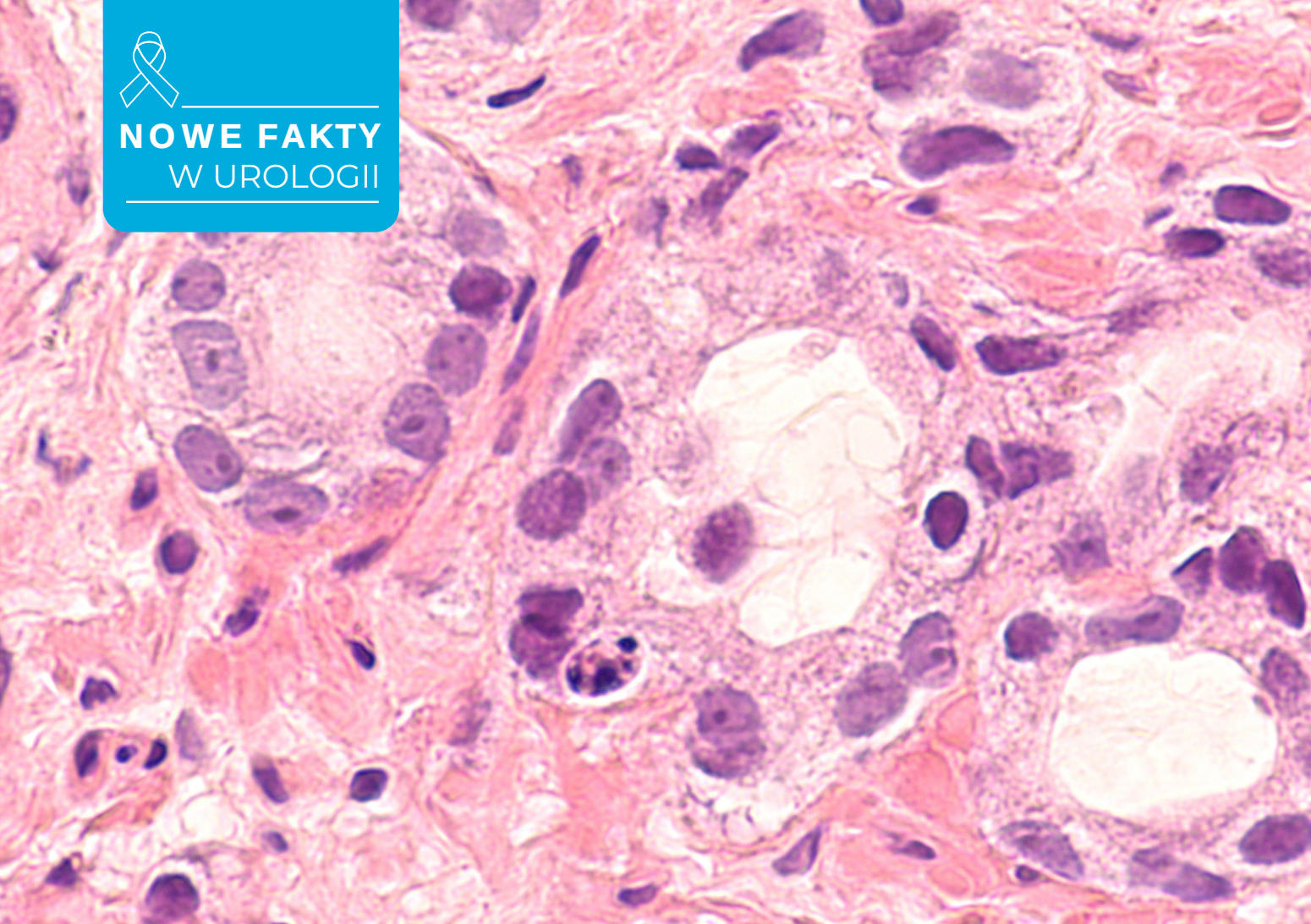




**NOWE FAKTY
W UROLOGII**



Nr 1 • 2021



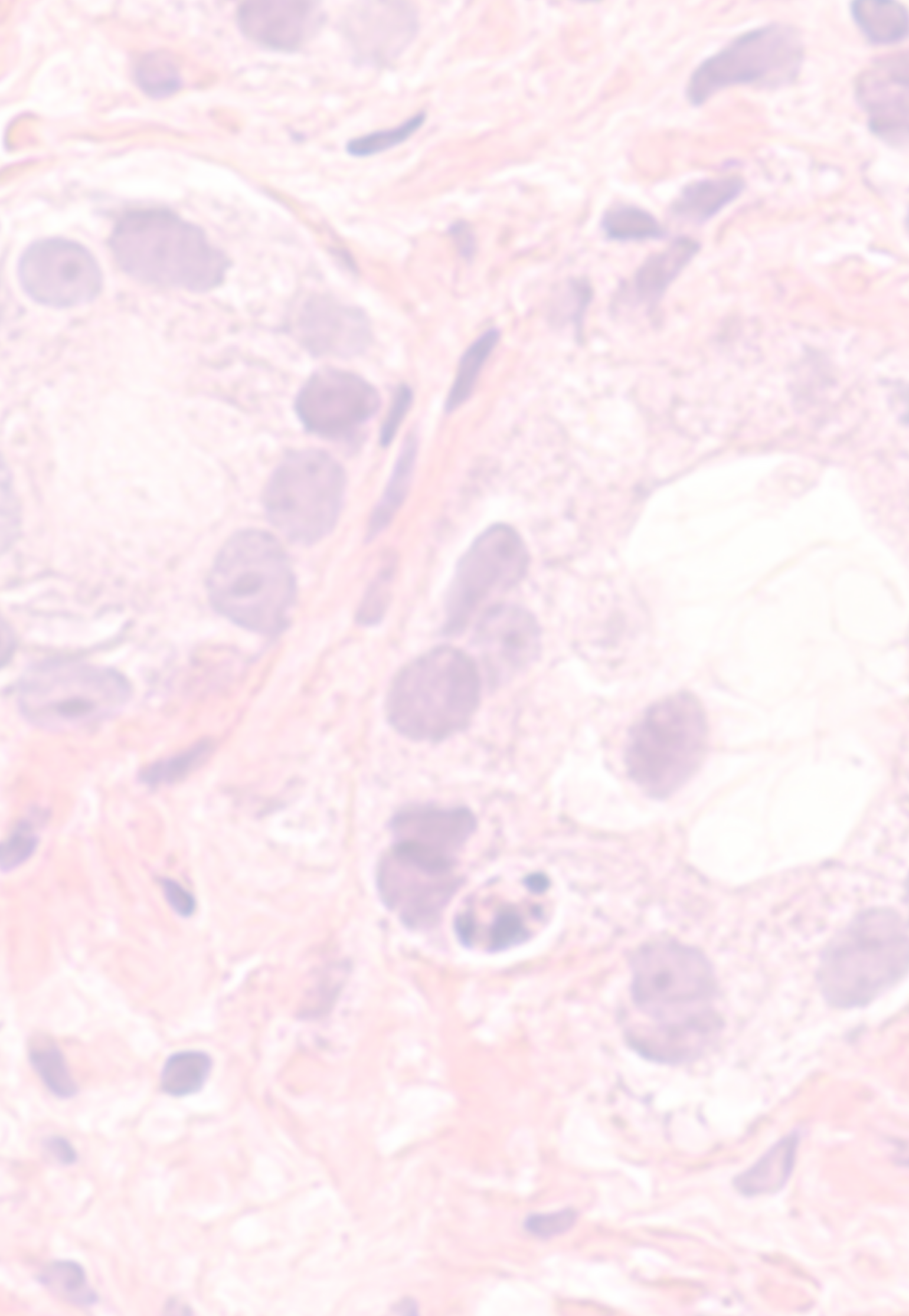
REKOMENDACJE
NIEZALEŻNEGO INSTYTUTU
OCHRONY ZDROWIA

Najnowsze wytyczne w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów

dr n. med. Mikołaj Przydacz
Kierownik naukowy: prof. dr hab. n. med. Piotr Chłosta



Polskie Towarzystwo Urologiczne



Wstęp

Rak gruczołu krokowego jest obecnie uznawany za jeden z największych problemów medycznych. Jest on złożoną chorobą, w której specyficzne cechy takie jak wiek chorego, choroby współistniejące i indywidualne preferencje pacjenta mają wpływ na optymalny wybór leczenia. Jest on drugim najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym u mężczyzn, stanowiąc około 15% wszystkich diagnozowanych nowotworów [1]. Częściej występuje wśród starszych osób (po 79. roku życia jego częstość szacowana jest na 59%, zakres 48-71%) i dlatego jest istotnym problemem medycznym w krajach rozwiniętych [2].

Istnieją trzy najważniejsze czynniki ryzyka dla raka stercza: podeszły wiek, pochodzenie etniczne, czynniki dziedziczne. Ryzyko rozwoju raka gruczołu krokowego u mężczyzn, których krewni pierwszego stopnia zachorowali na ten nowotwór jest dwukrotnie większe od ryzyka występującego u mężczyzn, których krewni nie chorują lub nie chorowali na raka prostaty. Ryzyko rozwoju raka stercza u mężczyzn mających co najmniej dwóch krewnych pierwszego stopnia chorujących na ten nowotwór jest 5-11-krotnie większe niż u pozostałych. Obecnie nie ma wiarygodnych dowodów na to, że jakiegokolwiek środki zapobiegawcze mogą zmniejszyć ryzyko wystąpienia tego nowotworu.

Pacjenci z rakiem stercza ograniczonym do narządu są obecnie przeważnie poddawani leczeniu radykalnemu (chirurgia lub radioterapia) z intencją wyleczenia, a następnie ścisłemu monitorowaniu, które odbywa się głównie przez regularne oznaczanie stężenia antygenu specyficznego dla gruczołu krokowego (ang. *prostate specific antigen*, PSA) [1]. Jednakże około 30% chorych po leczeniu radykalnym doświadczy nawrotu choroby [3].

Terapia deprywacji androgenów (terapia antyandrogenowa, ang. *androgen deprivation therapy*, ADT) jest podstawą leczenia zaawansowanego raka gruczołu krokowego i zwykle prowadzi do regresji choroby zasadniczej, co jest powszechnie oceniane poprzez badanie stężenia PSA, badania radiologiczne/obrazowe oraz analizę stanu klinicznego chorego [4]. U chorych po zabiegu prostatektomii radykalnej ze wzrostem stężenia PSA oraz ze współistniejącymi innymi korzystnymi czynnikami rokowniczymi stosuje się radioterapię łoża pooperacyjnej wraz z deprywacją androgenową w celu uzyskania długoterminowej kontroli biochemicznej i wydłużenia przeżycia specyficznego dla raka [5]. Niestety u części pacjentów obserwowany będzie dalszy wzrost stężenia PSA lub wystąpi nawrót biochemiczny choroby. U tych chorych przerywane lub ciągłe leczenie z wykorzystaniem deprywacji androgenów jest podstawową opcją terapeutyczną [6]. Pomimo że w początkowej fazie 80-90% mężczyzn odpowie na zastosowane leczenie, u znacznej części z nich

obserwowany będzie w późniejszym czasie dalszy stopniowy wzrost stężenia PSA pomimo kastracyjnego stężenia testosteronu, prowadząc do biologicznej transformacji choroby określanej mianem raka stercza opornego na kastrację (ang. *castration-resistant prostate cancer*, CRPC). CRPC jest heterogennym i szeroko rozumianym stanem chorobowym, gdyż może obejmować zarówno progresję biochemiczną bez radiologicznych lub klinicznych dowodów na obecność przerzutów, jak i może być związany z obecnością przerzutów oraz objawów klinicznych świadczących o uogólnieniu procesu nowotworowego. Jak dotąd opisano różne mechanizmy mogące prowadzić do oporności na kastrację wskazując na zmiany w ekspresji i działaniu receptorów androgenowych, syntezę androgenów w komórkach nowotworowych oraz liczne mutacje [7, 8]. Uznaje się, że główną rolę w omawianym procesie rozwoju oporności na kastrację odgrywają receptory androgenowe, dlatego obecnie stosowane i rozwijane terapie koncentrują się na hamowaniu szlaku sygnałowego receptora androgenowego [9, 10].

Definicje

Według aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (ang. *European Association of Urology*, EAU) [1] rak stercza oporny na kastrację definiowany jest jako rak stercza z kastracyjnym stężeniem testosteronu w surowicy krwi (<50 ng/dl lub 1,7 nmol/l) oraz dodatkowo:

- progresją biochemiczną: trzy kolejne wzrosty PSA w odstępie co najmniej jednego tygodnia skutkujące dwoma 50% wzrostami powyżej najniższego poziomu i PSA>2 ng/ml

lub

- progresją radiologiczną – pojawienie się nowych zmian chorobowych: dwie lub więcej nowe zmiany kostne w scyntygrafii kośćca lub zmiana w zakresie tkanek miękkich, do oceny należy używać kryteriów RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) [11].

Progresja wyłącznie objawowa jest kwestionowana i należy ją w dalszym ciągu analizować i badać.

Przedstawione wytyczne odnoszą się ściśle do raka stercza opornego na kastrację bez przerzutów (ang. *non-metastatic* (M0) *castration-resistant prostate cancer*, nmCRPC, M0CRPC), czyli do stanu chorobowego, w którym stężenie PSA nadal wzrasta pomimo kastracyjnego stężenia testosteronu w surowicy bez obecności zmian przerzutowych w badaniach obrazowych.

Ze względu na to, że w ostatnim czasie pojawiają się coraz nowsze, bardziej czułe metody obrazowania – zwiększa się również dokładność diagnostyczna różnych stanów progresji raka stercza, co przekłada się na nowsze i wcześniejsze metody leczenia. Szczegółne miejsce



w terapii omawianych pacjentów zajmują antagoniści receptorów androgenowych nowej generacji. Przed ich pojawieniem się u jednego na trzech pacjentów z MOCRPC w ciągu 2 lat od rozpoznania występowały przerzuty [4]. Pojawienie się przerzutów, szczególnie przerzutów kostnych jest ściśle związane zarówno z chorobowością, jak i śmiertelnością specyficzną dla raka gruczołu krokowego [12-16]. Co istotne mediana przeżycia wolnego od przerzutów kostnych (ang. *bone-metastasis-free survival*, bone-MFS) nieleczonych pacjentów z rakiem stercza MOCRPC wynosi od 25 do 30 miesięcy [12-16]. W związku z tym istotna część obecnie dostępnych badań jako pierwotny punkt końcowy analizowała poprawę przeżycia wolnego od przerzutów (ang. *metastasis-free survival*, MFS).

Rak stercza oporny na kastrację bez przerzutów

Częste oznaczanie PSA u mężczyzn poddawanych leczeniu antyandrogenowemu skutkuje wcześniej wykryciem progresji biochemicznej. U chorych z CRPC i bez rozpoznanych przerzutów w scyntygrafii, bądź tomografii komputerowej bazowe stężenie PSA, tempo wzrostu PSA (ang. *PSA velocity*, PSA V) oraz czas, w którym wartość PSA podwaja się (ang. *PSA doubling time*, PSA-DT) istotnie korelują z czasem do wystąpienia pierwszych przerzutów kostnych, medianą przeżycia wolnego od przerzutów kostnych oraz przeżyciem

całkowitym [13, 17]. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Urologicznego czynniki te można wziąć pod uwagę przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych, których pacjentów należy oceniać pod kątem choroby przerzutowej [1]. Konsensus grupy RADAR (ang. *Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence*) sugeruje wykonanie badania scyntygrafii kośćca oraz badania tomografii komputerowej gdy stężenie PSA osiągnie 2 ng/ml, a przy ujemnym wyniku powtórzenie ich gdy stężenie PSA osiągnie 5 ng/ml, a następnie kolejne powtórzenia przy każdym podwojeniu wartości stężenia PSA na podstawie ocen stężeń wartości PSA wykonywanych co 3 miesiące u bezobjawowych chorych [14]. Pacjenci objawowi powinni zostać poddani odpowiednim badaniom niezależnie od poziomu PSA. Należy jednak zwrócić uwagę, że przy zastosowaniu coraz czulszych metod obrazowania diagnostycznego, takich jak PET/CT PSMA lub MRI całego ciała szacuje się, że u większej liczby pacjentów stawiana będzie diagnoza wczesnego przerzutowego raka stercza opornego na kastrację (ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*, mCRPC) [1].

Leczenie raka stercza opornego na kastrację bez przerzutów

Większość wytycznych opublikowana przed 2018 rokiem z uwagi na ówczesny brak możliwości leczenia raka

stercza opornego na kastrację bez przerzutów, zaleca kontynuację ADT i monitorowanie pacjentów wraz z obserwacją pod kątem choroby wysokiego lub niskiego ryzyka [18]. Najnowsze wytyczne EAU uwzględniają trzy nowe możliwości leczenia pacjentów z MOCRPC: apalutamid, enzalutamid i darolutamid.

Trzy duże, bardzo dobrze zaprojektowane, randomizowane, kontrolowane badania fazy III, których wyniki opublikowano na przestrzeni ostatnich dwóch lat udowodniły skuteczność wymienionych leków:

- badanie SPARTAN – apalutamid vs. placebo [19],
- badanie PROSPER – enzalutamid vs. placebo [20],
- badanie ARAMIS – darolutamid vs. placebo [21].

Głównym punktem końcowym w badaniach było przeżycie wolne od przerzutów. Obecność przerzutów wykluczono (status M0) z wykorzystaniem badań obrazowych metodami tomografii komputerowej i scyntygrafii kośćca. Do badania włączono jedynie chorych z wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów, z krótkim PSA-DT wynoszącym <10 miesięcy. Wszystkie badania wykazały znaczące korzyści z dodania każdego z wyżej wymienionych leków do ADT w zakresie przeżycia wolnego od przerzutów:

- badanie SPARTAN: mediana MFS wyniosła 40,5 miesiąca w grupie chorych leczonych apalutamidem vs. 16,2 miesiąca w grupie placebo (współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR) dla przerzutów lub zgonu, 0,28, 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*, CI): 0,23-0,35, $p < 0,001$) [19],
- badanie PROSPER: mediana MFS wyniosła 36,6 miesiąca w grupie chorych leczonych enzalutamidem vs. 14,7 miesiąca w grupie placebo (HR dla przerzutów lub zgonu, 0,29; 95% CI: 0,24-0,35, $p < 0,001$) [20],
- badanie ARAMIS: mediana MFS wyniosła 40,4 miesiąca w grupie chorych leczonych darolutamidem vs. 18,4 miesiąca w grupie placebo (HR: 0,41, 95% CI: 0,34-0,50; 2-sided $p < 0,0001$) [21].

Dodanie apalutamidu, enzalutamidu lub darolutamidu do ADT doprowadziło jednak do częstszego występowania działań niepożądanych w porównaniu z placebo. Zaprzeszczenie leczenia z powodu toksyczności dotyczyło 10,6% pacjentów leczonych apalutamidem w porównaniu do 7,0% przyjmujących placebo [19]. Odsetek działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia wyniósł odpowiednio 9% dla enzalutamidu oraz 6% dla placebo [20]. W przypadku darolutamidu,

8,9% przyjmujących go pacjentów przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych w porównaniu do 8,7% chorych przyjmujących placebo [21]. Niemniej wszystkie trzy leki były ogólnie dobrze tolerowane. Tak więc biorąc pod uwagę długoterminowość omawianych terapii u chorych pierwotnie bezobjawowych należy wziąć pod uwagę potencjalne działania niepożądane i odpowiednio poinformować pacjenta. W związku z tym zaleca się, aby w doborze odpowiedniego leczenia brać pod uwagę jakość życia związaną z ewentualnymi działaniami niepożądanymi oraz interakcjami lekowymi [4].

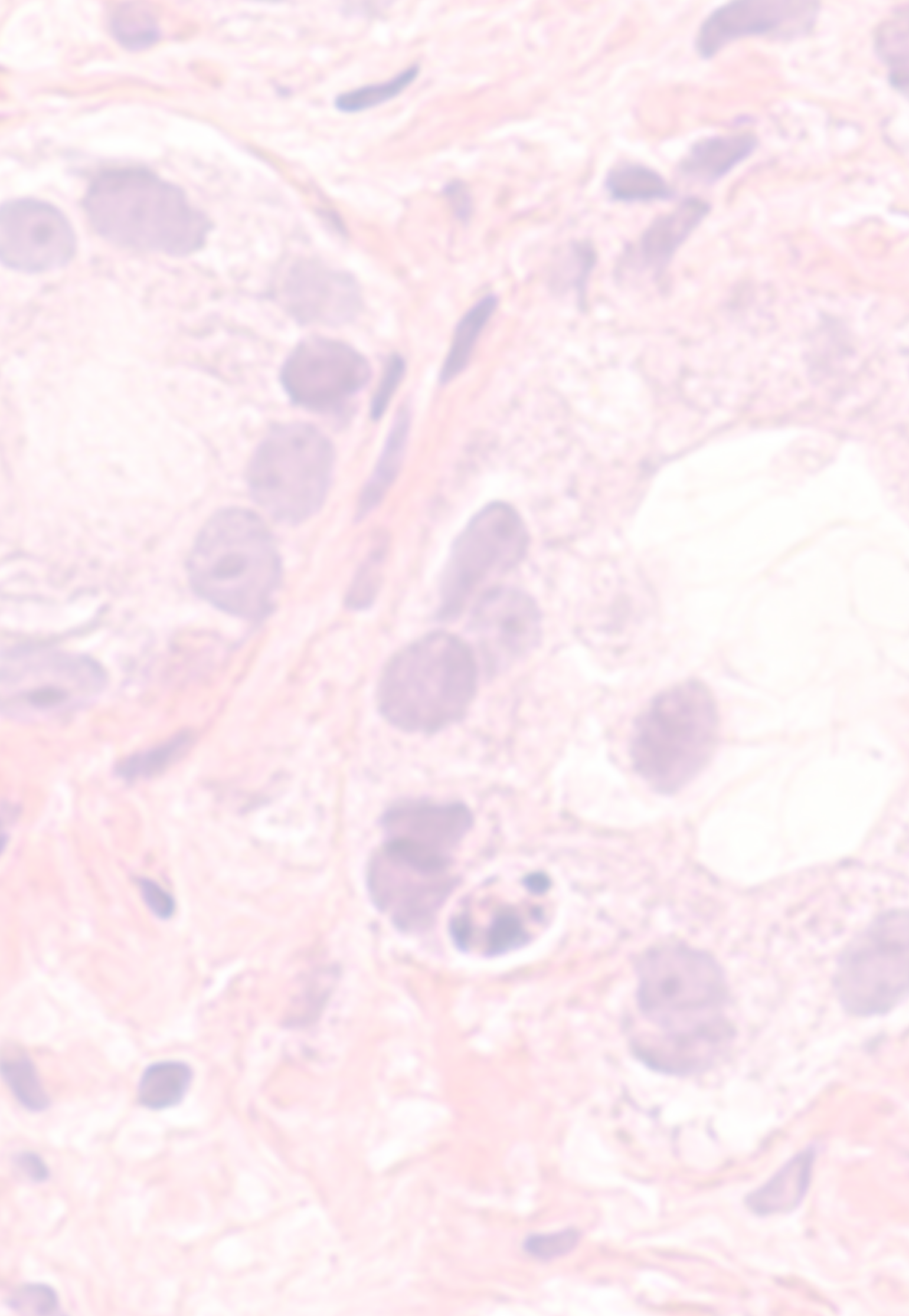
Należy również pamiętać, że wciąż nie jest całkowicie jasne czy korzyści w zakresie przeżycia wolnego od przerzutów przekładają się na poprawę całkowitego przeżycia (ang. *overall survival*, OS) [18]. Pomimo braku istotności statystycznej w omawianych powyżej publikacjach, analizujących dane na wczesnych etapach faz trzecich dla wszystkich trzech omawianych leków nowej generacji, widoczny był trend w poprawie OS w porównaniu z placebo [19-21]. Wpływ apalutamidu, enzalutamidu oraz darolutamidu na OS został jednak ostatnio znacznie dokładniej przedstawiony [22]. Najnowsze publikacje pokazują, że pomimo pojedynczych drobnych różnic pomiędzy omawianymi trzema lekami współczynniki ryzyka dla przeżycia całkowitego obliczone dla apalutamidu [23], enzalutamidu [24] i darolutamidu [25] są istotnie statystycznie różne w porównaniu z placebo. Współczynniki ryzyka są również porównywalne pomiędzy lekami [22]. Nie uległ również zmianie profil bezpieczeństwa omawianych leków.

Podsumowanie

Rak stercza oporny na kastrację bez przerzutów jest stadium rozwoju raka gruczołu krokowego, w którym obserwuje się progresję biochemiczną choroby (wzrost stężenia PSA oznaczanego w surowicy pacjenta) ze współwystępującym kastracyjnym stężeniem testosteronu i brakiem przerzutów w badaniach obrazowych. Obecnie dostępne dane o wysokim stopniu wiarygodności pozwalają zarekomendować apalutamid, enzalutamid oraz darolutamid pacjentom z MOCRPC i wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSA-DT <10 miesięcy) w celu wydłużenia czasu do wystąpienia przerzutów oraz przeżycia całkowitego (*level of evidence: 1, grade of recommendation: A*, na podstawie zmodyfikowane systemu Oksfordzkiego dla wytycznych i rekomendacji).

Referencje

1. European Association of Urology (EAU), Oncology Guidelines [Internet]; Prostate Cancer, Published: 2020 [Cited: 2020 December]. Available from: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
2. Bell KJ, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer* 2015. 137, 1749-1757.
3. Tombal B, Miller K, Boccon-Gibod L, et al. Additional analysis of the secondary end point of biochemical recurrence rate in a phase 3 trial (CS21) comparing degarelix 80 mg versus leuprolide in prostate cancer patients segmented by baseline characteristics. *European urology* 2010. 57, 836-842.
4. Gupta R, Sheng IY, Barata PC, Garcia JA. Non-metastatic castration-resistant prostate cancer: current status and future directions. *Expert Rev Anticancer Ther* 2020. 20, 513-522.
5. Carrie C, Hasbini A, de Laroche G, et al. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016. 17, 747-756.
6. Duchesne GM, Woo HH, Bassett JK, et al. Timing of androgen-deprivation therapy in patients with prostate cancer with a rising PSA (TROG 03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016. 17, 727-737.
7. Karantanos T, Evans CP, Tombal B, et al. Understanding the mechanisms of androgen deprivation resistance in prostate cancer at the molecular level. *European urology* 2015. 67, 470-479.
8. Chandrasekar T, Yang JC, Gao AC, Evans CP. Targeting molecular resistance in castration-resistant prostate cancer. *BMC Med* 2015. 13, 206.
9. Mohler JL, Gregory CW, Ford OH, 3rd, et al. The androgen axis in recurrent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2004. 10, 440-448.
10. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res* 2008. 68, 4447-4454.
11. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009. 45, 228-247.
12. Scher HI, Solo K, Valant J, Todd MB, Mehra M. Prevalence of Prostate Cancer Clinical States and Mortality in the United States: Estimates Using a Dynamic Progression Model. *PLoS One* 2015. 10, e0139440.
13. Smith MR, Kabbavar F, Saad F, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005. 23, 2918-2925.
14. Crawford ED, Stone NN, Yu EY, et al. Challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer. *Urology* 2014. 83, 664-669.
15. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015. 16, 152-160.
16. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012. 367, 1187-1197.
17. Smith MR, Cook R, Lee KA, Nelson JB. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer* 2011. 117, 2077-2085.
18. Danielson B, Saad F, So A, et al. Management algorithms for prostate-specific antigen progression in prostate cancer: Biochemical recurrence after definitive therapy and progression to non-metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada* 2019. 13, 420-426.
19. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018. 378, 1408-1418.
20. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018. 378, 2465-2474.
21. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Darolutamide in Non-metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019. 380, 1235-1246.
22. Swami U, Agarwal N. Improvement in overall survival with Apalutamide, Darolutamide and Enzalutamide in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer treatment and research communications* 2020. 25, 100205.
23. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *European urology* 2020.
24. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2020. 382, 2197-2206.
25. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *N Engl J Med* 2020. 383, 1040-1049.



PATRONAT NAUKOWY:

