

Abirateron acetát a kvalita života pacientů s kastračně rezistentním karcinomem prostaty

Otakar Čapoun

Urologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze

Úvod

Karcinom prostaty (KP) je nejčastější nádorové onemocnění u mužů a po karcinomu plic druhá nejčastější příčina úmrtí z onkologických diagnóz. Podle dat z Národního onkologického registru dosáhla incidence KP v roce 2010 hodnoty 131/100 000 mužů, což představuje více než pětinasobný vzestup za posledních třicet let. Zajímavý je fakt, že od počátku nového tisíciletí došlo k zastavení nárůstu mortality, která se nyní pohybuje kolem 28/100 000 mužů. Celoživotní pravděpodobnost onemocnění KP dosahuje nyní přibližně 20%. Česká republika má jeden z nejlepších onkologických registrů na světě, na základě analýzy dat je tak možné predikovat počet nových případů a úmrtí na KP v příštích letech. V roce 2013 bude nově diagnostikováno s KP přibližně 8 340 mužů, z toho více než 1 000 (12,2%) s primárně metastatickým postižením.¹ V posledních desetiletích došlo k výraznému zlepšení prognózy pacientů s KP, pětileté přežití ve stadiu lokalizovaného nebo lokálně pokročilého KP dosahuje téměř 100%, bohužel u metastatického KP je to pouze 29%. Celkové pětileté přežití bez ohledu na stadium onemocnění se nicméně od roku 1980 zvýšilo z 68% na současných 99%, desetileté a patnáctileté nádorově-specifické přežití pak dosahuje 98%, resp. 91%.² Na relativně příznivých trendech se nepochybně podílí několik faktorů. Jedná se především o zavedení testu prostatického specifického antigenu (PSA) do obecné praxe a vyhledávání KP v rámci různých screeningových programů nebo postupů. Dalším faktorem je časná indikace moderní radikální léčby s nižším výskytem komplikací včetně bezprostřední mortality. Efekt léčby ale můžeme

nejlépe hodnotit u pacientů s metastatickým postižením, u kterého je primární metodou hormonální léčba. Přibližně 10-20% pacientů vstoupí během pětileté androgenní blokády do fáze kastračně rezistentního KP (CRPC). Výčet možností léčby pacientů s CRPC zdaleka přesahuje rozsah tohoto sdělení, nicméně je nutné zmínit, že do výzkumu a vývoje léků pro toto stadium bylo v posledních letech investováno obrovské množství úsilí a prostředků. Pacientům tak můžeme nabídnout řadu účinných preparátů, jejichž cílem je nejen zlepšit kvalitu života, ale také dosáhnout jeho prodloužení při zachování soběstačnosti pacientů. V poslední době se největší význam přikládá novým hormonálním preparátům, a to vzhledem k jejich bezpečnostnímu profilu, perorálnímu podávání a kastračnímu potenciálu, který více než desetinásobně převyšuje konvenční úroveň hladiny testosteronu (20-50 ng/dl) dosažené po bilaterální orchiektomii nebo aplikaci LHRH analog. Dva preparáty (abirateron acetát, enzalutamid) již byly schválené pro léčbu CRPC, další hormonální látky (orteronel, galetterone, ODM-201, CFG920, GTx-758, ARN-509) jsou testovány v různých fázích klinických zkoušek.

Prognóza stadia CRPC

Toto stadium má vůbec nejhorší prognózu se střední dobou přežití 9-27 měsíců. Nejlepší prognózu mají pacienti s asymptomatickou progresí PSA po radikální léčbě bez přítomnosti metastáz, nejkratší dobu přežívají muži s rozsáhlým symptomatickým postižením skeletu nebo jiných orgánů.³ Prognostické modely u pacientů s CRPC vycházejí, bohužel, z retrospektivních analýz značně nehomogenních souborů. Nejčastěji užívaný nomogram byl publikován již v roce 2003 a vychází z metanalýzy šesti protokolů zahrnujících celkem 1101 pacientů s CRPC. Mezi sledované parametry patří hladina PSA, LDH, ALP a hemoglobinu, Gleasonovo skóre (GS) karcinomu, přítomnost viscerálních metastáz a performance status pacienta. Na základě těchto parametrů byly vytvořeny čtyři rizikové skupiny, u kterých byl definován statisticky signifikantní rozdíl přežití (7,5-27,2 měsíců).⁴ Další statistický model je dostup-

ný on-line na stránkách Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (www.mskcc.org). V multivariační analýze 433 pacientů byly pro predikci přežití významné parametry Karnofsky performance status a hladiny hemoglobinu, ALP, LDH a albuminu. Rozdíl mezi přežitím jednotlivých kvartilů souboru opět dosáhl signifikantního rozdílu (medián 6,2-18,1 měsíců).

Kvalita života pacientů s metastatickým KP

Největší úsilí v hodnocení kvality života pacientů s KP je věnováno mužům po radikální léčbě. V letošním roce byla zveřejněna jedna z mála ucelených studií, která hodnotila kvalitu života u pacientů s různými stadii KP. Celkem 514 pacientů vyplnilo standardizovaný dotazník EORTC QLQ-C30. Nejvyšší skóre bylo zaznamenáno u skupiny pacientů v režimu aktivního sledování, zatímco nejnižší kvalita života u pacientů s metastatickým KP a současnou chemoterapií. Rozdíly mezi jednotlivými stadii KP byly signifikantní v emoční a sociální oblasti ($p < 0,001$). Mezi různými modalitami léčby byly shledány významné rozdíly v roli pacienta a dále ve fyzické, emoční a sociální oblasti ($p < 0,001$).⁵ Metastatický KP je závažné onemocnění, které limituje pacienty v každodenní činnosti a ohrožuje jejich zdravotní stav rizikem akutního vzniku kostní příhody (SRE – skeletal-related event). Nejvíce omezující stavy jsou únava, bolesti, mikční obtíže, pokles

libida, erektilní dysfunkce a metabolický syndrom plynoucí z primární hormonální léčby (tabulka 1).⁶ Únava je dominantní syndrom vyskytující se u pacientů s metastatickým KP, který vyplývá ze samotného nádorového onemocnění, z protinádorové léčby nebo reaktivní deprese. Problém vzniku únavy byl dobře studován, mezi hlavní patofyziologické mechanismy patří zvýšená produkce serotoninu v CNS spolu s nárůstem 5-HT receptorů. Dochází tak ke změně ve funkci hypotalamo-hypofýzo-adrenální (HHA) osy s pocitem neschopnosti vykonávat fyzickou práci. Stav je dále spojen s relativně nižší hladinou kortizolu oproti zdravé populaci a slabší odpovědi HHA osy na stresové podněty. Byly popsány také závažné změny v cirkadiálním rytmu u pacientů s nádorovým onemocněním jak na úrovni sekrece hormonů a dalších cirkulujících proteinů, změn teploty, poruch funkce imunitního systému nebo v narušeném vzorci fyzické aktivity a odpočinku v průběhu dne. Patofyziologický podklad vzniku svalové únavy spočívá v poruše regenerace ATP ve svalové tkáni. Vliv na únavu může mít také aktivace vagální

Tabulka 1: Změny a komplikace při dlouhodobé hormonální blokádě⁶

Metabolické změny	Osteoporóza, fraktury	Kognitivní a mentální změny	Porucha soustředění
	↑cholesterol, triglyceridy		Porucha paměti
	Inzulinová rezistence		Deprese
	Metabolický syndrom		Poruchy spánku
	Kardiovaskulární komplikace		Únava
Projevy tělesné feminizace	Gynekomastie	Sexuální změny	Snížení libida
	Bolest prsou		Erektilní dysfunkce
	Návaly horka/pocení		Menší objem ejakulátu
	Zvýšení hmotnosti		Inkontinence při orgasmu
	Změna distribuce tukové tkáně		Nižší orgasmický prožitok
	Snížení svalové hmoty		
	Řidnutí vlasů		

aferentace, která se může zatím nejasným mechanismem podílet na útlumu aktivity kosterního svalstva. Další studovanou oblastí stran únavy jsou různé cytokiny (TNF- α , IL-6 a IL-1 β), ačkoliv zde nebyla přímá spojitost s mírou únavy zatím prokázána.⁷

Stav únavy se manifestuje jako úbytek fyzické síly nebo duševní energie, které jsou spojeny se signifikantním snížením kvality života. Mimo únavu čelí pacienti ve stadiu CRPC také mnohem závažnějším komplikacím z metastatického postižení skeletu nebo omezením v denních činnostech. V současnosti je cílem (a dá se říci i nezbytností) všech klinických zkoušek prokázat nejen prodloužení života, ale i zlepšení jeho kvality a oddálení doby do vzniku kostní příhody. Požadavek i na tento efekt léčby je umocněn stále vyšší cenou léků uváděných na trh.

Abirateron acetát

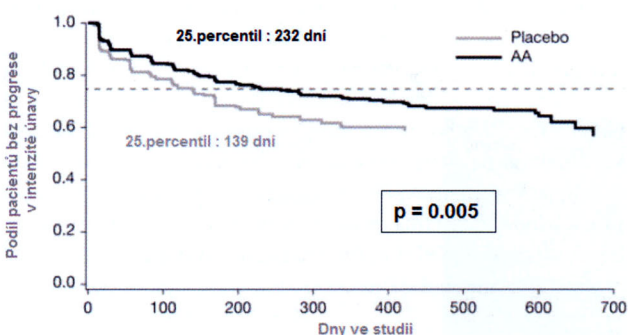
Mezi nové preparáty v léčbě CRPC patří blokátor syntézy testosteronu abirateron acetát (AA), který byl uveden na trh ve Spojených státech v dubnu 2011, v původní indikaci pro pacienty s progresí po docetaxelu. V prosinci 2012 byla indikace rozšířena i na pacienty před zahájením chemoterapie. Rozsah tohoto článku neumožňuje detailně popsat obě registrační studie, na konci března 2013 je navíc na webových stránkách www.clinicaltrials.gov k dispozici přibližně 50 aktivních studií s abirateronem a v České republice probíhá v současnosti „expanded access program“ v původně schválené indikaci bez kontroly placebem. Přehledné informace o účinnosti a bezpečnosti AA byly již v českém periodiku publikovány.⁸ Mezi nejčastější nežádoucí účinky AA patří hypertenze, hypokalémie a periferní otoky, což souvisí s mechanismem účinku léku. Z kardiálních účinků byla ve studii COU-AA-301 nejčastější tachykardie nízkého stupně a několik případů fibrilace síní. Suverénně nejčastěji hlášenou událostí v klinických studiích však byla únava bez rozdílu mezi AA nebo placebem (47 vs. 44 %), kterou se naše sdělení převážně zabývá.

Hodnocení kvality života u pacientů léčených abirateronem acetátem

Do dnešního dne byly zatím publikovány dvě vylejší analýzy výsledků registrační studie COU-

-AA-301, které se zabývají hodnocením kvality života a nežádoucích účinků léčby abirateronem. První práce zjišťovala míru únavy u pacientů s CRPC a vliv abirateronu na úpravu tohoto symptomu.⁹ Více než 95 % z celkového počtu 1195 pacientů vyplnilo dotazník Brief Fatigue Inventory. Dotazník byl vydán před zahájením léčby a poté každý měsíc až do ukončení léčby. Hodnocení se sestává ze tří otázek na závažnost únavy (intenzita) a šesti otázek na vliv únavy na pacientovy každodenní činnosti nebo náladu (interference). Zlepšení symptomu únavy bylo zaznamenáno při poklesu skóre o dva a více bodů po dvě následná měření. V průběhu léčby došlo ve skupině pacientů s AA oproti skupině s placebem ke statisticky signifikantnímu poklesu jak intenzity únavy (58,1 vs. 40,3 % mužů, $p=0,0001$), tak interference (55,0 vs. 38,0 %, $p=0,0075$). Medián doby do zlepšení stavu byl o 135 dní kratší ve skupině s AA, nicméně zde nebylo dosaženo signifikantního rozdílu ($p=0,0117$). Abirateron navíc prodloužil dobu do progresse obou sledovaných parametrů únavy (medián 232 vs. 139, resp. 281 vs. 139 dní, graf 1). Následná analýza prokázala signifikantní zlep-

Graf 1: Podíl pacientů bez progresse v intenzitě únavy ve studii COU-AA-301⁹



šení ve všech parametrech bez ohledu na vstupní úroveň intenzity nebo interference únavy. Autoři zmiňují také nezanedbatelný vliv samotného prednisonu na zlepšení únavy, jak již bylo prokázáno v jiných studiích. Významný podíl na pokles únavy může mít také pouhé ukončení chemoterapie, zvláště pokud nedochází k progresi onemocnění. Počet předchozích cytotoxických režimů a doba do zahájení léčby AA od posledního cyklu docetaxelu byly nicméně v obou skupinách stejné. Autoři také připomínají obecná doporučení stran managementu únavy spojené s nádorovým onemocněním, mezi které patří fyzické cvičení, psychosociální intervence, výživa a dostatek spánku. Jedním z úskalí analýzy může být fakt, že sběr dat probíhal při běžných návštěvách během studie. U pacientů, kteří se na návštěvu nedostavili, lze předpokládat největší

míru únavy a jiných symptomů, což mohlo vést k relativně lepším výsledkům statistického hodnocení.

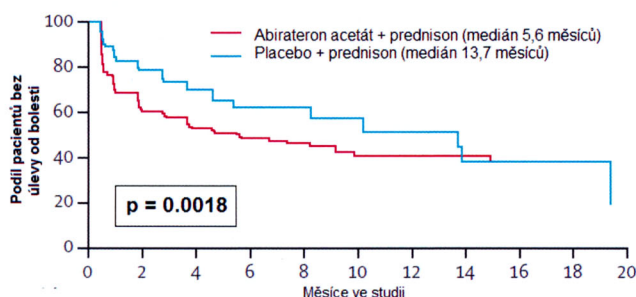
Na kongresu European Multidisciplinary Cancer Congress ve Stockholmu byly formou abstraktu prezentovány v roce 2011 další dílčí výsledky studie COU-AA-301. Autoři hodnotili funkční stav pacientů pomocí validovaného instrumentu (FACT-P dotazník). Obdobně jako ve výše zmíněném sdělení byl prokázán statisticky signifikantní rozdíl ve vlivu AA na funkční stav pacientů od počáteční úrovně a na každé další návštěvě. Abirateron také oddálil zhoršení ve většině parametrů dotazníku FACT-P.¹⁰

Druhá velká analýza se týká hodnocení symptomu bolesti, který byl ve studii COU-AA-301 také prospektivně sledován.¹¹ Symptomatické kostní postižení je jedním ze základních projevů mCRPC. Přežití pacientů s mCRPC je jednoznačně spojeno s mírou postižení skeletu, se závažností bolestivých stavů a s případným vznikem SRE. Na základě jasného benefitu v přežití u pacientů ve skupině AA + prednison byly další analýzy cíleny na hodnocení kvality života a úlevy od symptomů. Progrese CRPC ve studii COU-AA-301 byla definována buď zhoršením radiografického nebo klinického nálezu anebo progresí hladiny PSA. Hodnocení bolesti bylo provedeno pomocí dotazníku Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF), který pacienti vyplňovali při screeningu, v polovině prvního cyklu a první den každého dalšího cyklu. Souběžně s vyplněním dotazníku byly sbírány údaje o aktuálním užívání analgetik podle klasifikace WHO (0 – žádná analgetika, 1 – neopioidní analgetika, 2 – opiáty pro středně závažnou bolest, 3 – opiáty pro silnou bolest). Obdobně jako u BFI byly v rámci hodnocení bolesti sledovány dva hlavní parametry: intenzita bolesti v posledních 24 hodinách a vliv bolesti na každodenní aktivity. Klinicky signifikantní míra bolesti byla definována stupněm čtyři na stupnici intenzity bolesti (0 – žádná bolest, 10 – nejhorší představitelná bolest). Paliace bolesti byla definována jako 30% zlepšení skóre proti vstupní hodnotě, potvrzené na dvou po sobě následujících

návštěvách, současně bez navýšení analgetik. Celkem 1 068 (89,4%) pacientů mělo v době zařazení do studie kostní metastázy. Intenzita bolesti byla na začátku studie v obou skupinách shodná (průměr 2,42 vs. 2,39, $p=0,774$). V průběhu klinického zkoušení došlo k signifikantnímu zlepšení intenzity bolesti ve skupině s AA oproti placebo (45,0 vs. 28,8%, $p=0,0005$), benefit byl prokázán i na vliv bolesti v denních aktivitách pacientů (60,1 vs. 38,0%, $p=0,0002$). Nástup úlevy od bolesti byl ve skupině s AA rychlejší (medián 5,6 vs. 13,7 měsíců, $p=0,0018$, graf 2), obdobně jako byla delší doba do následné progresce, ačkoliv medián progresce nebyl dosažen ($p=0,0088$). U pacientů s AA také nastalo méně případů SRE (28,9 vs. 40,9% ve 12 měsících léčby) a přibližně o šest procent méně pacientů dostávalo konkomitantně bisfosfonáty. V diskusi autoři zmiňují fakt, že kostní bolest je prognostickým faktorem pro vznik SRE. Riziko úmrtí ve stadiu CRPC se u kostních metastáz zvyšuje 6,6krát oproti pacientům s pouhou elevací PSA a 10,2krát při souběhu kostních metastáz a SRE. Dále upozorňují na výsledky studií s kyselinou zoledronovou, denosumabem a na nejnovější preparáty cabozantinib a alpharadin, které se testují u mCRPC. Bude pravděpodobně nutné ověřit i předpokládaný synergický účinek nových hormonálních látek s preparáty, které ovlivňují metabolismus kostních metastáz jiným mechanismem. Studie s abirateronem v kombinaci například s alpharadinem jistě proběhnou.

Metastatický CRPC je závažné onemocnění s velmi špatnou prognózou stran přežití a vzniku vážných komplikací. Navíc ale také omezuje pacienty v denních činnostech, snižuje jejich soběstačnost i společenské uplatnění, nemluvě o ekonomických aspektech léčby onemocnění v tomto stadiu, které mnohonásobně převyšují náklady radikální terapie. Proto podporujeme účast pacientů v klinických studiích, pokud jsou pro ně k dispozici. Účinek nových hormonálních preparátů dokazuje, že zachování androgenní dependence KP je patrné i při zatím uznávané kastraci hladině testosteronu. Nejdůležitějším úkolem pro další výzkum bude tedy určit skupiny pacientů, které budou jednoznačně profitovat z časného, dlouhodobého nebo i opakovaného podávání uvedených nových látek. Je-

Graf 2: Podíl pacientů bez úlevy od bolesti ve studii COU-AA-301¹¹



nom pečlivým výběrem bude totiž možné tuto nákladnou léčbu cíleně využít a pro další pacienty zajistit maximální komfort a péči v poslední fázi jejich nemoci.

„Tento materiál vznikl za finanční podpory společnosti Janssen-Cilag s.r.o.“

MUDr. Otakar Čapoun

Urologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze

e-mail: otakar.capoun@seznam.cz

Literatura

1. Mužík J, Dušek L, Babjuk M, Kubásek M, Fínek J, Petruželka L. Uroweb – webový portál pro analýzu a vizualizaci epidemiologie, diagnostiky a léčby urologických malignit [online]. Masarykova univerzita, Brno, 2013. [cit. 2013-03-16]. Dostupný z: <http://www.uroweb.cz>. ISSN 1804-6371. Verze 1.6d.
2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2012. Atlanta: American Cancer Society 2012.
3. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. Eur Urol 2011;59(4):572-583.
4. Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, et al. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. J Clin Oncol 2003;21(7):1232-1237.
5. Vanagas G, Mickeviciene A, Ulys A. Scand J Public Health 2013;41(1):58-64. Does quality of life of prostate cancer patients differ by stage and treatment?
6. Casey RG, Corcoran NM, Goldenberg SL. Quality of life issues in men undergoing androgen deprivation therapy: a review. Asian J Androl 2012 Mar;14(2):226-31.
7. Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP, et al. Mechanisms of cancer-related fatigue. Oncologist 2007;12 Suppl 1:22-34.
8. Matoušková M. Abirateron acetát – nová možnost léčby kastročně rezistentního karcinomu prostaty. Farmakoterapie 2012;8(5):512-518.
9. Sternberg CN, Molina A, North S, et al. Effect of abiraterone acetate on fatigue in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel chemotherapy. Ann Oncol 2012;Nov 14.
10. Harland S, de Bono JS, Haqq C, et al. Abiraterone acetate improves functional status in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post-docetaxel: results from the COU-AA-301 phase 3 study. In Presented at European Multidisciplinary Cancer Congress, Stockholm, Sweden, September 23-27, 2011.
11. Logothetis CJ, Basch E, Molina A, et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. Lancet Oncol 2012;Dec;13(12):1210-7.