

# Razsejan, na kastracijo občutljiv rak prostate

## Metastatic castration-sensitive prostate cancer

**Breda Škrbinc**

---

Dr. Breda Škrbinc, dr. med., Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

### **POVZETEK**

V zdravljenju razsejanega, na kastracijo občutljivega raka prostate (rKObRP) v zadnjem desetletju doživljamo pomembne spremembe. Prvim ugotovitvam, da imajo zlasti bolniki s primarno razsejanim rakom prostate z visokim bremenom bolezni korist od intenziviranja osnovnega odtegnitvenega hormonskega zdravljenja (ADT) z zgodnjo uvedbo citostatika docetaksela, so se kmalu priključili izsledki raziskav, ki so praktično enako dobrobit pokazali tudi ob intenziviranju ADT z dodatkom novejših zaviralcev androgenih signalnih poti (ARTA). Izkazalo se je, da imajo od intenziviranega zdravljenja z ADT + ARTA klinično korist vsi bolniki z rKObRP, ne glede na breme ali agresivni potencial bolezni. Kombinacija ADT + ARTA je tako postala novi standard sistemskega zdravljenja bolnikov z rKObRP. Izsledki najnovejših raziskav pa kažejo, da imajo zlasti bolniki z visokim tveganjem za slabši potek bolezni dodatno korist od trojne kombinacije ADT + docetaksel + ARTA, vendar je ta kombinacija zaradi zahtevnosti zdravljenja zaenkrat priporočena le manjšemu deležu bolnikov s rKObRP. Ker intenzivirano sistemsko zdravljenje z vsemi neželenimi učinki spremlja vse daljša obdobja življenja bolnikov z rKObRP, potrebujemo dobro oceno kakovosti življenja teh bolnikov, saj jim le ob specifičnem zdravljenju, ki je dopolnjeno z ustrezno podporno oskrbo, lahko zagotovimo željene učinke zdravljenja.

**Ključne besede:** rKObRP, ADT, docetaxel, ARTA, intenzivirano hormonsko zdravljenje, trojna kombinacija ADT+docetaxel+ARTA, kakovost življenja

## **ABSTRACT**

The treatment of disseminated castration-sensitive prostate cancer (CSPC) has undergone significant changes in the last decade. The first findings that especially patients with primary disseminated prostate cancer with a high burden of disease benefit from the intensification of basic androgen deprivation therapy (ADT) with the early introduction of the cytostatic docetaxel were soon amended by the results of research that showed practically the same benefit with the intensification of ADT with addition of newer androgen signaling pathway inhibitors (ARTA). All CSCP patients, regardless of disease burden or aggressive potential, have been shown to benefit clinically from intensified ADT+ARTA. The combination of ADT+ARTA thus became the new standard of systemic treatment for patients with CSPC. The results of the latest research show that especially patients with a high risk of worsening the course of the disease have an additional benefit from the triple combination of ADT+docetaxel+ARTA, but this combination is only recommended for a small proportion of patients with CSPC due to the complexity of the treatment. Since intensified systemic treatment with all its side effects accompanies increasingly longer periods of life for patients with CSPC, we need a good assessment of the quality of life of these patients, because only with specific treatment supplemented with appropriate supportive care can we provide them with the desired treatment effects

**Keywords:** CSPC, ADT, docetaxel, ARTA, intensified hormonal treatment, triple combination ADT+docetaxel+ARTA, quality of life

## UVOD

Na kastracijo občutljiv rak prostate je rak prostate, ki še ni bil zdravljen z odtegnitvenim hormonskim zdravljenjem ali je na ADT še odziven. ADT pomeni odtegnitev androgenih hormonov, kar dosežemo s kirurškim postopkom z bilateralno subkapsularno orhiektomijo ali pa medikamentozno z antagonistami oziroma agonisti LHRH (angl. *luteinising hormone releasing hormone*).

Bolniki z rKObRP predstavljajo precej heterogeno populacijo. Mednje štejejo tako bolniki, ki so bili radikalno zdravljeni ob diagnozi lokalno omejene bolezni, pa se je ta kasneje povrnila v obliki razsejane bolezni, kot tudi bolniki, ki imajo razsejan rak prostate že ob postavitvi diagnoze. V obeh primerih imajo bolniki lahko bolj ali manj obsežno bolezen in se razlikujejo tudi po drugih pokazateljih agresivnosti raka prostate (GS = Gleason score, visceralni zasevki, poleg adenokarcinoma še druge histološke komponente itd.).

## VRSTE SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA BOLNIKOV Z rKObRP

Osnovno zdravljenje razsejanega raka prostate je ADT. Učinek ADT je pri mnogih bolnikih relativno kratkotrajen (srednji čas do napredovanja bolezni 18–24 mesecev), pri čemer je dinamika upada vrednosti PSA pomemben napovedni dejavnik učinkov zdravljenja, kar je potrdila raziskava SWOG 9326. Po izsledkih te raziskave je celotno preživetje (angl. *overall survival*, OS) bolnikov, pri katerih vrednost PSA v 7 mesecih od uvedbe ADT pade pod 0,2 ng/ml, 75 mesecev, pri bolnikih s padcem PSA na 0,2–4 ng/ml je OS 44 mesecev, pri bolnikih s PSA > 4 ng/ml pa je OS le 13 mesecev. Analize preživetja sicer razvrščajo bolnike z rKObRP, ki jih zdravimo z ADT, v štiri prognostične podskupine – najslabšo prognozo imajo bolniki s primarnim rKObRP z velikim bremenom bolezni (OS nekaj več kot 3 leta), v srednje ugodno prognostično skupino sodijo bolniki s primarnim rKObRP z nizkim bremenom bolezni in bolniki z rKObRP z visokim bremenom bolezni, ki se je povrnila po primarnem zdravljenju lokalno omejene bolezni (OS 4–4,5 let), najugodnejšo prognozo pa imajo bolniki z rKObRP z

nizkim bremenom bolezni, ki se je ponovila po predhodnem zdravljenju lokalno omejene bolezni (OS približno 8 let).

Prve raziskave zgodnjega intenziviranja sistemskega zdravljenja rKOBRP so pokazale, da sočasno zdravljenje z ADT in z dodatkom kemoterapije docetaksel ali novejšega zaviralca sinteze androgenov abiraterona (z obveznim dodatkom nizkega odmerka prednizona oz. njegovih analogov) pomembno podaljša preživetje bolnikov z rKOBRP (raziskave CHAARTED, STAMPEDE C, STAMPEDE G, LATITUDE). V raziskavah CHAARTED in LATITUDE so bolnike prognostično stratificirali glede na breme bolezni (visoko oz. nizko breme bolezni, angl. *high vs low volume disease*) oz. glede na stopnjo tveganja za slabši potek bolezni (angl. *high vs low risk disease*). Definicija visokega bremena bolezni je štiri ali več skeletnih zasevkov, pri čemer mora biti vsaj en zasevek zunaj hrbtenice in medeničnega obroča, z visceralnimi zasevki ali brez njih. Definicija visokega tveganja za slabši potek bolezni pa vključuje prisotnost treh ali več skeletnih zasevkov, visceralne zasevke in visok GS primarnega tumorja. Visoko tveganje za slabši potek bolezni določa prisotnost vsaj dveh od treh navedenih napovednih dejavnikov. Raziskavi CHARTED in LATITUDE sta vključevali izključno bolnike z rKOBRP, v obeh skupinah raziskave STAMPEEDE pa so bili vključeni tudi bolniki z visoko rizičnim lokalno omejenim rakom prostate. Raziskava CHAARTED je pokazala, da so imeli bolniki z visokim bremenom bolezni pomembno korist od zgodnjega docetaksela, za bolnike z nizkim bremenom je bila ta korist minimalna. Po rezultatih raziskave LATITUDE je bila korist intenziviranega zdravljenja v primerjavi z monoterapijo ADT nedvoumna, se je pa izkazalo, da so v končni fazi vsi vključeni bolniki imeli rKOBRP z visokim tveganjem za slabši potek bolezni. V zasnovi raziskave tipa platforma STAMPEEDE ni bilo stratifikacije po prognostičnih podskupinah, naknadne retrospektivne analize po prognostičnih skupinah, kot so bile definirane v raziskavah CHAARTED in LATITUDE, pa so pokazale dobrobit intenziviranega zdravljenja za bolnike vseh prognostičnih skupin (Tabela 1 + 2).

V letu 2019 so bili objavljeni rezultati raziskav intenziviranega zdravljenja rKObRP z zgodnjim dodatkom novejših ARTA, enzalutamida in apalutamida. V vseh raziskavah je bil ARTA dodan takratnemu standardnemu zdravljenju. Gre za raziskave TITAN (apalutamid vs placebo), ENZAMET (enzalutamid vs klasičen nesteroidni periferni antiandrogen bikalutamid) in ARCHES (enzalutamid vs placebo). Zasnove raziskav so se nekoliko razlikovale tako glede vključitvenih pogojev, primerjalne skupine kot tudi glede končnih ciljev. Vse tri raziskave so vključevale bolnike že v obdobju, ko je kot standardno zdravljenje veljalo intenzivirano zdravljenje z ADT in docetakselom, tako da je dobršen delež bolnikov v teh raziskavah prejemal trojno sistemsko zdravljenje ADT + docetaksel +/- apalutamid oz. enzalutamid. V raziskavah TITAN in ARCHES so bili bolniki vključeni in randomizirani potem, ko so že zaključili zgodnje zdravljenje z docetakselom (TITAN 10 % bolnikov, ARCHES 18 % bolnikov), raziskava ENZAMET pa je dopuščala sočasno trojno zdravljenje (docetaksel je pred pričetkom zdravljenja z darolutamidom prejelo 16 % bolnikov, sočasno z darolutamidom pa 45 % bolnikov). Vse tri raziskave so bile pozitivne, ne glede na primarni končni cilj, ki so ga zasledovale (PFS – čas do napredovanja bolezni, rPFS – čas do radiološko potrjenega napredovanja bolezni, OS), dobrobit intenziviranega zdravljenja je bila izkazana tudi v vseh predefiniranih podskupinah (Tabela 1 + 2).

V letošnjem letu so bili objavljeni tudi že prvi rezultati raziskav intenziviranega zdravljenja rKObRP s sočasno trojno terapijo ADT + docetaksel + ARTA. Gre za raziskavi PEACE-1 (ADT + docetaksel + abirateron) in ARASENS (ADT + docetaksel + darolutamid). Medtem ko je bila raziskava ARASENS klasična prospektivna randomizirana raziskava faze III (randomizacija 1:1), ki je primerjala trojno kombinacijo (ADT + docetaksel + darolutamid) s standardnim zdravljenjem z dodatkom placeba (ADT + docetaksel + placebo), pa je bila raziskava PEACE-1 odprtega tipa, vključevala je štiri skupine: standardno zdravljenje, standardno zdravljenje + abirateron, standardno zdravljenje + RT, standardno zdravljenje + abirateron + RT. Primarni namen

raziskave je bil sicer ocena učinkovitosti in toksičnosti dodatka abiraterona standardnemu sistemskemu zdravljenju z RT primarnega tumorja ali brez, se je pa standardno zdravljenje v relativno dolgem obdobju vključevanja bolnikov v raziskavo spreminjalo (november 2013–december 2020) od ADT do ADT + docetaksel oziroma ADT + abirateron, tako da je del bolnikov v končni fazi prejel trojno kombinacijo (ADT + docetaksel + abirateron). Izsledki obeh raziskav, tako PEACE-1 kot ARASENS, govorijo v prid trojni kombinaciji, poročan profil neželenih učinkov zdravljenja je bil v obeh raziskavah sprejemljiv (Tabela 3). Glede na navedeno tudi rezultati raziskav PEACE-1 in ARASENS že spreminjajo sodobne strokovne smernice zdravljenja rKObRP.

V okviru trojnih kombinacij velja končno omeniti tudi negativne rezultate analize raziskave STAMPEDE, objavljene na letošnjem kongresu ESMO. Gre za primerjavo učinkov in toksičnosti kombinacije ADT + abirateron in ADT + abirateron + enzalutamid v zgodnjem zdravljenju rKObRP, ki ni pokazala pričakovane dobrobiti, pomembno bolj pa so bili v trojni kombinaciji izraženi neželeni učinki zdravljenja, v ospredju sta bili predvsem srčno-žilna obremenjenost in pa hepatotoksičnost.

## **ZAKLJUČEK**

Izsledki raziskav intenziviranega sistemskega zdravljenja rKObRP nedvoumno kažejo, da ADT v monoterapiji ni več ustrezno standardno zdravljenje bolnikov z rKObRP. V poštev prihaja le še izjemoma, npr. pri zelo krhkih bolnikih z obsežnim bremenom težko vodljivih spremljajočih kroničnih stanj. Tudi za intenzivirano zdravljenje po shemi ADT + docetaksel se odločamo le še izjemoma. Novi zlati standard zdravljenja rKObRP je kombinacija ADT + ARTA, ki je priporočena za vse prognostične skupine. Zdravljenje s trojno kombinacijo ADT + docetaksel + ARTA je za enkrat priporočeno simptomatskim bolnikom z rKObRP z visokim bremenom bolezni oz. z visokim tveganjem za slabši potek bolezni, ki so za to intenzivirano zdravljenje sposobni. V to kategorijo sodijo pretežno bolniki, ki smo jim doslej priporočali intenzivirano zdravljenje ADT + docetaksel.

Sodobne metode intenziviranega zdravljenja rKObRP omogočajo pomembno podaljšanje preživetja bolnikov z napredovalim rakom prostate. Pri tem gre za dolgotrajno kronično zdravljenje, ki ga spremljajo tudi neželeni učinki, kar neizogibno vpliva na kakovost življenja bolnikov. Sodobne raziskave intenziviranega sistemskega zdravljenja rKObRP vključujejo tudi oceno kakovosti življenja bolnikov, kljub temu pa ostaja pomembno vprašanje, ali kontinuirano intenzivirano zdravljenje pomeni največjo dobrobit za vse bolnike in ali bi bili morda uspehi zdravljenja vsaj za posamične podskupine bolnikov enaki kljub občasnim prekinitvam intenziviranega zdravljenja oziroma ali ima v sodobnem zdravljenju rKObRP mesto tudi intermitentno zdravljenje. Te dileme bo naslovlila nastajajoča raziskava EORTC faze III, ki bo vključevala štiri primerjalne skupine: kontinuirana maksimalna androgena blokada (MAB) vs intermitentna MAB vs intermitentna menjava MAB in ADT v monoterapiji vs intermitentna menjava MAB in ARTA v monoterapiji. Raziskava bo vključevala bolnike, pri katerih bo po enem letu standardnega intenziviranega zdravljenja dosežen 90-% PSA odgovor. Gre za izjemno zanimivo, pragmatično, z realno klinično prakso usklajeno zasnovano raziskavo, katere primarni končni cilj bo čas do uvedbe naslednje linije sistemskega zdravljenja (angl. OS prolonging treatment), pri čemer čas uvedbe naslednje linije sistemskega zdravljenja po lastni presoji določi lečeči zdravnik. Sekundarni cilji te raziskave pa bodo čas, ki ga bolnik preživi z različnimi intenzitetami zdravljenja; OS; stroškovna učinkovitost in pa kakovost življenja po oceni bolnikov (angl. PRO patient reported outcome) (objavljeno na APCCC 2022, Tombal B).

## LITERATURA

1. Hussain M, Goldman B, Tangen C, et al. Prostate-specific antigen progression predicts overall survival in patients with metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trials 9346 (Intergroup Study 0162) and 9916; *J Clin Oncol*. 2009; 27 (15): 2450–6.
2. Francini E, Gray KP, Xie W, et al. Time of Metastatic Disease Presentation and Volume of Disease are Prognostic for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC); *Prostate*. 2018; 78 (12): 889–95.
3. Harshman LC, Chen YH, Liu G, et al. Seven-Month Prostate-Specific Antigen is Prognostic in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Treated with Androgen Deprivation with or Without Docetaxel. *J Clin Oncol*. 2018; 36 (4): 376–82.
4. Ferro M, Lucarelli G, Crocetto F, et al. First-line systemic therapy for metastatic castration-sensitive prostate cancer: An updated systematic review with novel findings; *Critical Reviews in Oncology / Hematology* 157 (2021) 103198.
5. Fizazi K, Foulon S, Carles J, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, openlabel, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design; *Lancet* 2022; 399: 1695–07.
6. Smith MR, Maha Hussain M, Saad F, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer; *N Engl J Med* 2022; 386: 1132–42.
7. Attard G. First combined analysis of metastatic patients starting androgen deprivation therapy and randomised in the abiraterone acetate and prednisolone (AAP) or enzalutamide (ENZ) + AAP Phase III trials from the STAMPEDE platform protocol; LBA62; ESMO 2022.



**Tabela 1.** Ključne klinične raziskave intenziviranega hormonskega zdravljenja rKObRP. OS – celotno preživetje (angl. *overall survival*), rPFS – radiološko potrjen čas do progressa bolezni (angl. *radiographic progression-free survival*).

Aktivna roka	Kontrolna roka	Tip raziskave	Primarni končni cilj	Velikost vzorca (Št)
<b>DOCE+ADT</b>				
CHAARTED	ADT	odprta	OS	790
STAMPEDE(C)	ADT	odprta	OS	7116
<b>ABIRATERON/P+ADT</b>				
LATITUDE	placebo+ADT	Dvojno slepa	rPFS + OS	1199
STAMPEDE(G)	ADT	Dvojno slepa	OS	1917
<b>ENZALUTAMID+ADT</b>				
ARCHES	placebo+ADT	Dvojno slepa	rPFS	1150
ENZAMET	NSAA+ADT +/- DOCE	odprta	OS	1125
<b>APALUTAMID+ADT</b>				
TITAN	placebo+ADT +/- DOCE	Dvojno slepa	rPFS + OS	1052

**Tabela 2.** Rezultati ključnih raziskav intenziviranega hormonskega zdravljenja. HR – stopnja tveganja (angl. *hazard ratio*), CI – interval zaupanja (angl. *confidence interval*), OS – celotno preživetje (angl. *overall survival*), rPFS – radiološko potrjen čas do progressa bolezni (angl. *radiographic progression-free survival*).

Raziskava		Primarni končni cilj	
<b>DOCE+ADT</b>			
		HR (CI) p	
CHAARTED	OS	LV: 1.04 (0.70-1.55) p = 0.86	
		HV: 0.63 (0.50-0.79) p <0.001	
STAMPEDE(C)	OS	0.81 (0.69-0.95) p = 0.009	
<b>ABIRATERON/P+ADT</b>			
LATITUDE	rPFS	0.47 (0.39-0.55); p < 0.001	Kljub predefinirani stratifikaciji na podskupini z nizkim in z visokim tveganjem so imeli vsi bolniki visoko tveganje za slabši potek bolezni
	OS	0.66 (0.56-0.78); p <0.0001	
STAMPEDE(G)	OS	0.61 (0.49-0.79) NA	
<b>ENZALUTAMID+ADT</b>			
ARCHES	rPFS	0.39 (0.30-0.50) p <0.0001	
ENZAMET	OS	0.67 (0.52-0.86) p = 0.002	
<b>APALUTAMID+ADT</b>			
TITAN	rPFS	0.48 (0.39-0.60) p <0.0001	
	OS	0.65 (0.53-0.79)p <0.0001	

**Tabela 3.** Rezultati kliničnih raziskav PEACE-1 in ARCHES. CI – interval zaupanja (angl. *confidence interval*), OS – celotno preživetje (angl. *overall survival*), rPFS – radiološko potrjen čas do progressa bolezni (angl. *radiographic progression-free survival*).

Raziskava			Primarni končni cilj
			HR (CI) p
<b>PEACE-1</b>			
<b>ADT+doce+abiraterone vs ADT+doce</b>	60% bolnikov	OS	0.75 (0.59-1.95) p = 0.07
	40% bolnikov	rPFS	0.54 (0.41-0.71) p <0.0001
<b>ARCHES</b>			
<b>ADT+doce+darolutamid vs ADT+doce</b>	50% bolnikov	OS	0.68 (0.57-0.80) p < 0.001
	50% bolnikov		