


# ЛЕЧЕНИЕ С ДАРОЛУТАМИД ПРИ ПАЦИЕНТИ С ДИАГНОСТИЦИРАН НЕМЕТАСТАТИЧЕН КАСТРАЦИОННО РЕЗИСТЕН РАК НА ПРОСТАТАТА



**РАКЪТ НА ПРОСТАТАТА** е едно от най-честите злокачествени заболявания, на второ място след рака на белия дроб, като той е петата най-честа причина за смърт при мъжете в света. Рядко се диагностицира при мъже под 50-годишна възраст, в най-голям процент са заболелите над 65 год. възраст. Простатният карцином заема първо място като причина за смърт от злокачествени новообразувания при пациенти над 75 год. (24.9%), но статистиката показва, че 53.7% от болните достигат 5-годишна преживяемост. Лечението на пациентите зависи от стадия на заболяването и рисковата група, в която попадат. При локализиран стадий най-използван метод е простатектомия и/или лъчелечение със или без последваща андроген-депривационна терапия. Даролутамид е антагонист на андрогенния рецептор с ясно изразена молекулярна структура, която значително удължава преживяемостта без метастази в сравнение с плацебо във фаза III клинично проучване ARAMIS при мъже с неметастатичен резистентен на кастрация рак на простатата.

 **г-р Шенай Бейхан,**  
**г-р Соня Драганова,**  
**доц. г-р Желязко Арабаджиев**

Отделение по  
медицинска  
онкология,  
Аджибадем Сити  
Клиник  
УМБАА Токуда

**Ключови думи:**  
рак на  
простатата,  
кастрационно  
резистентен рак  
на простатата,  
преживяемост без  
метастази, обща  
преживяемост

**П**ростатният карцином (ПК) е най-честото злокачествено заболяване при мъжете в САЩ и Европа, и петата причина за смърт при мъжете в света<sup>[1]</sup>. В България простатният карцином е на второ място след рака на белия дроб и представлява 15.7% от всички злокачествени заболявания при мъжете. По данни на Националния раков регистър за 2014 и 2015 г. новодиагностицираните случаи за 2014 г. са 2 403, като най-голям процент са диагностицираните във втори клиничен стадий (45.6%), в първи клиничен стадий (19%), в трети (14.6%) и в четвър-

ти (11.9%)<sup>[2]</sup>. Честотата е най-висока във възрастта между 75-79 год., и най-ниска между 50-54 год. Тенденциите в заболеваемостта и смъртността показват увеличение съответно с 3.7 и 1.3% средногодишно, най-вероятно дължащ се на подобрената диагностика и на използването на простатния специфичен антиген (PSA) като скринингов метод<sup>[1]</sup>.

Възраст, етнически произход и наследственост са доказани рискови фактори за развитие на заболяването. Факторите от околната среда, начинът на живот и хранене про дължават да бъдат обект на много про-

учвания. В около 9% от всички случаи на ПК има генетична предиспозиция. Мъжете от афроамерикански произход боледуват по-често и заболяването е с по-лоша прогноза в сравнение с бялата раса. Най-ниска е заболяемостта в азиатските страни<sup>[3,4]</sup>.

Средната възраст, в която се диагностицира простатният карцином е 68-годишна възраст, а средната възраст на смърт от простатен карцином е 80 години. Петгодишната преживяемост над 75 год. е 94.6%, като повечето болни умират от други заболявания, а не от тумора. По-малко от 1% от болните са на

възраст до 50 год.<sup>[3]</sup>

ПК в над 94% от случаите е аденокарцином и в 6% – други видове. В около 70% се развива предимно в периферната зона, в предходната зона (20%), и в централната (10%). Точковата система на Gleason (Gleason score) се използва за хистопатологично стадиране и се комбинира с клиничното стадиране за определяне на прогнозата и лечението. Редица физиологични и патологични процеси като травма, простатит, инфекции, инструментални изследвания на пикочо-половата система, бенигна простатна хиперплазия, както и еякулация, биха могли да доведат до нарастване на PSA<sup>[5]</sup>. Еднократно регистрирана завишена стойност на PSA не налага провеждане на простатна биопсия. Резултатите от много клинични проучвания показват, че стойности на PSA > 4 ng/ml, гори >2.5 ng/ml налагат изследване на простатата. Резултатите от Prostate Cancer Prevention Trial показват, че при над 10% от мъжете с биопсични данни за карцином PSA е бил <2.0 ng/ml, а при 5% – гори <0.5 ng/ml. Съгласно ръководството на NCCN стойности на PSA от 2.5 до 4.0 ng/ml са основание за провеждане на биопсия, като стойност 2.5 ng/ml е достатъчна за мъже с фамилна обремененост, млада възраст или афроамерикански произход<sup>[6]</sup>. Текущите стандарти за образни методи за оценка на далечни метастази при пациенти със завишаващи се стойности на PSA като КТ и SPECT/CT имат ограничена точност за диагностика на дисеминация на простатния карцином в лимфни възли и кости. КТ има ограничена чувствителност за определянето на лимфни възли (42% при анализ на 18 клинични проучвания). Скорошен метаанализ показва, че SPECT/CT има чувстви-

телност 79% и специфичност 82% за диагностиката на костни метастази при определен пациент. Тазовият мултипараметричен ядрено-магнитен резонанс с анатомична и функционална секвенция също променя традиционните подходи при диагностиката и стадирането на простатния карцином и е по-чувствителен за определяне на наличието на локален рецидив след радикална простатектомия. Целотелесен ЯМР е по-чувствителен за определяне на наличието на костни метастази от КТ, но е по-труднодостъпен. 68 Галиев PSMA PET/CT е по-чувствителен радиофармацевтик за диагностиката на метастази въпреки хетерогенната PSMA експресия. Свъръхекспресията при 95% от клетките на простатния карцином е в пряка зависимост с напреднало заболяване, кастрационна резистентност, Gleason Score, PSA<sup>[7]</sup>.

## Неметастатичен кастрационно резистентен рак на простатата

Ракът на простатата зависи от хормоналното стимулиране на клетъчната пролиферация. В началото може да е без симптоматика и да прогресира в лимфни възли, кости и висцерални органи, ако не се проведе хормонално лечение чрез медикаментозна и хирургична кастрация, като основната цел е да се намали нивото на тестостерона. Заболяването може да бъде разделено на два стадия в развитието си – хормонално-чувствителен и кастрационно-резистентен простатен карцином (КРПК). Хормонално-чувствителното заболяване може

да бъде диагностицирано в ранен и локализиран стадий, и след проведено радикално лечение може да се появи биохимичен рецидив без данни за метастази. Хормонално чувствителният рак на простатата може да бъде диагностициран в стадий на метастазиране, при който се провежда ендокринна терапия. В зависимост от наличието или липсата на метастази кастрационно-резистентното заболяване може да бъде неметастатично и метастатично – метастатично без симптоматика (олигометастатично), нелекувано с химиотерапия, или метастатично със симптоматика, нелекувано с химиотерапия, или метастатично, лекувано с химиотерапия<sup>[8,9]</sup>.

При лечението на пациентите с по-висок риск най-често се среща простатектомия (предпочитана е роботизирана) и/или лъчетерапия, последвани от поддържаща андроген-депривационна терапия (ADT). Андроген-депривационната терапия – двустранна орхиектомия или лечение с агонист на гонадотропин-освобождаващ хормон е основната на лечението на метастатичен рак на простатата<sup>[10]</sup>. Въпреки че първоначално андроген-депривационната терапия е ефективна, резистентна на кастрация болест в крайна сметка се развива при почти всички мъже. Сред мъжете с неметастатичен кастрационно-резистентен рак на простатата по-кратко време за удвояване на специфичен за простатата антиген (PSA), е свързано с по-кратко време до развитие на метастази или смърт<sup>[11]</sup>. Проучваните механизми за възникване на кастрационна резистентност включват: андроген рецепторна амплификация и хиперчувствителност, мутации в гените за андрогенните рецептори, коактивация на андрогенната сте-

роидогенеза, андроген независима активация, интрапуморна и алтернативна продукция на андрогени<sup>[12]</sup>.

Неметастатичен кастрационнорезистентен рак на простатата (NM-CRPC) се свързва с повишаване на нивото на PSA при провеждане на андроген-депривационна терапия (ADT) и с кастрационни нива на тестостерона в отсъствието на клинично откриваема метастатична болест. Наскоро бяха публикувани актуализираните насоки на Европейската асоциация по урология, които имат за цел да стандартизират диагнозата CRPC и да включват следните определящи фактори: Кастрационни нива на серумния тестостерон (тестостерон 50 ng/dL или 1.7 pmol/L); Три последователни увеличения на PSA, през една седмица, водещи до две 50-процентни повишения над надира, с PSA повече от 2 ng/mL; Прогресия на PSA въпреки продължаващата хормонална терапия; Прогресия на костни лезии: прогресия или поява на две или повече костни лезии или лезии на меките тъкани<sup>[12]</sup>.

## Лечение на неметастатичен кастрационнорезистентен рак на простатата

Андроген депривационната терапия, включваща двустранна орхиектомия или лечение с агонист или антагонист на гонадотропин-освобождаващ хормон е основата на лечението на метастазирал рак на простатата. Този вид терапия е изключително важен и при лечението на неметастатичния простатен карцином<sup>[13]</sup>. Въпреки че андроген-депривационна

терапия е първоначално ефективна, кастратната резистентност към болестта в крайна сметка се развива при почти всички мъже с рак на простатата, като удвоеното ниво на PSA се свързва с по-краткото време до развитие на метастатично заболяване<sup>[14]</sup>.

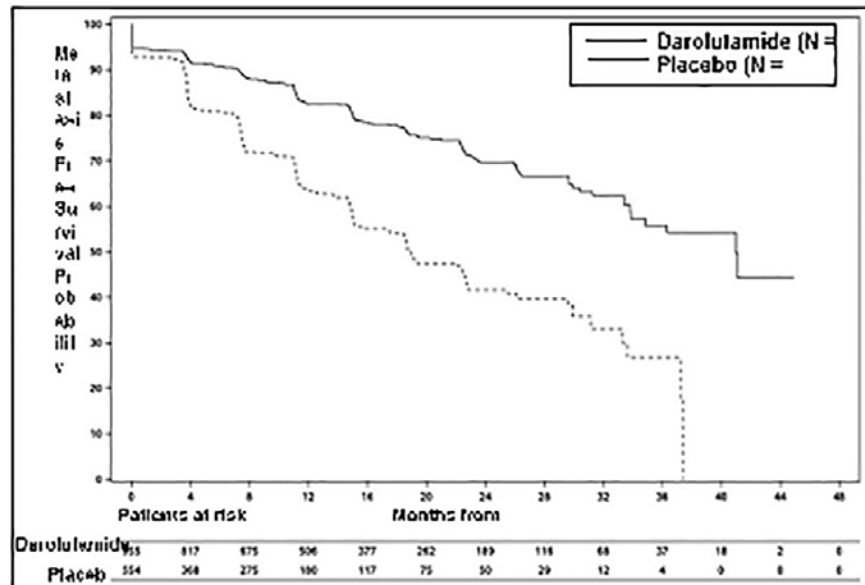
Забавянето на развитието на метастази при тези пациенти е ключова терапевтична цел, тъй като метастазите в костите, лимфните възли или висцералните органи се свързват с морбидност и смърт, дължаща се на рака на простатата<sup>[15]</sup>. Инхибиторите на андрогенния рецептор апалутамид и ензалутамид наскоро бяха одобрени за лечение на неметастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата, на базата на изпитвания от фаза 3, показващи значително по-дълга преживяемост без метастази с тези агенти, отколкото плацебо<sup>[16,17]</sup>. Данните за целия период на преживяемост и тези, свързани с болка при прием на тези агенти, са все още необработени в достатъчна степен. Обаче пациенти с неметастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата, които може да имат неблагоприятни ефекти от текущата андроген-депривационна терапия, може да имат допълнителни свързани нежелани реакции и токсични ефекти от тези агенти. Следователно има нужда от терапии с подобрени профили на безопасност и токсичност<sup>[18]</sup>.

## Лечение с даролутамид при пациенти с неметастатичен,

## кастрационнорезистентен карцином на простатата

Даролутамид е антагонист на андрогенния рецептор с особена структура, която дава възможност за по-малко на брой и по-леки токсични ефекти от апалутамид и ензалутамид поради своето слабо проникване през кръвно-мозъчната бариера и слаб афинитет за свързване с γ-аминомаслена киселина тип А, както е показано в предклиничните проучвания<sup>[19]</sup>. След наблюдаване на значителна антитуморна активност и добрия профил на страничните ефекти, показани в проучванията от фаза 1 и 2, включващи мъже с метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата<sup>[20]</sup>, е проведено многонационално, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване от фаза 3 на антагонизиращия агент на андрогенния рецептор за преживяемост без метастази (ARAMIS), за да се оцени ефикасността и безопасността на даролутамид при мъже с неметастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата, с първична крайна цел преживяемост без метастази, установена крайна точка в проучванията, включващи пациенти с резистентен на кастрация рак на простатата. Проучването е проведено в 36 държави, в 409 центъра. Всички пациенти, включени в проучването, са мъже над 18 години с хистологично или цитологично потвърден аденокарцином на простатата. Изискванията се критерии за включване са били: резистентен на кастрация рак на простатата, изходно ниво на PSA минимум 2 ng на милилитър, време на дву-

кратно увеличаване на PSA 10 месеца или по-малко и оценка на общото състояние на пациента по скалата на Източната кооперативна група по онкология (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), 0 или 1. По време на скрининг процедурите, при всички пациенти са проведени радионуклидно изследване на костите на цялото тяло и компютърна томография (СТ) или магнитнорезонансно изобразяване (ЯМР) на таза, корем и гръдния кош. Изключени са всички пациенти с открити далечни метастази. Андроген-депривационната терапия е продължена по време на проучването. Пациентите са рандомизирани на случаен принцип в съотношение 2:1 по двойно заслепен начин, за да получат даролутамид (600 mg, даван като две табл. по 300 mg) два пъти дневно по време на хранене (дневна доза 1200 mg), или съответстващото плацебо, което се прилага в непрекъснат прием перорално, докато не настъпи дефинирано по протокола прогресия на заболяването, нежелани реакции или оттегляне на съгласието. Рандомизацията бе стратифицирана според времето на удвояване на PSA ( $\leq 6$  месеца или  $> 6$  месеца) и използването на насочена към остеокласт терапия в момента на рандомизация (да или не). Първичната крайна точка на проучването е преживяемост без метастази, дефинирана като периода от време от рандомизацията до получаването на данни от образни изследвания за потвърдени далечни метастази, или до настъпване на смърт поради каквато и да е причина. Вторичните крайни точки са обща преживяемост, времето до прогресиране на болката (дефинирано като увеличение с  $> 2$  точки от изходното ниво в оценката, получена с въпросника VPI-SF



**Фигура 1:**  
Крива по Kaplan-Meiers на преживяемост без метастази<sup>[22]</sup>

или като стартиране на лечение с опиоиди за болка, дължаща се на онкологичното заболяване), период от време до първата симптоматична проява в костната система, както и времето до започване на химиотерапия. Експлоративните крайни точки включват преживяемост без прогресия (дефинирана като времеви период от рандомизацията до получаването на рентгенологични данни за прогресия на заболяването, включително локален рецидив, нови патологични лимфни възли или настъпване на смърт поради каквато и да е причина), време до първата инвазивна процедура, свързана с рака на простатата, време до започване на последваща противотуморна терапия, биохимична прогресия, влошаване в ECOG статуса и качеството на живот. От септември 2014 г. до март 2018 г. са рандомизирани 1 509 пациенти (955 в групата на даролутамид и 554 в групата на плацебо) с подобни демографски и клинични характеристики<sup>[19]</sup>.

### Първични крайни точки

Резултатите показват, че лечение-

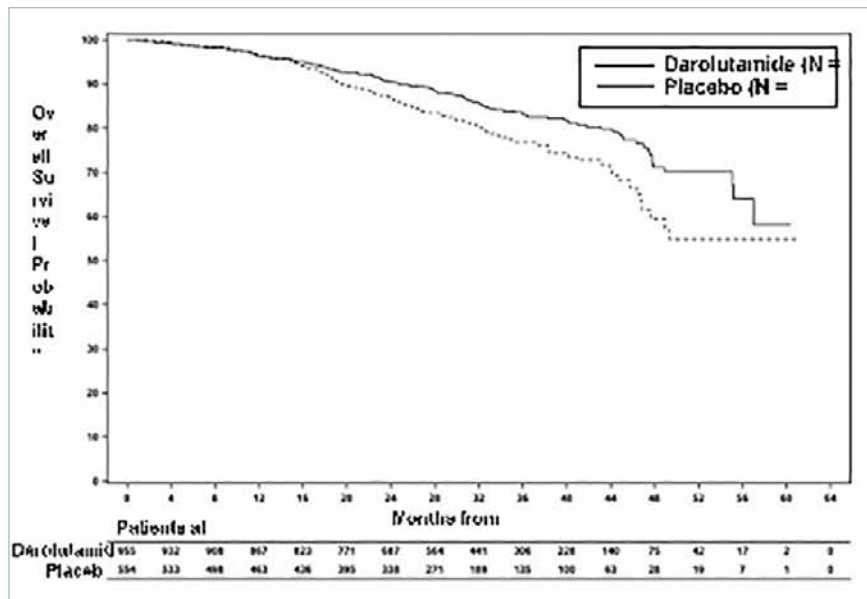
то с даролутамид значимо подобрява преживяемостта без метастази. Медианата на преживяемост без метастази при групата, лекувани с даролутамид е 40.7 месеца в сравнение с 18.4 месеца в групата с плацебо (коефициент на риска за метастазиране или смърт в групата с даролутамид е HR=0.41, 95% доверителен интервал [CI] от 0.34 до 0.50;  $p < 0.0001$ ) (Фиг. 1). Съответстващо подобрение на преживяемост без метастази е наблюдавано при всички предварително определени подгрупи, включващи пациенти с време на удвояване на PSA 6 месеца или по-малко или с време на удвояване на PSA повече от 6 месеца<sup>[21]</sup>.

### Вторични крайни точки

Участниците, лекувани с даролутамид, показват подобрение в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо и по отношение на вторичните крайни точки. При междинен анализ на общата преживяемост след 136 смъртни случая (78 в групата с даролутамид и 58 в групата с плацебо), даролутамид е свързан с по-нисък риск от смърт от плацебо



**Фигура 2:**  
Крива по Карпан-  
Meiers за обща  
преживяемост<sup>[23]</sup>



(HR=0.71, 95%CI, 0.50 до 0.99; P=0.045) (Фиг. 2). Времето до прогресия на болката е по-дълго в групата с даролутамид, отколкото в групата с плацебо (медиана 40.3 месеца спрямо 25.4 месеца; HR=0.65, 95%CI, 0.53 до 0.79; p<0.001)<sup>[19]</sup>. Резултатите по отношение на времето до стартиране на химиотерапия и времето до първата симптоматична проява в костната система също показват преимущество на даролутамид.

### Експлоративни крайни точки

Медианата на преживяемост без прогресия е 36.8 месеца в групата с даролутамид и 14.8 месеца в плацебо (HR=0.38, 95%CI, 0.32 до 0.45; p<0.001). Медианата на времето до прогресия на PSA (биохимична прогресия) е 33.2 месеца с даролутамид и 7.3 месеца с плацебо (HR=0.13, 95%CI, 0.11 до 0.16; p<0.001)<sup>[19]</sup>.

## Нежелани лекарствени събития

Нежелани лекарствени събития са регистрирани при 83.2% от пациентите, получили даролутамид, и 76.9% от пациентите, получили плацебо. С изключение на умора, всички нежелани реакции с честота 5% или по-голяма, са възникнали при по-малко от 10% от пациентите във всяка от групите.

По-голямата част са от степен 1 или 2<sup>[23]</sup> (54.6% с даролутамид и 54.2% с плацебо); нежелани реакции от степен 3 или 4 са възникнали при 24.7% от пациентите, получаващи даролутамид, и при 19.5% от пациентите, получаващи плацебо. Процентът на пациенти, прекратили назначената режим на лечение поради нежелани реакции, е сходен в двете групи (8.9% в групата с даролутамид и 8.7% в групата с плацебо).

Основните нежелани реакции, за които е известно, че са свързани със следващо поколение инхибитори на андрогенния рецептор, като фрактура, падане, припадъци и загуба на тегло, са показали малка или никаква разлика в честотата на случаемите между групата даролутамид

и групата с плацебо. Честотата на настъпване на други нежелани реакции, включващи хипертония, обриви, световъртеж и когнитивно разстройство, не се различава съществено между двете групи<sup>[19]</sup>.

## Заключение

Лекарственото лечение на простатния карцином търпи динамични промени през последните десетилетия. До утвърждаването на лечението с Доцетаксел, пациентите са подглеждали предимно на палциативни и симптоматични грижи. Даролутамид в комбинация в ADT предоставя възможност за лечение при пациенти с нематастатичен, резистентен на кастрация карцином на простатата, като удължава преживяемостта без метастази с 40.7 месеца и добро качество на живот. Даролутамид в комбинация в ADT е средство на избор и при пациенти с нематастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата, като удължава времето до развитие на метастази и общата преживяемост. ■

### Книгопис:

1. F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, and A. Jemal. "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries." *CA, Cancer J. Clin.*, 2018, doi: 10.3322/caac.21492.
2. Z. Valerianova, T. Atanasov, and M. Valov. "Cancer Incidence in Bulgaria, 2014 and 2015." *Bulg. Natl. Cancer Regist.*, vol. XXV, 2017.
3. B. A. J. Verhaegh and L. A. L. M. Kiemeny. "Review: Inherited predisposition to prostate cancer." *Eur. J. Epidemiol.*, vol. 18, no. 11, pp. 1027-1036, 2003, doi: 10.1023/A:1026101914592.
4. I. J. Powell. "Epidemiology and pathophysiology of prostate cancer in African-American men." *J. Urol.*, vol. 177, no. 2, pp. 444-449, Feb. 2007, doi: 10.1016/j.juro.2006.09.024.
5. S. W. Hayward and G. R. Cunha. "The prostate: development and physiology." *Radiol. Clin. North Am.*, vol. 38, no. 1, pp. 1-14, 2000.
6. D. G. Stenzel et al. "Prognostic factors in prostate cancer: College of American Pathologists Consensus Statement 1999." *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 124, no. 7, pp. 995-1000, Jul. 2000, doi: 10.5858/2000-124-0995-PP1C.
7. J. Matsuo et al. "Managing Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer." *Eur. Urol.*, vol. 75, no. 2, pp. 285-293, Feb. 2019, doi: 10.1016/j.eururo.2019.07.035.
8. "Съвременен подход на пролгата-оноко-PRO Medic, Ококозона, Гогина I, Epoo 1, 2019.pdf."
9. M. Kirby, C. Hirst, and E. D. Crawford. "Characterizing the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review." *Int. J. Clin. Pract.*, vol. 65, no. 11, pp. 1180-1192, Nov. 2011, doi: 10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x.
10. H. Uemura et al. "Skin rash following Administration of Apalutamide in Japanese patients with Advanced Prostate Cancer: an integrated analysis of the phase 3 SPARTAN and TITAN studies and a phase 1 open-label study." *BMC Urol.*, 2020, doi: 10.1186/s12894-020-00680-0.
11. J. E. Brown et al. "Guidance for the assessment and management of prostate cancer treatment-induced bone loss. A consensus position statement from an expert group." *J. Bone Oncol.*, 2020, doi: 10.1016/j.jbo.2020.100311.
12. P. Combar et al. "EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer: Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer." *Eur. Urol.*, vol. 71, no. 4, pp. 630-642, Apr. 2017, doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.002.
13. N. Sharif, J. L. Guiley, and W. L. Dahal. "An update on androgen deprivation therapy for prostate cancer." *Endocr. Relat. Cancer*, vol. 17, no. 4, pp. R305-15, Dec. 2010, doi: 10.1073/erc.10-0187.
14. C. Dai, H. Heemers, and N. Sharif. "Androgen Signaling in Prostate Cancer." *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, vol. 7, no. 3, Sep. 2017, doi: 10.1101/cshperspect.a030453.
15. Y. Yamada and H. Beltz. "The treatment landscape of metastatic prostate cancer." *Cancer Lett.*, vol. 519, pp. 20-29, 2021, doi: https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.06.010.
16. M. K. Smith et al. "Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer." *N. Engl. J. Med.*, 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1715446.
17. M. Hussain et al. "Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer." *N. Engl. J. Med.*, vol. 378, no. 26, pp. 2465-2474, Jun. 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1800536.
18. Z. He, S. Huang, and Z. Li. "Androgens in prostate cancer: A tale that never ends." *Cancer Lett.*, vol. 516, pp. 1-12, 2021, doi: https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.04.010.
19. K. Fizazi et al. "Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer." *J. Urol.*, vol. 202, no. 4, pp. 660-661, 2019, doi: 10.1056/NEJMe1916571.
20. K. Fizazi et al. "Activity and safety of ODM-201 in patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (ARADES): an open-label phase 1 dose-escalation and randomized phase 2 dose expansion trial." *Lancet Oncol.*, vol. 15, no. 9, pp. 975-985, Aug. 2014, doi: 10.1016/S1473-0165(14)70340-2.
21. J. M. Sperger et al. "Prognostic Evaluation of Clinical Outcomes Using a Multiplex Liquid Biopsy Targeting Disease Resistance Mechanisms in Metastatic Prostate Cancer." *J. Clin. Oncol.*, p. JCO.21.00169, Jul. 2021, doi: 10.1200/JCO.21.00169.
22. "SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS Darolutamide." 2021.
23. H. Services. "Common Terminology Criteria for Adverse Events." Definitions, vol. 2009, 2020, doi: 10.32388/erqjg.