

Léčba cílená na androgenní receptor u pacientů s metastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty

MUDr. Igor Richter, Ph.D.

Onkologická klinika 1. LF UK a FTN

Onkologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

Karcinom prostaty představuje nejčastější zhoubný nádor (po vyloučení nemelanomových kožních nádorů) u mužů. Ročně je v ČR diagnostikováno přibližně 8000 nových případů. Zhruba 15 % pacientů má v době diagnózy prokázáno metastatické postižení, nejčastěji ve skeletu. Metastatický karcinom prostaty je zpočátku hormon senzitivní onemocnění reagující na androgen deprivační terapii (ADT) s délkou trvání účinku po dobu 2-3 let. Následně dochází k progresi onemocnění, i přes kastroční hodnoty testosteronu. Onemocnění definujeme jako metastatický kastročně rezistentní karcinom prostaty (mCRPC). Do roku 2010 byla jedinou léčbou s významným vlivem na prodloužení celkového přežití (OS) pacientů s mCRPC chemoterapie docetaxelem. Od roku 2010 dochází postupně k významnému rozšíření léčebných možností mCRPC v oblasti chemoterapie (kabazitaxel), léčby radiofarmaky (Rádium-223, Lutécium-177) a cílené terapie (PARP inhibitory). Dále bylo prokázáno, že i přes kastroční hodnoty testosteronu, má aktivace drah androgenního receptoru (AR) význam při další progresi onemocnění. Ovlivnění dráhy AR je dalším léčebným postupem u nemocných s mCRPC. Mluvíme o terapii cílenou na androgenní receptor (ARTA – androgen receptor targeted therapy). Mezi její představitele v léčbě mCRPC patří abirateron a enzalutamid.

ARTA jsme začali v klinické praxi používat od roku 2014. Cílem práce bylo zhodnocení léčebných výsledků a tolerance ARTA u 130 pacientů s mCRPC. Celkem 64 pacientů bylo léčeno ARTA v první linii léčby, 66 pacientů bylo léčeno ARTA po podání chemoterapie. Při analýze přežití bez známek progresu (PFS) a OS jsme pozorovali statisticky významné prodloužení u nemocných léčených ARTA v první linii ve srovnání s indikací léčby po podání chemoterapie. Při analýze faktorů jsme u obou skupin pacientů pozorovali významnou závislost poklesu PSA o více než 50 % na prodloužení jak PFS, tak i OS. V případě časného poklesu PSA do 3 měsíců od zahájení ARTA léčby bylo prodloužení PFS i OS ještě více signifikantní. Důležitou skutečností byla dále přijatelná tolerance léčby. Jedná se o dlouhotrvající terapii, proto je dobrá snášenlivost důležitá pro zachování přiměřené kvality života pacientů. Nejčastějším nežádoucím účinkem obou preparátů byla únava.

V klinické praxi zatím nemáme k dispozici využitelné molekulární prediktory pro léčbu mCRPC. Výsledky klinických studií jsou častokrát nejednoznačné. S rozvojem moderní imunoterapie založené na inhibici kontrolních bodů imunitní reakce se u většiny zhoubných nádorů diskutuje prognostický a prediktivní vliv exprese PD-L1 (ligand pro receptor PD-1 (programmed death - 1) v nádorové tkáni. Pro karcinom prostaty je charakteristický „cold“ imunofenotyp mikroprostředí onemocnění s nižší expresí PD-L1, nižším výskytem mutační tumorové nálože či mikrosatelitové instability. Rezistence k ARTA může být spojena s aktivací signálních drah nezávislých na blokadě AR, kdy může docházet ke zvýšení exprese PD-L1. Dalším cílem práce bylo zhodnocení prediktivního vlivu exprese PD-L1 ve tkáni karcinomu prostaty u pacientů léčených enzalutamidem po podání chemoterapie. Analyzovali jsme 22 pacientů. Expresi PD-L1 jsme stanovili v bioptickém materiálu, případně resekátu po radikální prostatektomii. Ke stanovení jsme použili klon protilátky 28-8 a exprese byla definovaná jako pozitivita nejméně 1 % nádorových buněk (TPS skóre). Po zpracování jsme ani u jednoho

pacienta neprokázali vyjádřenou pozitivitu exprese PD-L1. Toto naše pozorování je v souladu s výše diskutovanými daty, kde je exprese PD-L1 vyjádřená u karcinomu prostaty méně často než u většiny jiných zhoubných nádorů.

Publikace:

Richter I, Jirasek T, Havlickova Z, Curcikova R, Šámal L, Bartos J, Dvorak J. The expression of PD-L1 in patients with castrate prostate cancer treated by enzalutamide. J BUON 2018 Nov-Dec;23(6):1796-1802, IF = 1.379 (2018) Q4

Büchler T, Kopecka M, Zemankova A, Wiesnerova M, Streckova E, Rozsypalova A, Melichar B, Poprach A, **Richter I**. Sarcopenia in metastatic renal cell carcinoma patients treated with cabozantinib. Targeted Oncology 2020 Oct;15(5):673-679; IF = 4.493 (2020) Q2

Al-Samsam, Bartoš J, Šámal V, Dvořák J, Kolářová H, **Richter I**. Enzalutamid a abirateron v léčbě pacientů s metastatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty po podání chemoterapie. Klin Onkol 2023; 36(4): 300-306.