

12:45 – 13:55 Léčba kastračně refrakterního karcinomu prostaty (CRPC)
Moderátor: M. Matoušková Panel: M. Babjuk, O. Čapoun, J. Katolická, B.
Melichar, L. Petruželka, J. Prausová o

Místo chemoterapie v léčbě HSCP (L. Petruželka) o

Guidelines, definice CRPC (V. Novák) o

Stratifikace pacientů, prognostické faktory (J. Katolická) o

Možnosti léčby (M. Matoušková) o

Sekvence léčby (B. Melichar) o

Diskuze (M. Matoušková)



Místo chemoterapie v léčbě HSCP

L. Petruželka

Chemoterapie v algoritmu léčby metastazujícího karcinomu prostaty

- Dosavadní léčebné paradigma :
 - odkladat chemoterapii až do úplného selhání hormonální léčby

Docetaxel prodlužuje dobu přežiti u hormonálně nepředlečených nemocných s pokročilým karcinomem prostaty

- Od roku 2004 je docetaxel standardem chemoterapie první linie u nemocných s mKRCP
- Klinická evidence o účinnosti u nemocných s HSCP
 - CHAARTED
 - STAMPEDE
 - GETUG 12

CHAARTED trial

Chemohormonal Therapy versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease randomizovaná studie fáze III

- randomizace
 - docetaxel 75 mg/m² i.v. každé 3 týdny v 6 cyklech plus ADT (*n* = 397)
 - ADT (*n* = 393)
- 13.6-měsíční prodloužení medianu OS (primární cíl) po přidání docetaxelu:
- **57.6** měs versus **44.0** měs (HR)= 0.61, 95% CI 0.47–0.80, *P* < 0.001)

CHAARTED trial

- Zahájení v roce 2006 , trvání náboru 6 let
- 17-měsíční prodloužení medianu OS u nemocných s „ high-volume disease“ (49.2 měs versus 32.2 měs; HR 0.60, 95% CI 0.45–0.80; $P < 0.001$).

Sweeney, C. J. *et al.* Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 373, 737–746 (2015).

Kontroverze- jak definovat rozsah onemocnění

„low-volume vs high-volume disease“

- „ high-volume disease“
- jakékoliv viscerální metastázy nebo ≥ 4 kostní metastázy
 - z nich jedna mimo páteřní osu a pánev

„ high-volume disease“

- rozdíl v mediánu OS **17 měsíců** ve prospěch ramene s docetaxelem
(HR = 0.60, 95% CI 0.45–0.81, $P < 0.001$)

Závěr autorů klinické studie CHAARTED

- Chemoterapie by měla být zvažována u všech nemocných s nově diagnostikovaným metastazujícím onemocněním pokud jsou „chemo-fit“.

ASCO 2014 → ASCO 2015

- **STAMPEDE klinická studie fáze III (NCT00268476)**
- přidání docetaxelu signifikantně prodlužuje medián OS u HSCP (HR 0.73 *nezávisle na přidání zoledronátu*)

Výsledky potvrzují výsledky studie CHARTED (ASCO 2014)

James ND, Sydes MR, Mason MD, et al. Docetaxel and/or zoledronic acid for hormone-naïve prostate cancer: first overall survival results from STAMPEDE (NCT00268476).

Inside ASCO 2015: Prostate Cancer

- **Chemotherapy expands—but how far?**
- STAMPEDE
- randomized trial that has been recruiting men starting long-term hormone therapy for high-risk, locally advanced prostate cancer, relapsing disease after primary therapy, or metastatic prostate cancer
- The addition of docetaxel, regardless of zoledronic acid use, significantly improved overall survival (OS), with a hazard ratio (HR) of 0.76 overall and 0.73 for patients with metastatic disease.
- These findings confirm the results of the CHAARTED trial that was presented at the 2014 ASCO

STAMPEDE TRIAL (NCT00268476)

DOCETAXEL a/nebo zoledronát u HSCP:

Celkem 2,962 nemocných bylo randomizováno do 4 ramen.

- Hypoteza: časné užití celého armamentaria aktivní léčby může zlepšit absolutní benefit OS
- Primární cíl: OS
- Sekundární cíle: FFS, toxicita, QoL, SRE, nákladovost
- Cíl 25% relativní zlepšení OR (HR=0.75)

START	ARM	Not in comparison	N
2006	SOC=ADT (+/-RT)		1,184
2006	SOC + zoledronic acid		593
2006	SOC + docetaxel		592
2006	SOC + celecoxib		
2006	SOC + zoledronic acid + docetaxel		593
2006	SOC + zoledronic acid + celecoxib		
2012	SOC + Abiraterone		
2013	SOC + M1/RT [M1]		
2014	SOC + Abiraterone + Enzalutamide		

Soubor nemocných

- Nově dg: Metastazující nebo N pos. nebo ≥stage T3/4; PSA ≥40mg/mL; Gleason 8-10
- Recidiva po předchozí RP nebo RT s ≥ 1 : PSA ≥ 4 ng/mL a \uparrow doubling time < 6 m; PSA ≥ 20 ng/mL; Node-pos; metastazující

WHO PS 2	1%
WHO PS 1	21%
Age	65
Metastatic	61%
N + M0	15%
NOMO	24%
LHRH analoga	98%
Plánována RT	29%
Předchozí lokální tx	6%

Výsledky CHAARTED a STAMPEDE a klinická praxe

- Výsledky studie CHAARTED společně s výsledky studie STAMPEDE mají dopad na klinickou praxi zejména u pacientů s „high-volume“ onemocněním.
- Výběr pacientů k ADT plus docetaxel vyžaduje pečlivou rozvahu. Komorbidity a nedobrý performance status mohou mít vliv na toleranci léčby a mohou vést k projevům závažné toxicity.

Take home message

- Dosavadní léčebné paradigma spočívalo v odkladu chemoterapie až do úplného selhání hormonální léčby.
- Ukazuje se, že u některých mužů s metastazujícím karcinomem prostaty se může jednat o nesprávnou strategii a včasné zahájení chemoterapie může mít vliv na dlouhodobý výsledek léčby.

James ND, et al. ASCO 2015. Abstract 5001



Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data

Claire L Vale*, Sarah Burdett*, Larysa H M Rydzewska, Laurence Albiges, Noel W Clarke, David Fisher, Karim Fizazi, Gwenaelle Gravis, Nicholas D James, Malcolm D Mason, Mahesh K B Parmar, Christopher J Sweeney, Matthew R Sydes, Bertrand Tombal, Jayne F Tierney, for the STOpCaP Steering Group



The addition of docetaxel to standard of care should be considered standard care for men with M1 hormone-sensitive prostate cancer who are starting treatment for the first time

Lancet Oncol 2016; 17: 243–56

Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data



Claire L Vale, Sarah Burdett*, Larysa H M Rydzewska, Laurence Albiges, Noel W Clarke, David Fisher, Karim Fizazi, Gwenaelle Gravis, Nicholas D James, Malcolm D Mason, Mahesh K B Parmar, Christopher J Sweeney, Matthew R Sydes, Bertrand Tombal, Jayne F Tierney, for the STOpCaP Steering Group*



Management of advanced/metastatic disease

ESMO Clinical Practice Guidelines

- ADT plus docetaxel is recommended as first-line treatment of metastatic, hormone-naive disease in men fit enough for chemotherapy [1, A].

19.2.1 Hormonalni léčba hormonálně senzitivního metastatického karcinomu prostaty (mHSCP)

- Primární androgenní deprivace, (ADT) – **monoterapie – LHRH antagonist/agonist nebo orchiektomie**
- chemohormonoterapie (ADT + docetaxel bez prednisonu)
 - Doporučení vychází z NCCN guidelines a prezentovaných studií
 - Chemoterapie je indikována u pacientů s vysokým rizikem časně progresse
 - přítomnost viscerálních metastáz a/nebo ≥ 4 kostní metastázy (minimálně jedna z těchto metastáz musí být mimo pánve a páteř).
 - Je indikováno 6 cyklů chemoterapie docetaxel (bez prednisonu) plus ADT
 - docetaxelu je

Indikace časně chemohormonoterapie v současnosti off-label

European Association of Urology

- In newly diagnosed M1 patients, offer castration combined with docetaxel, provided patients are fit enough to receive chemotherapy.

NCCN version 3.2016

- Systemic therapy for progressive castration-naive disease M1
 - Orchiectomy
 - Or
 - LHRH agonist +/- antiandrogen ≥ 7 days to prevent testosterone flare
 - Or
 - LHRH agonist + antiandrogen
 - Or
 - LHRH antagonists
 - Or
 - Continuous ADT nad docetaxel 75 mg/M² with or without prednisone for 6 cycles

Personalizovaná (adresná) onkologická léčba „adekvátní léčba pro každého“

- **Zastaralý koncept:** „stejná léčba pro všechny“ ve všech léčebných liniích
- **Nový koncept:**
 - individualizovaný přístup podle léčebného cíle
 - +
 - výběr léčby na podkladě prognostických a prediktivních faktorů

Kvalita života jako klíčový rozhodovací faktor

1. QOL má pro pacienta větší důležitost než délka života (OS)
2. Prioritní je komunikace s pacientem o cílech léčby, účinnosti a rizicích
3. Většina klinických studií fáze III zařazovala nemocné v dobrém PS. Pro ostatní není dostatek klinické evidence a pro ně zejména platí bod 1

Personalizovaná léčba

léčit pacienta ne pouze nemoc

Nejčastější komorbidity u mužů věku < 65 let

Hypertenze

Hyperlipidemie

Diabetes

ICHS

anemie

Artroza

Chronické onemocnění ledvin

deprese

chronická obstrukční chřobá plicní CHOPN

srdeční selhávání

Personalizovaná léčba

léčit pacienta ne pouze nemoc

- Nejčastější komorbidity u mužů věku > 65 let

Hypertenze

Hyperlipidemie

ICHS

Anemie

Diabetes

Artroza

Chronické onemocnění ledvin

Katarakta

Srdeční selhávání

Chronická obstrukční choroba plicní

Jaká je optimální sekvence?

- Aktuální otázka, kterou nelze spolehlivě zodpovědět!
- Vhodné ukončit diskuzi o „nejlepší“ léčbě a zahájit diskuzi o „nejlepším“ pacientovi pro danou léčbu

STAMPEDE

- Celkem 2,962 nemocných bylo randomizováno do 4 ramen.
- přidání docetaxelu, nezávisle na zoledronátu , signifikantně zlepšuje OS, celkem HR 0.76 a 0.73 u pacientů s metastazujícím onemocněním. U nemetastazujícího onemocnění nebyl dostatečný počet zařazených pacientů.

Docetaxel prodlužuje dobu přežiti u hormonálně nepředlečených nemocných s pokročilým karcinomem prostaty

- Podle výsledků klinické studie fáze III STAMPEDE přidání docetaxelu ke standardní léčbě významně prodlužuje OS u mužů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím hormonálně naivním karcinomem prostaty, přidání zoledronátu nemá vliv na dobu přežiti.

- CHAARTED
- **STAMPEDE**

STAMPEDE TRIAL (NCT00268476)

DOCETAXEL a/nebo ZOLEDRONIC ACID u HSCP: FIRST OVERALL SURVIVAL RESULTS FROM STAMPEDE (NCT00268476). (JAMES ET AL. ABSTRACT 5001)

- Hypoteza: časné užití celého armamantaria aktivní léčby může zlepšit absolutní benefit OS
- Primární cíl: OS
- Sekundární cíle: FFS, toxicita, QoL, SRE, nákladovos
- Cíl 25% relativní zlepšení OR (HR=0.75)

START	ARM	Not in comparison	N
2006	SOC=ADT (+/-RT)		1,184
2006	SOC + zoledronic acid		593
2006	SOC + docetaxel		592
2006	SOC + celecoxib		
2006	SOC + zoledronic acid + docetaxel		593
2006	SOC + zoledronic acid + celecoxib		
2012	SOC + Abiraterone		
2013	SOC + M1/RT [M1]		
2014	SOC + Abiraterone + Enzalutamide		

PATIENTS

- Newly diagnosed: Metastatic or node positive or \geq stage T3/4; PSA \geq 40mg/mL; Gleason 8-10
- Relapsing after previous RP or RT with \geq 1 of: PSA \geq 4ng/mL and rising with doubling time $<$ 6m; PSA \geq 20ng/mL; Node-positive; metastatic
- Patient characteristics were balanced between arms

WHO PS 2	1%
WHO PS 1	21%
Age	65
Metastatic	61%
N + M0	15%
NOM0	24%
LHRH analogues	98%
Planned for RT	29%
Previous local tx	6%

Chemotherapy expands—but how far?

- STAMPEDE is a randomized trial that has been recruiting men starting long-term hormone therapy for high-risk, locally advanced prostate cancer, relapsing disease after primary therapy, or metastatic prostate cancer. Multiple arms of the study are testing the addition of various agents to standard hormonal therapy. The results of adding docetaxel, zoledronic acid, or both were reported at ASCO. Docetaxel was given at 75mg/m² for 6 every-3-weeks cycles, along with prednisolone, 10 mg daily.

STAMPEDE

- *Docetaxel prodlužuje dobu přežití u nemocných s hormonálně nepředléčeným karcinomem prostaty*
- **Podle výsledků klinické studie faze III STAMPEDE přidání docetaxelu k standardní léčbě signifikantně prodlužuje OS u mužů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím hormonálně naivním karcinomem prostaty, přidání zoledronátu nemá vliv na dobu přežití.**
- *Take home message*
- *Dosavadní léčebné paradigma spočívalo v odkládu chemoterapii až do úplného selhání hormonální léčby. Ukazuje se že u některých mužů s karcinomem prostaty se může jednat o nesprávnou strategii a včasné zahájení chemoterapie může mít vliv na dlouhodobý výsledek léčby.*
- *James ND, et al. ASCO 2015 Abstract 5001*

STAMPEDE

- *Docetaxel prodlužuje dobu přežití u nemocných s hormonálně nepředléčeným karcinomem prostaty*
- **Podle výsledků klinické studie faze III STAMPEDE přidání docetaxelu k standardní léčbě signifikantně prodlužuje OS u mužů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím hormonálně naivním karcinomem prostaty, přidání zoledronátu nemá vliv na dobu přežití.**
- *Take home message*
- *Dosavadní léčebné paradigma spočívalo v odkládu chemoterapii až do úplného selhání hormonální léčby. Ukazuje se že u některých mužů s karcinomem prostaty se může jednat o nesprávnou strategii a včasné zahájení chemoterapie může mít vliv na dlouhodobý výsledek léčby.*
- *James ND, et al. ASCO 2015 Abstract 5001*

Take home message

- Dosavadní léčebné paradigma spočívalo v odkladu chemoterapie až do úplného selhání hormonální léčby.
- Ukazuje se, že u některých mužů s metastazujícím karcinomem prostaty se může jednat o nesprávnou strategii a včasné zahájení chemoterapie může mít vliv na dlouhodobý výsledek léčby.

James ND, et al. ASCO 2015. Abstract 5001.

STAMPEDE

- Celkem 2,962 nemocných bylo randomizováno do 4 ramen.
- přidání docetaxelu, nezávisle na zoledronátu , signifikantně zlepšuje OS, celkem HR 0.76 a 0.73 u pacientů s metastazujícím onemocněním. U nemetastazujícího onemocnění nebyl dostatečný počet zařazených pacientů.

Výsledky CHAARTED a STAMPEDE

- Výsledky studie CHAARTED společně s výsledky studie STAMPEDE mají dopad na klinickou praxi zejména u pacientů s 'high-volume' onemocněním.
- Definice 'high-volume disease' ve studii CHAARTED
 - ≥ 4 bone kostní metastázy (alespoň jedna léze mimo paterě nebo pánev) nebo jakékoliv viscerální postižení
- Výběr pacientů k ADT plus docetaxel vyžaduje pečlivou rozvahu. Komorbidity a performance status mohou mít vliv na toleranci léčby a mohou vést k projevům závažné toxicity.

STAMPEDE TRIAL (NCT00268476)

DOCETAXEL a/nebo ZOLEDRONIC ACID u HSCP: FIRST OVERALL SURVIVAL RESULTS FROM STAMPEDE (NCT00268476). (JAMES ET AL. ABSTRACT 5001)

- Hypoteza: časný užití celého armamantaria aktivní léčby může zlepšit absolutní benefit OS
- Primární cíl: OS
- Sekundární cíle: FFS, toxicita, QoL, SRE, nákladovos
- Cíl 25% relativní zlepšení OR (HR=0.75)

START	ARM	Not in comparison	N
2006	SOC=ADT (+/-RT)		1,184
2006	SOC + zoledronic acid		593
2006	SOC + docetaxel		592
2006	SOC + celecoxib		
2006	SOC + zoledronic acid + docetaxel		593
2006	SOC + zoledronic acid + celecoxib		
2012	SOC + Abiraterone		
2013	SOC + M1/RT [M1]		
2014	SOC + Abiraterone + Enzalutamide		

PATIENTS

- Newly diagnosed: Metastatic or node positive or \geq stage T3/4; PSA \geq 40mg/mL; Gleason 8-10
- Relapsing after previous RP or RT with \geq 1 of: PSA \geq 4ng/mL and rising with doubling time $<$ 6m; PSA \geq 20ng/mL; Node-positive; metastatic
- Patient characteristics were balanced between arms

WHO PS 2	1%
WHO PS 1	21%
Age	65
Metastatic	61%
N + M0	15%
NOM0	24%
LHRH analogues	98%
Planned for RT	29%
Previous local tx	6%

Should docetaxel be standard of care for patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer?

Pro and contra

19.2.1 Hormonalni léčba hormonálně senzitivního metastatickeho karcinomu prostaty

- 1. primární androgenní deprivace, (ADT) – monoterapie – LHRH antagonist/agonist nebo orchiektomie
 - • časná nebo odložená,
 - • kontinuální nebo intermitentní,
 - • chemohormonoterapie (ADT + docetaxel bez prednisonu). Doporučení vychází z NCCN guidelines a prezentovaných studií.
- Chemoterapie je indikována u pacientů s vysokým rizikem časně progresivní definovaným jako přítomnost viscerálních metastáz a/nebo ≥ 4 kostních metastáz (minimálně jedna z těchto metastáz musí být mimo pánve a páteř). Současně je indikována ADT. Je indikováno 6 cyklů chemoterapie docetaxel (bez prednisonu)
- Tato indikace docetaxelu je v současnosti off-label.

Modrá kniha ČOS JEP 2015