

Manažment karcinómu prostaty – vybrané aspekty z klinickej praxe na Slovensku

JUDr. MUDr. Patrik Palacka, PhD., MPH., MBA., LL.M.

Oddelenie ambulantnej chemoterapie NOÚ, II. onkologická klinika LFUK a NOÚ

Úvod

Deprivácia androgénov ako spôsob liečby symptomatického karcinómu prostaty je známa od roku 1941. Za uvedený objav dostali Charles Huggins a Charles Brenton Hodges Nobelovu cenu v roku 1966. V súčasnosti sa androgén-deprivačná terapia (ADT) používa v podobe chirurgickej kastrácie (bilaterálna orchiektómia) alebo medikamentózne kastrácie pomocou GnRH (gonadotropín uvoľňujúce hormóny) agonistov alebo GnRH antagonistov. ADT u pacientov s pokročilým karcinómom prostaty vedie k regresii spojenej s poklesom PSA (prostatický špecifický antigén) a zmierneniu klinických ťažkostí. Po určitom, individuálne určenom čase, sa však malígne ochorenie začne rozširovať napriek kastročným hodnotám hladiny testosterónu v plazme. Hovoríme o tzv. kastročne-rezistentnom štádiu karcinómu prostaty (1). V prípade, že na zobrazovacích vyšetreniach nie sú detekovateľné vzdialené metastázy, avšak hladiny PSA v plazme sa postupne zvyšujú, ide o tzv. nemetastatický kastročne rezistentný karcinóm prostaty (CRPC). Vysoko-rizikový nemetastatický CRPC je definovaný pomocou času zdvojnásobenia (v anglo-americkej literatúre *doubling time*) PSA 10 mesiacov alebo menej (2-4). Predložený prehľadový článok je venovaný výsledkom troch štúdií s novými nesteroidnými antiandrogénmi (apalutamid, enzalutamid, darolutamid), ktoré zadefinovali nový štandard liečby pre mužov s vysoko-rizikovým nemetastatickým CRPC. Zároveň upriamujeme pozornosť na zdravotné a vybrané nákladové dôsledky manažmentu liečby, sekvenčného podávania liekov a zdravotnej starostlivosti o pacientov s metastatickým aj nemetastatickým karcinómom prostaty v klinickej praxi na Slovensku.

Štúdia SPARTAN: Apalutamid v liečbe nemetastatického CRPC

Apalutamid je inhibítor androgénového receptora (AR), ktorý sa priamo viaže na ligand-viažucu doménu AR, inhibuje nukleárnu translokáciu AR, jeho väzbu na DNA a zabraňuje transkripcii sprostredkovanej AR.

V apríli 2018 boli časopisecky publikované výsledky klinickej štúdie fázy 3 SPARTAN (2), do ktorej zaradovali pacientov starších ako 18 rokov s histologicky alebo cytologicky potvrdeným kastročne-rezistentným adenokarcinómom prostaty s vysokým rizikom progresie do metastatického štádia, ktoré bolo definované ako čas zdvojnásobenia PSA 10 mesiacov alebo menej počas pokračujúcej ADT (bilaterálna orchiektómia alebo liečba agonistom hormónu uvoľňujúceho luteinizačného hormón [LHRH] resp. LHRH antagonistom). V čase skríningu podstúpili všetci pacienti gamagrafiu skeletu a CT (počítačová tomografia) panvy, brucha, hrudníka a hlavy s cieľom vylúčiť metastatické ochorenie. Do štúdie boli zaradení výlučne muži bez metastáz v panvových lymfatických uzlinách (N0 ochorenie) a chorí s malígnymi lymfatickými uzlinami veľkosti najviac 2 cm v krátkej osi (N1 ochorenie) lokalizovanými pod bifurkáciou aorty. Pacienti boli stratifikovaní podľa času zdvojnásobenia PSA (< ako 6

mesiacov a ≥ 6 mesiacov), užívania liečby cielenej na kostnú homeostázu a lokálneho alebo regionálneho uzlinového ochorenia (N0 alebo N1). Randomizácia bola v pomere 2:1, v experimentálnom ramene dostávali pacienti apalutamid 240 mg denne do protokolom definovanej progresie, toxicity alebo stiahnutia informovaného súhlasu. Protokol umožňoval intervencie pre lokálne alebo regionálne symptómy. Po prvej diagnostike vzdialených metastáz mohli pacienti dostávať abiraterón acetát s prednizónom. Zo zobrazovacích metód sa na vylúčenie progresie ochorenia používala gamagrafia skeletu a CT panvy, brucha a hrudníka, ktoré boli počas štúdiovej liečby realizované každých 16 týždňov. Pri detekcii novej kostnej lézie na gamagrafii skeletu sa v súlade s protokolom vyžadovala confirmácia iným zobrazovacím vyšetrením (CT alebo NMR – nukleárna magnetická rezonancia).

Primárnym cieľom štúdie bolo prežívanie bez metastáz definované ako čas od randomizácie do rádiografickej progresie alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny počas obdobia liečby a do 112 dní po jej ukončení bez dôkazu rádiografickej progresie. K sekundárnym cieľom patrili čas do vzniku metastáz definovaný ako čas od randomizácie do prvej detekcie vzdialených metastáz vrátane kostných a mätko-tkanivových, prežívanie bez progresie definované ako čas od randomizácie do prvej detekcie lokálnych alebo vzdialených metastáz zobrazovacími vyšetreniami alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny, čas do symptomatickej progresie definovaný ako čas od randomizácie do prvej kostnej udalosti, progresia bolesti alebo zhoršenie symptómov ochorenia vedúce k započatiu inej systémovej protinádorovej liečby, alebo čas do vzniku klinicky významných symptómov následkom lokálnej alebo regionálnej progresie malígneho ochorenia s potrebou operácie alebo radiačnej terapie, celkové prežívanie a čas do započatia následnej cytotoxickej chemoterapie. K exploratórnym cieľom patrili čas do PSA progresie, PSA odpoveď definovaná ako percento pacientov s poklesom PSA v plazme minimálne o 50% oproti vstupným hodnotám, pacientmi hlásené ťažkosti hodnotené pomocou dotazníkov a sekundárne prežívanie bez progresie definované ako čas od randomizácie do investigátormi hodnotenej progresie ochorenia (PSA progresia, detekcia metastatického ochorenia pomocou zobrazovacích vyšetrení, progresia symptómov alebo kombinácia predchádzajúcich ukazovateľov počas prvej následnej liečby pre metastatický CRPC) alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny. Štúdia SPARTAN ako jediná hodnotila účinnosť lieku aj na základe sekundárneho prežívania bez progresie.

Celkovo bolo randomizovaných 1207 mužov, z toho 806 do experimentálneho ramena s apalutamidom a 401 do placebového ramena. V čase vopred naplánovanej primárnej analýzy po 378 udalostiach bol medián prežívania bez metastáz 40,5 mesiacov v apalutamidovej skupine a 16,2 mesiacov v placebovom ramene (HR pre metastázy alebo úmrtie 0,28, 95% interval spoľahlivosti [CI] 0,23 - 0,35; $p < 0,001$). Čas do symptomatickej progresie bol významne dlhší pri liečbe apalutamidom v porovnaní s placebom (HR 0,45; 95% CI 0,32 - 0,63; $p < 0,001$). Percento nežiaducich účinkov vedúcich k prerušeniu štúdiovej liečby bol 10,6% v apalutamidovom ramene a 7,0% v ramene s placebom. K nežiaducim účinkom, ktoré sa vyskytovali častejšie pri experimentálnej liečbe, patrili kožná vyrážka (23,8% oproti 5,5%), hypotyreoidizmus (8,1% oproti 2,0%) a fraktúry (11,7% oproti 6,5%). K najčastejším nežiaducim účinkom apalutamidu stupňa 3 a viac patrila hypertenzia (14,3%), kožná vyrážka (5,2%), fraktúry (2,7%), pády vo vzťahu k systémovej liečbe posudzované investigátormi (1,7%) a úbytok telesnej hmotnosti (1,1%).

Liečba apalutamidom viedla u mužov s nemetastatickým CRPC k signifikantnému predĺženiu prežívania bez metastáz a ako preukázali výsledky finálnej analýzy štúdie (5) aj k signifikantnému predĺženiu celkového prežívania a zníženiu rizika úmrtia o 22% v porovnaní s placebom (HR 0,784; 95% CI 0,64 – 0,96; $p = 0,0161$). Apalutamid významne zlepšuje prežívanie bez progresie na následnej liečbe po prechode do metastatického štádia CRPC v porovnaní s ADT (HR 0,55; 95% CI 0,46 – 0,66; $p < 0,0001$), z čoho možno usudzovať, že čím skôr sa zaháji liečba apalutamidom u pacientov s nemetastatickým CRPC, tým je prognóza týchto pacientov pokračujúcich v protinádorovej liečbe v metastatickom štádiu CRPC lepšia (5). Signifikantné zlepšenie sekundárnych a exploratívnych cieľov štúdie poskytuje podporu vierohodnosti primárneho cieľa. Na základe týchto výsledkov zaregistrovala Európska lieková agentúra apalutamid pre liečbu dospelých pacientov s nemetastatickým CRPC s vysokým rizikom vzniku metastatického ochorenia. Okrem toho má registrovanú indikáciu na liečbu metastatického, hormonálne citlivého karcinómu prostaty (CSPC) v kombinácii s ADT (6). Apalutamid v Slovenskej republike (SR) zatiaľ nie je kategorizovaný.

Štúdia PROSPER: Enzalutamid v liečbe nemetastatického CRPC

Enzalutamid je antiandrogén, ktorého mechanizmus účinku spočíva v priamej väzbe na androgénový receptor, čím dochádza k inhibícii translokácie receptora do jadra a následného spojenia s DNA. Výsledkom pôsobenia enzalutamidu je zníženie proliferácie malígnych buniek, ich apoptóza a zmenšenie objemu nádorovej masy. Účinnosť a bezpečnosť liečby enzalutamidom u mužov s metastatickým CRPC po progresii na docetaxeli, tzv. postchemoterapeutická indikácia, ukázala štúdia fázy 3 (7). Iná štúdia fázy 3 (8) preukázala účinnosť a bezpečnosť enzalutamidu u pacientov s metastatickým CRPC, ktorí neboli predliečení docetaxelom (tzv. prechemoterapeutická indikácia).

V júni 2018 boli časopisecky publikované výsledky štúdie fázy 3 (3) o bezpečnosti a účinnosti použitia enzalutamidu v liečbe mužov s nemetastatickým CRPC. PROSPER predstavuje dvojito-zaslepenú, randomizovanú, placebom kontrolovanú štúdiu, do ktorej zaradovali pacientov s patologicky potvrdeným adenokarcinómom prostaty bez neuroendokrinnej diferenciácie, sigilocelulárnych alebo malobunkových znakov a so zvyšujúcimi sa hodnotami PSA napriek kastročným hladinám testosterónu v plazme ($\leq 1,73$ nmol na liter). Podmienkou zaradenia pacientov do klinického skúšania bolo pokračovanie v ADT s LHRH agonistom alebo antagonistom, resp. bilaterálna orchiektómia. U mužov museli byť zaznamenané minimálne tri vzostupy PSA v plazme v odstupe najmenej jedného týždňa, pričom počiatočné hodnoty PSA museli byť 2 ng na mililiter alebo viac a čas zdvojnásobenia PSA 10 alebo menej mesiacov. Pacienti nemohli mať prítomné vzdialené metastázy na CT alebo gamagrafii skeletu, NMR sa v štúdiu používala na vylúčenie mätko-tkanivových metastáz. Do klinického skúšania mohli byť zaradovaní výlučne pacienti v dobrom výkonnostnom stave 0 alebo 1 podľa ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*). Naopak, do štúdie neboli zaradení muži s podozrením na mozgové metastázy alebo aktívne leptomeningeálne ochorenie, alebo s anamnézou záchvatov, alebo ochoreniami, ktoré môžu predisponovať na záchvaty. Pacienti sa stratifikovali podľa času zdvojnásobenia PSA ($<$ ako 6 mesiacov a ≥ 6 mesiacov) a predchádzajúceho alebo súčasného používania liečby cielenej na kostnú homeostázu pri vstupe do štúdie. Randomizácia

bola v pomere 2:1 do experimentálneho ramena s enzalutamidom v celkovej dávke 160 mg denne alebo placebového ramena. V štúdiovej liečbe pokračovali muži do rádiografickej progresie, samotná PSA progresia nebola dôvodom pre jej ukončenie. Na druhej strane, prerušenie terapie bolo povolené pre klinickú progresiu ochorenia alebo toxicitu.

Primárnym cieľom štúdie bolo prežívanie bez metastáz definované rovnako ako v predchádzajúcej štúdií SPARTAN. Zobrazovacie vyšetrenia sa realizovali každých 16 týždňov. K sekundárnym cieľom patrili čas do PSA progresie, PSA odpoveď definovaná ako vzostup hladiny PSA v plazme o $\geq 50\%$ oproti vstupným hodnotám, čas do prvého podania následnej protinádorovej liečby, kvalita života, celkové prežívanie a bezpečnosť. Nábor pacientov prebiehal od novembra 2013 do júna 2017, pričom skríňovaných bolo 2874 pacientov, z čoho bolo 1401 vhodných na zaradenie do štúdie, 933 mužov bolo randomizovaných do experimentálneho ramena s enzalutamidom a 468 do placebového ramena.

Do júna 2017 sprogredovalo alebo zomrelo 219 mužov (23% z celkového počtu randomizovaných) v experimentálnom ramene v porovnaní s 228 zo 468 (49%) v placebovom ramene. Medián prežívania bez metastáz bol signifikantne dlhší, a to 36,6 mesiacov v porovnaní so 14,7 mesiacmi v prospech enzalutamidu (HR pre metastázy alebo úmrtie 0,29; 95% interval spoľahlivosti 0,24 - 0,35; $p < 0,001$). Čas do prvého podania následnej protinádorovej terapie bol signifikantne dlhší pri liečbe enzalutamidom v porovnaní s placebom (39,6 oproti 17,7 mesiacom, HR 0,21; $p < 0,001$; následná liečba sa indikovala u 15% oproti 48% mužov), rovnako aj čas do PSA progresie (37,2 oproti 3,9 mesiacom, HR 0,07, $p < 0,001$; progresia bola zaznamenaná u 22% oproti 69% mužov). V čase prvej predbežnej analýzy preživalo celkovo 103 pacientov (11%) liečených enzalutamidom a 62 (13%), ktorí dostávali placebo. Nežiaduce účinky stupňa 3 a viac sa vyskytli u 31% mužov liečených enzalutamidom a 23% pacientov v placebovom ramene. Najčastejšie nežiaduce účinky enzalutamidu v štúdií PROSPER boli hypertenzia (5% stupeň 3 a 2% stupeň 4), kardiovaskulárna toxicita definovaná ako akútne infarkt myokardu, hemoragická alebo ischemická náhla cievna mozgová príhoda alebo srdcové zlyhávanie (4% stupeň 3 a 3% stupeň 4), hematúria (3% stupeň 3 a 1% stupeň 4), únavový syndróm (3% stupeň 3 a 1% stupeň 4), hepatotoxicita (1% stupeň 3 a 2% stupeň 4), neutropénia (1% stupeň 3 a 1% stupeň 4), konvulzie (2% stupeň 3 a 0% stupeň 4) a mentálne poruchy definované ako porucha pamäte, porucha pozornosti, kognitívne poruchy, amnézia, Alzheimerova demencia a senilná demencia (1% stupeň 3 a 0% stupeň 4).

Liečba enzalutamidom u pacientov s nemetastatickým CRPC s rýchlym vzostupom hodnôt PSA v plazme viedla v štúdií PROSPER k signifikantnému oddialeniu rozvoja metastatického ochorenia, času do prvého podania následnej protinádorovej liečby a času do PSA progresie, pričom negatívne neovplyvnila kvalitu života pacientov. Nežiaducich účinkov bolo pochopiteľne viac v experimentálnom ramene, avšak profil toxicity enzalutamidu bol v zásade rovnaký ako u pacientov s metastatickým CRPC tak ako ho poznáme aj z našej vlastnej klinickej praxe. Výsledky štúdie PROSPER sa premietli do rozšírenia terapeutického indikácie enzalutamidu Európskou liekovou agentúrou, takže v súčasnosti je tento liek indikovaný na použitie v liečbe dospelých mužov s vysoko-rizikovým nemetastatickým CRPC rovnako ako aj v terapii asymptomatických alebo mierne symptomatických mužov s metastatickým CRPC po

zlyhaní ADT, u ktorých nie je indikovaná chemoterapia (jediná indikácia, ktorá je na Slovensku kategorizovaná), u pacientov s metastatickým CRPC, u ktorých ochorenie sprogredovalo počas alebo po liečbe docetaxelom a tiež u pacientov s metastatickým CSPC v kombinácii s ADT (9).

Štúdia ARAMIS: Darolutamid v liečbe nemetastatického CRPC

Darolutamid je ďalší nesteroidný antiandrogén, inhibítor androgénneho receptora (AR) s flexibilnou polárne substituovanou pyrazolovou štruktúrou, ktorá sa s vysokou afinitou priamo viaže na oblasť receptora viažucu ligand. Darolutamid kompetitívne inhibuje väzbu androgénu, nukleárnu translokáciu AR a transkripciu sprostredkovanú AR. Hlavným aktívnym metabolitom darolutamidu je ORM-15341.

V štúdií fázy 3 sa testovala účinnosť darolutamidu oproti placebo u mužov s nemetastatickým CRPC (4). Do randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdie ARAMIS zaraďovali v pomere 2:1 pacientov s nemetastatickým CRPC a časom zdvojnásobenia PSA 10 alebo menej mesiacov do experimentálneho ramena s darolutamidom (600 mg dvakrát denne) alebo ramena s placebom. Všetci pacienti pokračovali v ADT. Primárnym cieľom bolo prežívanie bez metastáz, zobrazovacie vyšetrenia sa podobne ako v predchádzajúcich štúdiách vykonávali každých 16 týždňov.

Celkovo bolo randomizovaných 1509 pacientov, z toho 955 do experimentálneho ramena a 554 do placebového ramena. V čase vopred plánovanej primárnej analýzy, ktorú uskutočnili po 437 udalostiach primárneho cieľa, bol medián prežívania bez metastáz 40,4 mesiacov pri liečbe darolutamidom v porovnaní s 18,4 mesiacmi v placebovej skupine (HR pre vznik metastáz alebo úmrtie 0,41; 95% interval spoľahlivosti od 0,34 do 0,50; $p < 0,001$). Darolutamid bol v porovnaní s placebom rovnako lepší pri všetkých sledovaných sekundárnych cieľoch, ktorými boli celkové prežívanie, čas do progresie bolesti, čas do prvého podania následnej cytotoxickej chemoterapie a symptomatická kostná udalosť. Výskyt nežiaducich účinkov s výskytom 5% a viac alebo stupňa 3 a 4, ktoré sa počas štúdiovej liečby objavili alebo zhoršili, bol v oboch ramenách porovnateľný. U viac ako 10% pacientov v oboch skupinách sa vyskytoval únavový syndróm. Počet pacientov, ktorí prerušili liečbu pre nežiaduce účinky bol 8,9% pri darolutamide a 8,7% pri placebe. Liečba darolutamidom nebola v porovnaní s placebom spojená s vyšším výskytom záchvatov, pádov, fraktúr, kognitívnych porúch, ani hypertenzie.

Darolutamid oproti placebo u pacientov s nemetastatickým CRPC signifikantne zlepšuje prežívanie bez metastáz, pričom toxicita liečby týmto novým nesteroidným antiandrogénom je porovnateľná s placebom. Na základe výsledkov štúdie ARAMIS Európska lieková agentúra schválila darolutamid na liečbu dospelých pacientov s nemetastatickým CRPC s vysokým rizikom vzniku metastatického ochorenia (10). V Slovenskej republike zatiaľ nie je kategorizovaný.

Tabuľka 1. Prehľad výsledkov primárneho cieľa štúdií s novými nesteroidnými antiandrogénmi v liečbe pacientov s nemetastatickým CRPC s vysokým rizikom vzniku metastatického ochorenia

Liek	Enzalutamid	Placebo	Apalutamid	Placebo	Darolutamid	Placebo
MFS (m)	36,6	14,7	40,5	16,2	40,4	18,4
HR (95% CI)	0,29 (0,24 – 0,35)		0,28 (0,23 – 0,35)		0,41 (0,34 - 0,50)	
p hodnota	< 0,001		< 0,001		< 0,001	

MFS (m): prežívanie bez metastáz (mesiace); HR: hazard ratio; CI: interval spoľahlivosti; p: štatistická významnosť

Údaje zo slovenskej klinickej praxe

Zistenia z klinickej praxe na piatich vybraných onkologických a urologických pracoviskách v SR (II. onkologická klinika LF UK a NOÚ v Bratislave; Urologická klinika JLF UK a UNM v Martine; Oddelenie radiačnej onkológie VOÚ, a.s. v Košiciach; Oddelenie urológie FNŠP J.A. Reimana v Prešove; súkromná urologická ambulancia v Bratislave) ku koncu roka 2020 potvrdili, že samotné ADT predstavuje primárnu liečbu v štádiu nemetastatického CRPC (95% pacientov), v malom podiele sú pacienti zaraďovaní do klinických štúdií alebo sú bez liečby (3%, resp. 2% pacientov). Po progresii na ADT do metastatického CRPC sa v praxi indukuje abiraterón acetát u 50% pacientov, v následnej línii terapie u 18% pacientov. Enzalutamid je liekom voľby v prvej línii u 23% chorých, v následnej línii 7%. Docetaxelom by v prvej línii bolo liečených 22% a v následných líniiach 48% resp. 25% chorých, best supportive care (BSC - najlepšia symptomatická podporná terapia) 5%, 7% a 39% pacientov.

U viac ako polovice (64%) pacientov s nemetastatickým CRPC bolo v praxi detegované vysoké riziko vzniku metastatického ochorenia, to znamená, že za obdobie menej ako 10 mesiacov u nich došlo k zdvojnásobeniu hladín PSA počas kontinuálnej liečby ADT, avšak zobrazovacie vyšetrenia nepotvrdili prítomnosť vzdialených metastáz. V prípade, že primárnou liečbou nemetastatického CRPC by hypoteticky bol jeden z nových nesteroidných antiandrogénov, apalutamid v kombinácii s ADT (liečba zatiaľ nie je na Slovensku kategorizovaná), po progresii na uvedenej kombinovanej terapii by bol docetaxel indikovaný takmer u polovice pacientov (47%), rádium 223 u 6% a BSC u 3% pacientov. Po progresii na niektorej z uvedených možností prvej línii liečby by 28% pacientov predstavovalo kandidátov na docetaxel, 11% na ADT, 4% na rádium 223 a 27% na cytostatikum (kabazitaxel 1%, karboplatina 13%, mitoxantrón 13%). Po progresii na druho-líniovej terapii by docetaxel dostalo 30%, ADT 37%, rádium 223 4% a cytostatikum 29% (kabazitaxel 3%, karboplatina 13%, mitoxantrón 13%) chorých.

V situácii, v ktorej by apalutamid v kombinácii s ADT predstavoval primárnu liečbu v štádiu nemetastatického CRPC, a pacienti by sprogredovali, u 44% pacientov by bol liekom 1. voľby iný nesteroidný antiandrogén (34% pacientov liečených abiraterón acetátom a 10% enzalutamidom). Po progresii na apalutamide by abiraterón acetát dostalo v druhej línii 25% a enzalutamid 5% pacientov. Tieto údaje sú v súlade s publikovanými výsledkami – zo všetkých pacientov zaradených do štúdiu SPARTAN (11) liečených apalutamidom dostalo po progresii v následnej línii najviac mužov abiraterón acetát a enzalutamid.

Liečba pacientov s metastatickým kastračne-senzitívnym karcinómom prostaty (CSPC) – odporúčanie a zistenia z klinickej praxe na Slovensku

Podľa posledných odporúčaní Európskej onkologickej spoločnosti (ESMO) je ADT v kombinácii s abiraterón acetátom a prednizónom alebo apalutamidom alebo docetaxelom alebo enzalutamidom liekom voľby v prvej línii. Samotné ADT je odporúčané len v tom prípade, že pacient nie je pre závažné komorbidity alebo odmietnutie liečby kandidátom na kombinovanú terapiu. Rádioterapia na primárny tumor v kombinácii so systémovou liečbou sa odporúča pacientom s metastatickým CSPC s malým objemom nádorovej choroby (12).

Na základe výsledkov prierezovej analýzy uskutočnenej na piatich vybraných pracoviskách bolo v klinickej praxi ku koncu roka 2020 liečených 58% pacientov s metastatickým CSPC kombináciou docetaxel + ADT, 38% pacientov samotnou ADT a ostatní pacienti boli liečení kombináciou abiraterón acetát + prednizón + ADT (4%) alebo kombináciou enzalutamid + ADT (0,2%). Uvedené podiely liečob sa môžu mierne líšiť podľa toho, či sa jedná o vysoko rizikových pacientov alebo pacientov s nízkym rizikom. Ak je primárnou liečbou metastatického CSPC docetaxel v kombinácii s ADT, pri progresii do metastatického CRPC by táto liečba bola indikovaná v následných (prvých, druhých a tretích) líniiach u 11%, 20% a 25% pacientov. Enzalutamid by bol liekom voľby v 31%, resp. 7% prípadov, abiraterón acetát v 49%, resp. 18%, samotné ADT v 5%, 25% a 42%, rádium-223 v 4%, 3% a 4%, kabazitaxel v 1% ako druhá línia a v 4% ako tretia línia liečby, cytostatiká (karboplatina a mitoxantrón) v 13% a 8%, resp. 13% a 17% prípadov v druhej a tretej línii.

V súčasnosti je na základe platných indikačných obmedzení liečba abiraterón acetátom a enzalutamidom kategorizovaná v SR v prechemoterapeutickej indikácii metastatického CRPC a abiraterón acetát je od augusta 2021 kategorizovaný aj v liečbe vysoko-rizikového metastatického hormonálne senzitivneho karcinómu prostaty. V situácii, v ktorej predstavuje abiraterón acetát v kombinácii s ADT a prednizónom primárnu liečbu metastatického CSPC (4% pacientov) by pri progresii do metastatického CRPC bola daná liečba v praxi indikovaná opäť v prvej línii u 24% pacientov a v druhej u 14% mužov. Enzalutamid by bol indikovaný v 10% v prvej línii, resp. 11% prípadov v druhej línii, docetaxel v 59%, 20%, 25%, samotné ADT v 5%, 18% a 38%, rádium-223 v 3%, 1% a 6% v prvých až tretích líniiach, kabazitaxel v 2% ako druhá línia a v 5% ako tretia línia liečby, cytostatiká (karboplatina a mitoxantrón) v 17% a 13%, resp. rovnako v 17% a 13% prípadov v druhej a tretej línii. Uvedené zistenia sú v súlade s údajmi získanými zo štúdie LATITUDE (13), v ktorej po progresii na abirateróne v indikácii vysoko-rizikový metastatický CSPC dostáva v následnej línii najviac chorých docetaxel.

Liečba v metastatickom štádiu CRPC nezávisí od toho, či do neho sprogredoval pacient s metastatickým CSPC alebo s nemetastatickým CRPC. Zloženie následných línii liečby po progresii do metastatického CRPC je závislé od predchádzajúcej liečby karcinómu prostaty. Následnosť jednotlivých terapeutických možností karcinómu prostaty používaná v klinickej praxi na Slovensku je zhrnutá v **tabuľke 2**.

Tabuľka 2. Zloženie následných línií liečby po progresii do metastatického CRPC v závislosti od predchádzajúcej liečby karcinómu prostaty v roku 2020, tzn. od predchádzajúcej liečby v štádiu metastatického CSPC alebo nemetastatického CRPC

Následná liečba po progresii do metastatického CRPC	Ak primárna liečba ADT			Ak primárna liečba docetaxel + ADT			Ak primárna liečba AAP + ADT			Ak primárna liečba apalutamid + ADT (hypoteticky)		
	1. línia mCRPC	2. línia mCRPC	3. línia mCRPC	1. línia mCRPC	2. línia mCRPC	3. línia mCRPC	1. línia mCRPC	2. línia mCRPC	3. línia mCRPC	1. línia mCRPC	2. línia mCRPC	3. línia mCRPC
AAP	50%	18%	-	49%	18%	-	24%	14%	-	34%	25%	-
Enzalutamid	23%	7%	-	31%	7%	-	10%	11%	-	10%	5%	-
Docetaxel	22%	48%	25%	11%	20%	25%	59%	20%	25%	47%	28%	30%
ADT (BSC)	5%	7%	39%	5%	25%	42%	5%	18%	38%	3%	11%	37%
Rádium 223	-	4%	5%	4%	3%	4%	3%	1%	6%	6%	4%	4%
Kabazitaxel	-	3%	5%	-	1%	4%	-	2%	5%	-	1%	3%
Karboplatina	-	13%	13%	-	13%	8%	-	17%	13%	-	13%	13%
Mitoxantrón	-		13%	-	13%	17%	-	17%	13%	-	13%	13%

AAP: abiraterón acetát, liečba schvaľovaná v rámci výnimiek; ADT: androgén deprivačná liečba; BSC: best supportive care; mCRPC: metastatický kastračne rezistentný karcinóm prostaty; CSPC: kastračne/hormonálne senzitivný karcinóm prostaty

Pravidelný monitoring pacientov s karcinómom prostaty v klinickej praxi:

Náklady spojené s využívaním zdravotnej starostlivosti pri karcinóme prostaty – vybrané aspekty

Na hodnotenie výsledkov liečby metastatického karcinómu prostaty sa využívajú v podstate rovnaké parametre v prípade hormonálne senzitivného aj kastračne rezistentného ochorenia. Sledovanie pacientov s metastatickým CSPC liečených androgén-deprivačnou terapiou zahŕňa okrem iného, najmä pravidelné meranie sérových hladín PSA. PSA je dobrým markerom, na základe ktorého možno predpovedať trvanie odpovede na hormonálnu liečbu. Pravidelné kontroly u asymptomatických pacientov vedú k včasnej diagnostike biochemického zlyhania, lebo vzostup hladín PSA spravidla o niekoľko mesiacov predchádza začiatku klinických príznakov. Potrebné je aj stanovenie hladiny testosterónu (optimálna kastrácia). Pre zhodnotenie rozsahu ochorenia je vhodné selektívne CT/PET vyšetrenie malej panvy, brucha, hrudníka a na sledovanie rozvoja kostných lézií scintigrafia skeletu.

Zdravotná starostlivosť o pacienta počas aktívnej systémovej liečby metastatického CRPC však vyžaduje zvýšenú pozornosť venovanú prítomnosti biochemickej progresie (sledovanie vzostupu sérových hladín PSA), ale aj rádiologickej progresie. Z toho dôvodu je potrebné častejšie sledovanie progresie alebo regresie viscerálnych metastáz a metastatických ložísk v kostnom systéme (celotelové CT, kostný sken). V rámci monitoringu systémovej liečby metastatického karcinómu prostaty môžu byť k zobrazovacím metódam zaradené finančne náročnejšie gálievové testy (Ga 68 PSMA-PET) spoločne s komplementárnym diagnostickým CT vyšetrením.

Hospitalizácia pacienta s metastatickým karcinómom prostaty v priebehu jedného roka z dôvodu iného ako je resekcia nádoru, operačný zákrok pre diagnostické účely, rádioterapia alebo výskyt nežiaducich účinkov súvisiacich s liečbou, je častejšia u pacientov

s metastatickým CRPC ako u pacientov v metastatickom štádiu CSPC (11,7% pacientov s potrebou hospitalizácie 1,9-krát ročne vs 5,1% pacientov s frekvenciou 1,2-krát ročne).

Paliatívnu rádioterapiu s priemernou dávkou ožarovania 20,7 Gy počas systémovej liečby v priebehu roka podstúpi 45,5% pacientov s metastatickým CRPC, čo je takmer 4-krát viac ako v metastatickom štádiu CSPC (12,3% pacientov).

Metastázy v kostnom systéme sú najčastejšou príčinou bolestí. Podporne sa na potlačenie nádorovej bolesti podávajú analgetiká, prechodne opiáty a na prevenciu komplikácií z prítomných kostných metastáz kyselina zoledrónová alebo denosumab.

Nakoľko v nemetastatickom štádiu CRPC zostávajú androgénové receptory funkčne aktívne, pacienti musia pokračovať v pôvodnej ADT liečbe, a sú dôkladne sledovaní s využitím laboratórných a moderných zobrazovacích vyšetrení, s vyššou frekvenciou u symptomatických mužov, a to bez ohľadu na hladinu PSA. Sérové hodnoty PSA sa v praxi stanovujú v priemere 5,3-krát ročne. Pre identifikáciu pacientov v tomto štádiu je kľúčové potvrdenie alebo nepotvrdenie prítomnosti vzdialených metastáz zobrazovacími technikami. Počas liečby ADT je potrebné hospitalizovať 5,7% týchto pacientov priemerne 1,7-krát ročne. Pacientom s nemetastatickým CRPC sa podporne môže podávať denosumab pri úbytku kostnej hmoty v súvislosti s hormonálnou abláciou.

Zdravotná starostlivosť o pacienta s metastatickým karcinómom prostaty pri konci života zahŕňa vyšetrenia krvného obrazu, štandardných biochemických parametrov a hemokoagulácie, meranie sérových hladín PSA a zo zobrazovacích techník USG brucha. Z jednorazových nákladov na starostlivosť o pacienta pri konci života predstavujú najvyššiu položku jednoznačne náklady na ústavnú paliatívnu starostlivosť a hospic. Veľká časť pacientov je odkázaná na návštevy agentúr domácej ošetrovateľskej služby (ADOS).

Nákladovosť manažmentu zdravotnej starostlivosti o pacientov s karcinómom prostaty v jednotlivých štádiách ochorenia je na základe zistení z reálnej praxe v SR vyhodnotená sumárne v nasledovnej **tabuľke 3**.

Tabuľka 3. Vyčíslenie ročných nákladov súvisiacich s monitoringom karcinómu prostaty na jedného pacienta (metastatické ochorenie aj nemetastatický CRPC) odvodené zo zistení na 5 vybraných onkologických a urologických pracoviskách v r. 2020

	Pravidelný monitoring*	Paliatívna rádioterapia**	Hospitalizácia	Podporná farmakoterapia	Celkové náklady spolu / rok
Metastatický CSPC	2 032,01 €	66,23 €	63,48 €	64,54 €	2 226,27 €
Nemetastatický CRPC	1 423,75 €	-	102,36 €	79,47 €	1 605,59 €
Progresia do metastatického CRPC	1 489,93 €	368,73 €	234,58 €	478,77 €	2 572,01 €
Koniec života	-	-	-	-	1 589,85 € jednorazové náklady

CRPC: kastrálne rezistentný karcinóm prostaty; CSPC: kastrálne/hormonálne senzitívny karcinóm prostaty

*Pravidelný monitoring zahŕňa kontrolné návštevy v ambulancii špecialistu (uroológ, onkológ, prípadne internista, kardiológ), laboratórne vyšetrenia (krvný obraz, štandardné biochemické parametre, sérová hladina prostata-špecifického antigénu [PSA]).

hladina testosterónu) a zobrazovacie vyšetrenia (CT malej panvy, hrudníka, brucha, celotelové CT, Ga 68 PSMA-PET [gáliové testy], USG brucha, RTG hrudníka, scintigrafia skeletu, prípadne denzitometria v oblasti chrbtice a femuru).

**Paliatívna rádioterapia vyžadujúca hospitalizáciu, alebo aj bez potreby hospitalizácie.

Pozn.: Náklady na zdravotnú starostlivosť súvisiacu s monitoringom ochorenia boli kvantifikované tak, že k spotrebe zdrojov boli pridelené jednotkové náklady na výkony platné k 1.10.2021. Jednotkové ceny za výkony (návšteva špecialistu, laboratórne a zobrazovacie vyšetrenia) sa spracovali na základe zmlúv zverejnených na verejne dostupnej stránke VŠZP (14) a na základe Katalógu zdravotných výkonov, ktorý je prílohou Nariadenia vlády Slovenskej republiky č. 776/2004 Z. z. Náklady na hospitalizácie sú nacenené podľa DRG systému v zmysle katalógu prípadových paušálov pre rok 2021 uverejneného na verejne dostupnej stránke (15)

Záver

V relatívne nedávnom období boli časopisecky publikované výsledky troch štúdií fázy 3 s novými nesteroidnými antiandrogénmi (apalutamid, enzalutamid, darolutamid), ktoré v porovnaní s placebom preukázali u pacientov s vysoko-rizikovým nemetastatickým kastračne rezistentným karcinómom prostaty signifikantné zlepšenie prežívania bez metastáz (primárny cieľ štúdií) o viac ako 20 mesiacov, ale aj jednotlivými protokolmi definovaných sekundárnych cieľov. Apalutamid, darolutamid aj enzalutamid získali registráciu Európskej liekovej agentúry aj na liečbu dospelých pacientov s nemetastatickým CRPC s vysokým rizikom vzniku metastatického ochorenia definovaného ako čas zdvojnásobenia PSA 10 mesiacov alebo menej počas pokračujúcej androgén deprivačnej terapie. S manažmentom nežiaducich účinkov enzalutamidu už máme v klinickej praxi urológov a onkológov bohaté klinické skúsenosti, pričom pri nepriamom porovnaní v štúdiách zaznamenaných nežiaducich účinkov jednotlivých nových nesteroidných antiandrogénov je v praxi možné očakávať podobnú toxicitu. Nemetastatické štádium CRPC je pravdepodobne časovo obmedzené. Pokroky v zobrazovacích metódach by mohli v budúcnosti ešte viac znižovať jeho výskyt na základe vyššej citlivosti detekcie vzdialených metastáz.

Súčasným ESMO štandardom prvo-líniovej liečby mužov s novodiagnostikovaným metastatickým CSPC je kombinácia ADT s abiraterónom acetátom a prednizónom, apalutamidom, docetaxelom alebo enzalutamidom. Podľa zistení z klinickej praxe bola na Slovensku v roku 2020 viac ako polovica týchto pacientov liečená kombináciou docetaxel + ADT, a viac ako tretina samotnou ADT.

Zloženie následných línií liečby po progresii do metastatického kastračne rezistentného štádia ochorenia je závislé od predchádzajúcej liečby karcinómu prostaty. Príchodom nových liekov sa rozširujú možnosti optimalizácie následnej personalizovanej liečby z hľadiska oddialenia progresie do finálneho metastatického štádia CRPC ako aj celkového prežívania pacientov s karcinómom prostaty.

Zistenia z vybraných onkologických a urologických pracovísk na Slovensku týkajúce sa charakteru a využívania zdravotnej starostlivosti u pacientov s karcinómom prostaty potvrdili, že náklady na manažment liečby a celkovej zdravotnej starostlivosti narastajú s prechodom ochorenia do finálneho metastatického kastračne rezistentného štádia.

Bratislava, 16.10.2021

Literatúra:

1. Palacka P, Herudová S. Metastatický karcinóm prostaty – nové liečebné prístupy. *Onkológia (Bratisl.)* 2015; 10(2): 101-104.
2. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(15): 1408-1418.
3. Haussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(26): 2465-2474.
4. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2019; 380(13): 1235-1246
5. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.08.011>
6. European Medicine Agency. Apalutamide (summary of product characteristics). Dostupné online na: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information_en.pdf> Citované [2021-10-01].
7. 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.
8. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371(5): 424 -433.
9. European Medicine Agency. Enzalutamide (summary of product characteristics). Dostupné online na: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_en.pdf> Citované [2021-10-01].
10. European Medicine Agency. Darolutamide (summary of product characteristics). Dostupné online na: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nubeqa-epar-product-information_en.pdf> Citované [2021-10-01].
11. Small EJ, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 2019; 30(11): 1813-1820
12. Parker C, Castro E, Fizazi K, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *AnnOncol* 2020; 31(9): 1119-1134.
13. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(5): 686-700.
14. VŠZP, a.s. Zverejňovanie zmlúv s poskytovateľmi zdravotnej starostlivosti (PZS). [online]. Cit. 2021-09-30. Dostupné na internete: <https://www.vszp.sk/transparentne/zmluvy/zverejnovanie-zmluv-poskytovatelmi-zdravotnej-starostlivosti-pzs/>.
15. <https://www.cksdrg.sk/sk/documents/medicinska-oblast>