů s poklesem prostatického specifického antigenu (PSA) ≥ 50 %, u pacientů s časným poklesem PSA ≥ 50 % v průběhu 3 měsíců od zahájení léčby preparáty cílenými na androgenní receptory (androgen-receptor targeted agents (ARTA), u pacientů bez viscerálního metastatického postižení, u pacientů předléčených jedním režimem chemoterapie a u nemocných bez vzniku anemie v průběhu léčby ARTA. Neprokládali jsme vliv hodnot Gleasonova skóre, věku ani délky předchozí androgen-deprivační terapie na OS. Toxicita stupně 3–4 byla popsána u 45,5 % léčených enzalutamidem a u 36,3 % pacientů léčených abirateronem. **Závěr:** Naše analýza prokázala účinnost léčby enzalutamidem a abirateronem u pacientů s mCRPC po předchozí terapii docetaxelem.

Klíčová slova

kastračně rezistentní karcinom prostaty – metastázy – androgenní receptor – cílená terapie – abirateron – enzalutamid – chemoterapie

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Igor Richter, Ph.D.

Onkologické oddělení
Krajská nemocnice Liberec, a.s.
Husova 10
460 01 Liberec
e-mail: igor.richter@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 15. 1. 2023

Přijato/Accepted: 5. 3. 2023

doi: 10.48095/ccko2023300

Summary

Background: The evaluation of treatment outcomes and toxicity in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated by enzalutamide or abiraterone after previous docetaxel. **Patients and methods:** We analyzed 66 patients with mCRPC treated by enzalutamide (55 patients) or abiraterone (11 patients) after previous therapy with docetaxel. The median follow-up was 31.2 months. Enzalutamide and abiraterone were administered in daily doses of 160 mg and 1,000 mg per day, respectively. The progression free survival (PFS) and overall survival (OS) were estimated by Kaplan-Meier analysis. The prognostic influence of the factors on OS was evaluated by regression analysis. **Results:** The progression was observed in 55 (83%) patients, and mPFS was 12.1 (95% CI 7.7–16.4) months. In total, 43 patients died, and the median OS was 21.9 (95% CI 12.2–31.7) months. In the regression analysis, we observed statistical favorable influence of the following factors on OS: PSA decrease $\geq 50\%$, in patients with early decrease of prostatic specific antigen (PSA) $\geq 50\%$ in 3 months after initiation of enzalutamide or abiraterone treatment, in patients with visceral metastatic sites, in patients treated with only one regimen of previous chemotherapy and in those without anemia. We observed the toxicity grades 3–4 in 45.5% and 36.3% patients treated with enzalutamide and abiraterone, respectively. **Conclusion:** Our analysis demonstrated efficacy and good tolerance in patients with mCRPC treated with enzalutamide and abiraterone after previous docetaxel therapy.

Key words

castration-resistant prostate cancer – metastases – androgen receptor – targeted therapy – abiraterone – enzalutamide – chemotherapy

Úvod

Karcinom prostaty patří mezi nejčastější onkologická onemocnění u mužů. V roce 2020 byla incidence a mortalita tohoto onemocnění přepočtena na světový standard 61,66 a 11,47. V absolutním počtu byl v roce 2020 karcinom prostaty zjištěn u 6 836 mužů a 1 524 mužů na toto onemocnění zemřelo [1]. Metastatický karcinom prostaty je prakticky vždy zpočátku hormonálně senzitivní onemocnění. Postupem času dochází k poklesu účinku na primární hormonální léčbu, i přes kastroční hodnoty testosteronu. Onemocnění definujeme jako kastročně rezistentní karcinom prostaty (castration-resistant prostate cancer – CRPC) [2]. V roce 2004 byly publikovány výsledky dvou klinických studií TAX 327 a SWOG 9916, které prokázaly významné prodloužení celkového přežití (overall survival – OS) u pacientů léčených docetaxelem [3,4]. K dalším změnám v léčebných standardech došlo až po roce 2010, kdy byl do léčebné praxe zařazen kabazitaxel a později i radium-223 [5–8]. Další publikované práce potvrdily, že i přes kastroční hodnoty testosteronu má aktivace androgenního receptoru (AR) významný vliv na progresi onemocnění [9–11]. Došlo tak k dalšímu rozšíření léčebných možností s cílem ovlivnit právě dráhu zprostředkovanou aktivací AR. Mluvíme o léčbě preparáty cílenými proti androgennímu receptoru (androgen receptor targeted agents – ARTA). Největší uplatnění v klinické praxi zatím prokázaly enzalutamid a abirateron. Enzalutamid patří

do skupiny nesteroidních antiandrogenů. Na rozdíl od předchozích antiandrogenů (např. bikalutamidu) působí enzalutamid na AR celkem na třech úrovních (navázáním na androgen vázající doménu AR inhibuje přímou vazbu androgenů, inhibuje translokaci komplexu AR do jádra a inhibuje expresi genů stimulovaných androgeny) [12]. Abirateron je aktivní metabolit, který vzniká z abirateronu acetaátu konverzí v játrech. Abirateron patří mezi skupinu selektivních inhibitorů enzymu 17α -hydroxylázy/C17,20-lyázy (CYP17). Tento enzym je nutný k syntéze testosteronu v tkáni varlat, nadledvin, ale i v nádorové tkáni prostaty. V důsledku inhibice CYP17 dochází k redukcí tvorby kortikoidů. Na podkladě zpětné vazby dochází k nadprodukci adrenokortikotropního hormonu (adrenocorticotropic hormone – ACTH) s následným zvýšením koncentrace mineralokortikoidů. Důsledkem je hypokalemie, arteriální hypertenze, retence tekutin a otoky. Nutnou součástí léčby abirateronem je proto současné podání prednisonu s cílem potlačit právě nadprodukci ACTH [12]. Na základě registračních klinických studií došlo k prodloužení OS u pacientů léčených enzalutamidem a abirateronem po předchozí terapii docetaxelem [13,14]. Díky dosaženým výsledkům se oba preparáty také začaly používat v klinické praxi v ČR. Cílem článku je analýza léčebných výsledků a tolerance enzalutamidu a abirateronu u pacientů s metastatickým CRPC (mCRPC), kteří byli předléčeni docetaxelem.

Pacienti a metody

Prezentovaná práce je retrospektivní analýzou 66 pacientů s mCRPC léčených enzalutamidem (55 pacientů) a abirateronem (11 pacientů) po předchozí terapii docetaxelem. Medián sledování pacientů byl 31,2 měsíce. Do hodnocení nebyli zařazeni pacienti, kteří byli příp. léčeni ARTA ještě před podáním chemoterapie. Enzalutamid byl u pacientů aplikován v jedné denní perorální dávce 160 mg (4 tbl à 40 mg). Léčbu prednisonem jsme u pacientů léčených enzalutamidem neindikovali. Abirateron byl u pacientů aplikován v jedné denní perorální dávce 1 000 mg (2 tbl à 500 mg). Abirateron byl podáván u pacientů nalačno. Společně s abirateronem byl podáván perorálně prednison v dávce 5 mg ráno i večer (celková denní dávka 10 mg). Pacienti byli léčeni v ambulantním režimu v pravidelných cyklech à 28 dnů. Součástí klinické kontroly bylo zhodnocení klinického stavu, tolerance léčby a nemocní byli indikováni k pravidelným odběrům (krevní obraz, biochemický soubor, stanovení prostatického specifického antigenu (PSA) a testosteronu). U nemocných, kteří nepodstoupili orchiektomii, jsme v pravidelných intervalech pokračovali ve farmakologické androgen-deprivační terapii (ADT). U nemocných s kostním metastatickým procesem jsme indikovali podání denosumabu nebo bisfosfonátů. Terapie enzalutamidem nebo abirateronem byla podávána do progresse onemocnění nebo projevu závažné toxicity.

Tab. 1. Soubor pacientů.

Charakteristika	Všichni pacienti (66 pacientů) n (%)	Léčba abirateronem (11 pacientů) n (%)	Léčba enzalutamidem (55 pacientů) n (%)
věk – medián (rozmezí), roky	69,5 (53–83)	67 (62–81)	71 (53–83)
– věk ≥ 75 let	14 (21,2)	2 (18,1)	12 (21,8)
rozsah onemocnění při diagnóze			
– metastatické	25 (37,9)	4 (36,4)	21 (38,2)
– lokalizované	41 (62,1)	7 (63,6)	34 (61,2)
Gleasonovo skóre			
– GS 6–7	36 (54,5)	5 (45,5)	31 (56,4)
– GS 8–10	30 (45,5)	6 (54,5)	24 (43,6)
primární lokální léčba			
– radikální prostatektomie	13 (19,7)	1 (9,1)	12 (21,8)
– radikální radioterapie	37 (56,1)	7 (63,6)	30 (54,5)
lokalizace metastáz			
– skelet	59 (89,4)	10 (90,9)	49 (89,1)
– lymfatické uzliny	17 (25,8)	3 (27,3)	14 (25,5)
– viscerální metastázy	5 (7,6)	1 (9,1)	4 (7,3)
délka primární ADT			
– medián (rozmezí), měsíce	18,0 (4–92)	18,0 (6–36)	17,5 (4–92)
celkový PS podle ECOG			
– PS 0	16 (24,2)	5 (45,5)	11 (20,0)
– PS 1	47 (71,2)	6 (54,5)	41 (74,5)
– PS 2	3 (4,6)	0	3 (5,5)
PSA – medián (rozmezí), ng/ml			
– před zahájením ARTA léčby	87,3 (2,2–5 000)	207,2 (28,6–1 067)	64,6 (2,2–5 000)
chemoterapie			
docetaxel			
– počet pacientů	66 (100,0)	11 (100,0)	55 (100,0)
– medián (rozmezí), počet cyklů	8 (1–10)	10 (4–10)	8 (1–10)
kabazitaxel			
– počet pacientů	13 (19,7)	0	13 (23,6)
– medián (rozmezí), počet cyklů	10 (2–10)	0	10 (2–10)
hemoglobin, g/l			
– vstupní hodnota před ARTA	130,5 (91–161)	137 (106–152)	129 (91–161)

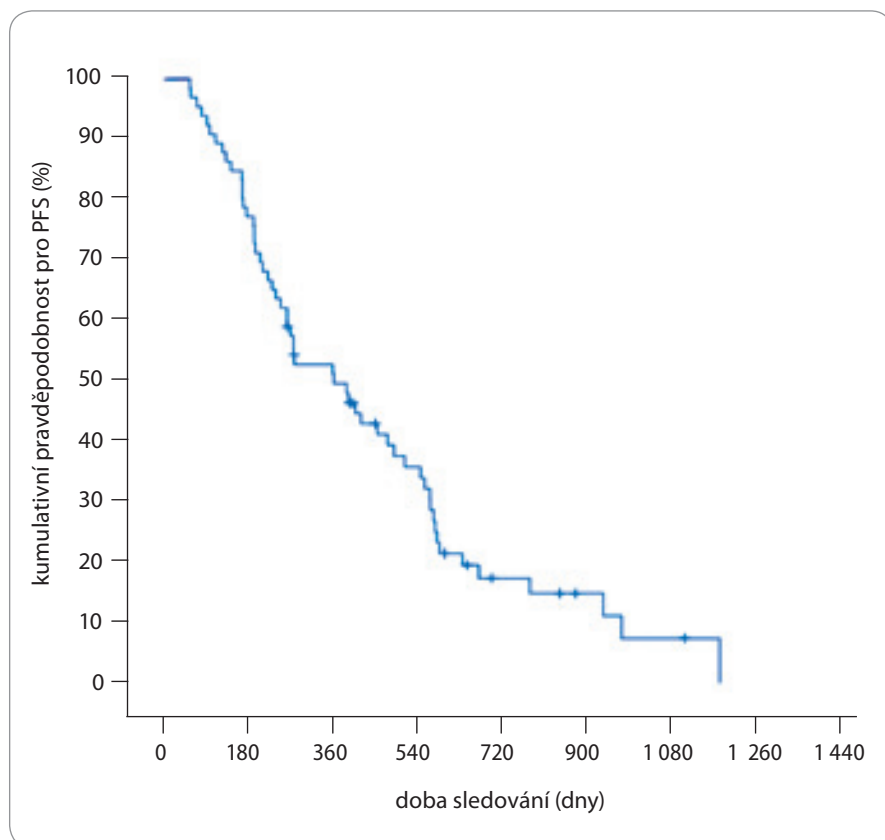
ADT – androgen-deprivační terapie, ARTA – léky cílené na androgenní receptory, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, PS – performance status, PSA – prostatický specifický antigen

Statistická analýza

Progrese byla definována jako elevace PSA v kombinaci se zhoršením klinického stavu pacienta nebo progrese podle zobrazovacích metod – CT vyšetření podle Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1 (RECIST 1.1) a scintigrafie skeletu s využitím technecia-99m podle kritérií Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2). Přežití bez známek progrese (progression-free survival – PFS) bylo definováno jako doba od data zahájení léčby ARTA

do data progrese onemocnění či data ukončení léčby z důvodu toxicity nebo z jiných důvodů. V případě, že ukončení léčby nenastalo ke dnu hodnocení pacientů, bylo PFS definováno do doby poslední kontroly pacienta (cenzorovaná data). Celkové přežití (overall survival – OS) bylo definováno jako doba od data zahájení léčby ARTA do data úmrtí z jakékoliv příčiny. V případě, že úmrtí nenastalo ke dnu hodnocení pacientů, bylo OS definováno do doby poslední kontroly pacienta (cenzorovaná data). Vý-

sledky odhadu přežití byly vypočteny podle Kaplanovy-Meierovy analýzy. Pomocí Coxovy regresní analýzy jsme hodnotili vliv vybraných faktorů na celkové přežití. Byl definován poměr rizik (hazard ratio – HR) jako statistická hodnota porovnávající riziko výskytu události ve dvou skupinách. Hodnoty < 1 představují redukcí rizika (prognosticky příznivý vliv), hodnoty > 1 představují prognosticky nepříznivý faktor. Všechny testy byly hodnoceny standardně na hladině významnosti alfa 0,05. K vý-



Graf 1. Přežití bez progresy (PFS) u nemocných léčených po podání chemoterapie.

počtu byl použit statistický software SPSS.

Výsledky

Průměrný věk pacientů představoval 69,5 (53–83) let. Ve věku ≥ 75 let bylo 14 (21,2 %) pacientů. Histologicky se ve všech případech jednalo o acinární adenokarcinom. Histologicky byl karcinom s Gleasonovým skóre (GS) 6–7 popsán u 36 (54,5 %) pacientů, GS 8–10 byl popsán u 30 pacientů (45,5 %). Primárně metastatické onemocnění bylo diagnostikováno u 25 (37,9 %) pacientů. U 41 (62,1 %) pacientů bylo onemocnění diagnostikováno v lokalizovaném klinickém stadiu. Nejčastějším místem metastatického postižení byly kostní metastázy popsané celkem u 59 (89,4 %) pacientů. U 17 (25,8 %) pacientů byly popsané metastázy v lymfatických uzlinách a u pěti nemocných (7,6 %) jsme zaznamenali výskyt viscerálních metastáz (3 \times játra, 1 \times plíce, 1 \times slezina). Primární lokální léčba (radioterapie nebo radikální prostatektomie) byla indikována u 42 (63,6 %) pacientů. Třináct

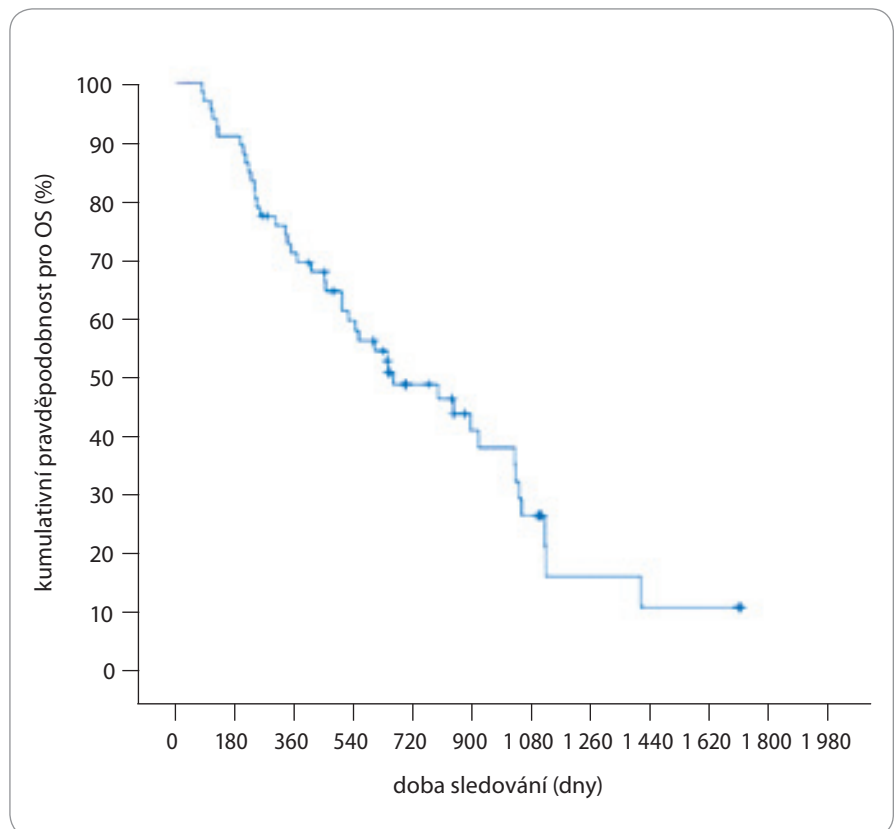
nemocných (19,7 %) podstoupilo radikální prostatektomii, z toho osm pacientů i následnou adjuvantní nebo salvage radioterapii. Primární radioterapií bylo léčeno celkem 29 (43,9 %) pacientů. Primární ADT – orchiektomie, aplikace analogu hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (luteinizing hormone releasing hormone – LHRH) a aplikace antagonistů LHRH – byla indikována u všech pacientů před zahájením ARTA. Medián délky podávání primární ADT činil 18,0 (4–92) měsíců. U všech 66 (100 %) pacientů byla indikována chemoterapie docetaxelem v 1. linii. Medián počtu cyklů docetaxelu činil osm (2–10). Kabazitaxel byl celkem podán u 13 (19,7 %) pacientů v 2. linii po progresi na docetaxelu. Medián počtu cyklů kabazitaxelu činil deset (2–10). Medián PSA před zahájením ARTA léčby představoval 87,3 (2,2–5 000) ng/ml, medián předléčebné hodnoty hemoglobinu 130,5 (91–160) g/l, medián předléčebné hodnoty leukocytů 6,1 (3,1–20,5) $\times 10^9/l$, medián předléčebné hodnoty trombocytů 207,5 (67–457) $\times 10^9/l$. Perfor-

mance status 0 mělo 16 (24,2 %) nemocných, PS 1 mělo 47 (71,2 %) nemocných. Tři nemocní (4,6 %) měli PS 2 před zahájením ARTA. Soubor pacientů je uveden v tab. 1. Medián nadiru PSA v průběhu léčby ARTA činil 11,5 (0–1 023) ng/ml. Pokles PSA ≥ 50 % vstupní hodnoty byl pozorován u 47 (71,2 %) pacientů, pokles do 3 měsíců byl zaznamenán u 39 (59,1 %) pacientů. Medián nadiru hemoglobinu činil 122 (71–159) g/l, medián nadiru leukocytů 5,4 (2,2–17,7) $\times 10^9/l$ a medián nadiru trombocytů 187 (47–371) $\times 10^9/l$. Progrese byla zjištěna u 55 pacientů (83 %), medián PFS u nemocných léčených po podání chemoterapie činil 12,1 měsíce (95% CI 7,7–16,4) (graf 1). Celkem zemřelo 43 pacientů (65 %), medián OS u nemocných léčených po podání chemoterapie činil 21,9 měsíce (95% CI 12,2–31,7) (graf 2). V regresní analýze jsme prokázali statisticky prognosticky příznivý významný vliv na OS u pacientů s poklesem PSA ≥ 50 %, u pacientů s časným poklesem PSA ≥ 50 % v průběhu 3 měsíců od zahájení léčby ARTA, u pacientů bez viscerálního metastatického postižení, u pacientů předléčených jedním režimem chemoterapie a u nemocných bez vzniku anemie v průběhu léčby ARTA. Vliv hodnot GS, věku, délky předchozí ADT na OS jsme neprokázali (tab. 2). Část pacientů po progresi na léčbě ARTA byla následně léčena další linií léčby. U zbylých nemocných byla indikována symptomatická léčba. Důvodem bylo zhoršení celkového stavu v případě progresy nebo odmítnutí další léčby pacientem. Následnou léčbu jsme indikovali celkem u 22 pacientů z 55 nemocných s progresí. Nejčastějším typem následné léčby bylo podání 2. linie ARTA (11 pacientů), dále aplikace další linie chemoterapie (7 pacientů) a čtyři nemocní byli léčeni podáním radia-223. Léčba enzalutamidem byla dobře tolerována. Celkem byly nežádoucí účinky enzalutamidu popsány u 45 (81,2 %) pacientů. Toxicita stupně 3–4 byla popsána u 25 (45,5 %) pacientů. Mezi nejčastější projevy toxicity stupně 3–4 byly průjem, nevolnost, únava, anemie a trombocytopenie. U jednoho pacienta jsme pozorovali výskyt křečí. Podobně i léčba abirateronem byla dobře tolerována. Celkem byly nežádoucí účinky abirateronu po-

psány u 10 (90,1 %) pacientů. Toxicita stupně 3–4 byla popsána u čtyř (36,3 %) pacientů. Mezi nejčastějšími projevy toxicity stupně 3–4 byla únava a elevace alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST). U čtyř (36,3 %) pacientů jsme redukovali současné podávání prednisonu na dávku 5 mg/den. Nejčastějším důvodem byla zhoršená kompenzace diabetu, zvýšený příjem potravy se vzestupem hmotnosti nebo výskyt drobných podkožních hematomů. Po redukcí dávky prednisonu jsme nepozorovali žádné zhoršení toxicity abirateronu.

Diskuze

Naše analýza hodnotila pacienty léčené ARTA po předchozím podání chemoterapie. Enzalutamidem bylo léčeno 55 pacientů, abirateronem 11 pacientů. Důvodem rozdílného počtu byla úhradová vyhláška s časnějším schválením enzalutamidu u této skupiny pacientů a jeho dřívějším zařazením do klinické praxe. Do hodnocení nebyli zařazeni pacienti, kteří byli léčeni ARTA v 1. linii, tedy ještě před podáním chemoterapie. U hodnocených pacientů léčených ARTA po předchozím podání chemoterapie jsme pozorovali medián PFS 12,1 měsíce a medián OS 21,9 měsíce. Registrační studie COU-AA-301 hodnotící abirateron prokázala medián radiologického PFS 5,6 měsíce a medián OS 15,8 měsíce [14]. Klinická studie AFFIRM hodnotící enzalutamid prokázala medián radiologického PFS 8,3 měsíce a medián OS 18,4 měsíce [15]. Naše analýza prokázala delší hodnoty PFS i OS. Důvodem mohlo být menší zastoupení pacientů s PS 2, GS 8–10 či viscerálním metastatickým postižením v našem souboru. Na OS má vliv i další aplikovaná léčba. Pacienti v klinické studii AFFIRM léčení enzalutamidem podstoupili následnou léčbu ve 45 % případů (převážně další linie ARTA), v našem souboru to bylo 40 % pacientů. Při srovnávání PFS je nutno zmínit, že v našem souboru jsme nehodnotili samostatně radiologickou progresi jako klinické studie, kde byla indikována zobrazovací vyšetření v pravidelných intervalech. V našem souboru v případě trvání poklesu PSA a stabilizace klinického stavu jsme standardně zobrazovací vy-



Graf 2. Celkové přežití (OS) u nemocných léčených po podání chemoterapie.

Tab. 2. Vliv vybraných faktorů na celkové přežití.

Faktor	Poměr rizik	95% CI	p
pokles PSA < 50 % vs. PSA ≥ 50 %	0,463	0,245–0,874	0,018
pokles PSA ≥ 50 % (≤ 3 vs. > 3 měsíce)	0,18	0,090–0,380	0,012
délka primární ADT (> 12 vs. ≤ 12 měsíců)	0,624	0,165–2,572	0,809
vznik anemie (ano vs. ne)	4,273	1,321–9,803	0,045
přítomnost viscerálních metastáz (ano vs. ne)	4,385	1,490–12,987	0,007
věk < 74 let vs. ≥ 75 let	0,75	0,366–1,538	0,433
celkový PS 0 vs. 1–2	0,564	0,261–1,219	0,146
Gleasonovo skóre 6–7 vs. 8–10	0,998	0,542–1,835	0,994
počet linií chemoterapie (1 vs. 2)	0,383	0,190–0,770	0,007

ADT – androgen-deprivační terapie, CI – interval spolehlivosti, PS – performance status, PSA – prostatický specifický antigen

šetření neindikovali. Toto mohlo být příčinou delšího PFS v předkládaném souboru než v registračních studiích. V naší analýze jsme při hodnocení prokázali prognostický příznivý vliv poklesu PSA ≥ 50 % na OS, zvláště u pacientů s poklesem PSA do 3 měsíců od zahájení léčby ARTA. Příznivý vliv poklesu PSA

byl opakovaně zdokumentován v klinických pracích jak při terapii docetaxelem, tak i kabazitaxelem či ARTA [16–19]. Vzhledem k jednoduchosti stanovení může zhodnocení dynamiky PSA sloužit k predikci léčebných výsledků i pro klinickou praxi. V regresní analýze našeho souboru jsme dále prokázali prognos-

ticky negativní vliv vzniku anemie (pokles Hb < 100 g/l). Důvodem horších výsledků mohla být skutečnost, že anemie mohla být spojená s progresí onemocnění, zvláště při rozsáhlejších metastatickém postižení kostního systému. Dále jsme pozorovali horší prognostický vliv u pacientů s viscerálním metastatickým postižením. Naše analýza dále prokázala významně delší medián OS u pacientů léčených pouze jednou linií chemoterapie. Důvodem může být omezení úhradovou vyhláškou. Kabazitaxel mohl být u části prezentovaných pacientů indikován jenom v případě progresu na probíhající léčbě docetaxelem nebo do 3 měsíců po ukončení této terapie. Jednalo se tedy o selekci výrazně prognosticky nepříznivé skupiny pacientů. Medián počtu cyklů docetaxelu byl u této skupiny čtyři ve srovnání s mediánem počtu cyklů docetaxelu osm pro celou hodnocenou populaci. Tato skutečnost se mohla projevit na kratších hodnotách OS u nemocných léčených kabazitaxelem ve srovnání s nemocnými léčenými pouze jednou linií chemoterapie – docetaxelem. Aktuálně již toto omezení úhrady kabazitaxelu neplatí. Toto cytostatikum patří mezi dobře tolerovanou a účinnou léčbu i v naší klinické praxi u pacientů s mCRPC, o čemž jsme publikovali naše první zkušenosti [20,21]. U hodnocených pacientů jsme nepozorovali vliv GS na léčebné výsledky, ale GS prokázalo významný prognostický vliv na OS a vznik metastáz u pacientů po lokální léčbě [22,23]. Prediktivní význam GS na účinek ARTA není zcela jednoznačný. Fizazi et al. ve své analýze klinických studií COU-AA-301 a COU-AA-302 neprokázali vliv vstupní hodnoty GS na účinek abirateronu [24]. Jiná menší analýza ale prokázala, že vysoké GS je nezávislým faktorem pro horší léčebné výsledky abirateronu [25]. Podobně jsme neprokázali významný vliv délky předchozí ADT na OS. Některá data naznačují, že kratší doba primární ADT může být negativním prediktivním faktorem následné ARTA u pacientů s CRPC [26]. V roce 2021 byla publikována práce, která hodnotila prognostický vliv délky primární ADT na další léčbu abirateronem nebo enzalutamidem u pacientů s mCRPC. Délka ADT byla hodnocena ve třech skupinách

(< 12 měsíců, 12–36 měsíců, > 36 měsíců). Pacienti s delším trváním ADT prokázali významný vliv na prodloužení mediánu OS (17,3, 19,9 a 31,6 měsíce; $p = 0,001$). Význam delšího trvání primární ADT byl pozorován jak u nemocných před podáním chemoterapie, tak u pacientů po podání chemoterapie [27]. Léčba enzalutamidem i abirateronem byla v našem souboru dobře tolerována. To je důležitým faktorem, protože léčba je dlouhodobá. Toxicita stupně 3–4 byla popsána u 45,5 % pacientů léčených enzalutamidem a 36,3 % pacientů léčených abirateronem. V případě indikace ARTA léčby je nutno na možnost odlišného spektra nežádoucích účinků myslet. U nemocných léčených abirateronem je nutno být opatrný v případě kardiálních komorbidit a diabetu. U pacientů léčených enzalutamidem je nutno myslet na možnost výskytu křečů, zvláště u pacientů s anamnézou křečových stavů a jiných onemocnění mozku. Ve studii AFFIRM byly křeče popsány celkem u 5 z 800 pacientů léčených enzalutamidem [15]. Mechanismem může být interakce s chloridovými kanály pro kyselinu gama-aminomáselnou [28]. Na tuto komplikaci léčby enzalutamidem je nutno myslet, což potvrzuje i studie hodnotící enzalutamid u pacientů s metastatickým CRPC, kde byly křeče reportovány u tří pacientů [29]. Při vzniku křečových stavů je nutno vyloučit i jiné možné příčiny jako např. přítomnost mozkových metastáz pokročilého onemocnění, abstinční příznaky aj. My jsme generalizované křeče pozorovali u jednoho nemocného. Dalšími vyšetřeními jsme nezjistili žádnou příčinu, která by tuto komplikaci mohla objasnit, ani v anamnéze neměl pacient žádné předchozí onemocnění CNS. U tohoto nemocného proto léčba musela být ukončena. Následně se v průběhu dalšího sledování pacienta u něj již žádné křeče neobjevily, nemocný nebyl léčen ani žádnou antikonvulzivní léčbou.

Závěr

Naše analýza prokázala účinnost léčby enzalutamidem a abirateronem u pacientů s mCRPC po předchozí terapii docetaxelem.

Literatura

- Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. Brno: Masarykova univerzita 2005.
- Mottet N, Bellmunt J, van den Bergh RCN et al. EAU Guidelines on prostate cancer – update April 2014. Arnhem: European Association of Urology 2014.
- 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(15): 1502–1512. doi: 10.1056/NEJMoa040720.
- Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone plus prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(15): 1513–1520. doi: 10.1056/NEJMoa041318.
- Rozsypalová A, Dvořák J, Richter I et al. Aktuální možnosti léčby metastazujícího kastročně rezistentního karcinomu prostaty. *Onkol Revue* 2018; 2: 36–38.
- Richter I, Dvořák J, Bartoš J. Options of chemotherapy in the treatment of prostate cancer. *Klin Onkol* 2017; 30(1): 28–33. doi: 10.14735/amko201728.
- de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376(9747): 1147–1154. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369(3): 213–223. doi: 10.1056/NEJMoal213755.
- Sartor AO. Progression of metastatic castrate-resistant prostate cancer: impact of therapeutic intervention in the post-docetaxel space. *J Hematol Oncol* 2011; 4: 18. doi: 10.1186/1756-8722-4-18.
- Chen CD, Welsbie DS, Tran C et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med* 2003; 10(1): 33–39. doi: 10.1038/nm972.
- Scher HI, Sawyers CL. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis. *J Clin Oncol* 2005; 23(32): 8253–8261. doi: 10.1200/JCO.2005.03.4777.
- Richter I, Dvořák J. Enzalutamid v léčbě metastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty. *Onkologie* 2019; 13(4): 157–160. doi: 10.36290/xon.2019.030.
- Richter I, Dvořák J. Abirateron acetát. Praha: Farmakon Press 2017: 733–736.
- Fizazi K, Sher HI, Molina A et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13(10): 983–992. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70379-0.
- Scher HI, Fizazi K, Saad F et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367(13): 1187–1197. doi: 10.1056/NEJMoa1207506.
- Armstrong AJ, Tannock IF, de Wit R et al. The development of risk groups in men with metastatic castration-resistant prostate cancer based on risk factors for PSA decline and survival. *Eur J Cancer* 2010; 46(3): 517–525. doi: 10.1016/j.ejca.2009.11.007.
- Halabi S, Armstrong AJ, Sartor O et al. Prostate-specific antigen changes as surrogate for overall survival in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with second-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 2013; 31(31): 3944–3950. doi: 10.1200/JCO.2013.50.3201.
- Xu XS, Ryan CJ, Stuyckens K et al. Correlation between prostate-specific antigen kinetics and overall survival in abiraterone acetate-treated castration-resistant prostate

cancer patients. *Clin Cancer Res* 2015; 21(14): 3170–3177. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1549.

19. Conteduca V, Crabb SJ, Scarpi E et al. Association between early PSA increase and clinical outcome in patients treated with enzalutamide for metastatic castration resistant prostate cancer. *Mol Diagn Ther* 2016; 20(3): 255–263. doi: 10.1007/s40291-016-0196-1.

20. Richter I, Dvořák J, Bartoš J. Docetaxel-cabazitaxel-enzalutamide versus docetaxel-enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Klin Onkol* 2017; 30(4): 289–293. doi: 10.14735/amko2017289.

21. Richter I, Dvořák J, Hejzlarová V et al. Kabazitaxel v léčbě metastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty. *Ces Urol* 2016; 20(3): 214–220.

22. Billis A, Quintal MM, Meirelles L et al. The value of the 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) modified Gleason grading system as a predictor of bio-

chemical recurrence after radical prostatectomy. *Int Urol Nephrol* 2014; 46(5): 935–940. doi: 10.1007/s11255-013-0579-8.

23. Buhmeida A, Pyrhonen S, Laato M et al. Prognostic factors in prostate cancer. *Diagn Pathol* 2006; 1: 4. doi: 10.1186/1746-1596-1-4.

24. Fizazi K, Flaig TW, Stöckle M et al. Does Gleason score at initial diagnosis predict efficacy of abiraterone acetate therapy in patients with metastatic castration resistant prostate cancer? An analysis of abiraterone acetate phase III trials. *Ann Oncol* 2016; 27(4): 699–705. doi: 10.1093/annonc/mdv545.

25. Azria D, Massard C, Tosi D et al. An ambispective observational study in the safety and efficacy of abiraterone acetate in the French temporary authorizations for use (ATU): predictive parameters of response. *ASCO Meeting Abstr* 2012; 30: 149.

26. Loriot Y, Massard C, Albiges L et al. Personalizing treatment in patients with castrate-resistant prostate cancer: a study of predictive factors for secondary endocrine therapies activity. *J Clin Oncol* 2012; 30 (5 Suppl): 213.

27. Di Stefano RF, Tucci M, Turco F et al. Prognostic role of the duration of response to androgen deprivation therapy in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with enzalutamide or abiraterone acetate. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2021; 24(3): 812–825. doi: 10.1038/s41391-021-00336-1.

28. Treiman DM. GABAergic mechanisms in epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42 (Suppl 3): 8–12. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.042suppl.3008.x.

29. Hussain MAHoj, Fizazi K, Saad F et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(26): 2465–2474. doi: 10.1056/NEJMoa1800536.

INFORMACE Z ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 20. 6. 2023 ve FN Motol v Praze naleznete na www.linkos.cz.