

# Manažment pacientov s kastračne rezistentným metastatickým karcinómom prostaty

## Management of Patients with Castration-resistant Metastatic Prostate Cancer

Ondruš D.<sup>1</sup>, Ondrušová M.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>I. onkologická klinika LF UK a Onkologického ústavu sv. Alžbety, Bratislava, Slovenská republika

<sup>2</sup>Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety, Bratislava, Slovenská republika

<sup>3</sup>Ústav experimentálnej onkológie SAV, Bratislava, Slovenská republika

### Súhrn

Karcinóm prostaty patrí medzi najčastejšie zhubné nádory v mužskej populácii. Takmer u všetkých pacientov s pokročilým ochorením dochádza k ďalšej progresii ochorenia napriek kastračnej liečbe. Iničiálnou liečbou metastatického štádia je androgén deprivačná liečba, v prípade rozvoja kastračne rezistentného ochorenia u asymptomatických pacientov je v súčasnosti zlatým štandardom liečba abiraterón acetátom v kombinácii s prednisonom a u symptomatických kombinácia docetaxelu s prednisonom. Cieľom liečby musí byť zaistenie primeranej kvality života, zníženie bolesti a zlepšenie prežívania pacientov. Práca poskytuje aktuálny prehľad liečby kastračne rezistentného metastatického karcinómu prostaty.

### Klíúčové slová

kastračne rezistentný karcinóm prostaty – androgénová deprivácia – chemoterapia

### Summary

Prostate cancer belongs to the most common malignant tumors in males. Almost in all patients in advanced stage, disease progression occurs despite of castration therapy. Initial treatment of metastatic disease is androgen deprivation therapy. In the case of castration-resistant disease development in asymptomatic patients, it is a combination of abiraterone acetate plus prednisone and in symptomatic patients docetaxel with prednisone are considered gold standards at the present time. The aim of therapy must be assurance of adequate quality of life, pain reduction and survival improvement. The paper presents an overview of current castration-resistant metastatic prostate cancer treatment.

### Key words

castration-resistant prostate cancer – androgen deprivation – chemotherapy

Autoři deklaruji, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc.  
I. onkologická klinika LF UK  
a Onkologického ústavu sv. Alžbety  
Heydukova 10  
812 50 Bratislava  
Slovenská republika  
e-mail: dalibor.ondrus@ousa.sk

Obdržané/Submitted: 29. 12. 2014

Prijaté/Accepted: 8. 1. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko201524>

## Úvod

Karcinóm prostaty sa celosvetovo, ale aj selektívne v mnohých západných, severských a niektorých krajinách strednej Európy vyskytuje na 2. mieste zo všetkých zhubných nádorov u mužov (s výnimkou nemelanómových nádorov kože), čo predstavuje asi 11 % zo všetkých onkologických ochorení. Nízka fatalita na karcinóm prostaty spôsobuje, že veľa mužov preživa viac ako jeden rok od stanovenia diagnózy. Na počtoch zomretých sa však karcinóm prostaty podieľa menej často, než je tomu pri incidencii, odhady predstavujú približne 6 % a 6. miesto v rebríčku úmrtnosti.

Slovenská republika (SR) sa hodnotami štandardizovanej incidencie (age standardized rate-world – ASR-W) 48,6/100 000 zistenej v roku 2008 [1] zaraďuje k európskym krajinám so stredným výskytom tohto ochorenia, aj keď v regióne strednej a východnej Európy ide skôr o vyšší výskyt. V spomínanom roku 2008 sa v SR diagnostikovalo 1 758 prípadov ochorení, čo predstavuje hrubú incidenciu 66,9/100 000 mužov. Na celkovom počte onkologických ochorení sa tak karcinóm prostaty podieľal 11,7 %, čo predstavovalo 3. miesto vo výskyte všetkých zhubných nádorov u mužov (s výnimkou nemelanómových nádorov kože). Incidencia karcinómu prostaty má podľa výsledkov join-point regresnej analýzy v SR dlhodobu stúpajúcu tendenciu. V rokoch 1982–2000 mala incidencia štatisticky významne rastúci trend, priemerný percentuálny medziročný nárast predstavoval 2,3 % ( $p < 0,05$ ), od roku 2000 sa nárast signifikantne zrýchlil na medziročnú hodnotu 6,7 % ( $p < 0,05$ ).

Vekovo-špecifická incidencia karcinómu prostaty v SR má v priebehu analyzovaného obdobia prudko vzostupný trend od vekovej skupiny 50–54 rokov, pričom až do priemeru rokov 1993–1997 kulminovala u 80–84-ročných mužov s následným veľmi miernym poklesom výskytu ochorenia v najvyššej vekovej skupine (vek 85+). V posledných obdobiach (v priemere roky 1998–2002 a 2003–2007) má vekovo-špecifická incidencia stúpajúci trend až do najvyšších vekových skupín (vek 85+).

Mortalita na karcinóm prostaty stúpa pomalšie, v niektorých krajinách zostáva v posledných rokoch stabilizovaná, resp. s naznačenou tendenciou k poklesu. Zároveň sú rozdiely v hodnotách mortality medzi jednotlivými krajinami sveta menej výrazné, ako je to pri incidencii. V krajinách západnej Európy a v USA nastala kumulácia hodnôt mortality začiatkom 90. rokov uplynulého storočia, od tohto obdobia sa mortalita mierne znižuje [2]. V roku 2008 zomrelo v SR 514 mužov s karcinómom prostaty, čo predstavuje hrubú mortalitu 19,6/100 000 a štandardizovanú (ASR-W) 13,5/100 000 [1]. Mortalita mala v SR v období rokov 1977–1998 štatisticky významne rastúci trend. Po roku 1998 sa zaznamenáva štatisticky významný pokles mortality o priemernú medziročnú hodnotu –0,8 % ( $p < 0,05$ ).

Karcinóm prostaty je jednou z najzávažnejších tém súčasnej urologickej onkológie. Základom liečby lokalizovaného štádia karcinómu prostaty je radikálna prostatektómia alebo brachyterapia prípadne v kombinácii s antiandrogénovou liečbou (androgen deprivation therapy – ADT) v neoadjuvantnom alebo adjuvantnom režime s kuratívnym cieľom. V prípade progresie alebo rozvoja metastatického štádia je základom liečby ADT, ktorá môže fungovať niekoľko rokov. Podstatou ADT je blokovanie tvorby testosterónu kastráciou – chirurgickou (bilaterálna orchiektómia) alebo medikamentózne (podávanie agonistov alebo antagonistov luteinizujúceho hormónu-releasing hormone – LHRH). V prípade kombinácie s antiandrogénmi sa táto liečba nazýva ako maximálna androgénová blokáda (MAB) [3]. Aj keď približne 95 % pacientov má klinickú odpoveď na ADT, u mnohých pacientov s diseminovaným ochorením sa v priebehu liečby vyvinie rezistencia na hormonálnu liečbu. Až 20 % pacientov sa v priebehu liečby dostane do fázy rezistentnej na ADT aj napriek kastročnej hodnote testosterónu [4].

## Definícia kastročnej rezistentného karcinómu prostaty

Termín kastročnej rezistentný karcinóm prostaty (KRKP) sa v súčasnej dobe uprednostňuje pred v minulosti použí-

vaným označením androgén-independný karcinóm prostaty a karcinóm prostaty refraktérny na hormonálnu liečbu.

Podľa najnovších Guidelines EAU (European Association of Urology) 2014 [5] sa za KRKP považuje ochorenie s kastročnou hladinou testosterónu  $\leq 50$  ng/dl alebo 1,7 nmol/l v sére spolu s jedným s nasledujúcich kritérií: 1. prítomnosť biochemickej progresie (tri po sebe nasledujúce vzostupy sérovej hladiny prostatického špecifického antigénu (prostate specific antigen – PSA) s odstupom minimálne jedného týždňa s hodnotou o 50 % nad nadir a súčasne PSA  $\geq 2$  ng/ml) alebo 2. prítomnosť rádiologickej progresie – výskyt  $\geq 2$  nových kostných lézií preukázaných na kostnom skene alebo progresia lézií mäkkých tkanív podľa RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) kritérií.

Podľa odporúčaní EAU pre liečbu karcinómu prostaty [5] sa pre popis karcinómu prostaty, ktorý recidivuje po hormonálnej manipulácii 1. línie, používajú rôzne označenia – karcinóm prostaty rezistentný na kastrociu (KRKP), ktorý je stále hormonálne senzitívny a reaguje na hormonálnu manipuláciu 2. línie, kým skutočný hormonálne rezistentný karcinóm prostaty (HRKP) je rezistentný na akýkoľvek typ hormonálnej liečby.

## Mechanizmus vzniku kastročnej rezistentného karcinómu prostaty

Najnovšie publikácie dokazujú, že androgénový receptor (AR) je v bunkách KRKP stále aktívny a že napriek nízkej hladine testosterónu v sére zostáva v bunkách karcinómu prostaty dostatočná hladina androgénov umožňujúca aktiváciu AR [6]. KRKP zahŕňa celé spektrum stavov od zvýšenia hladiny PSA až po vznik metastáz a závažné oslabenie organizmu pacienta v dôsledku symptómov karcinómu. U 90 % mužov s KRKP dochádza k vzniku kostných metastáz, ktoré môžu byť príčinou závažnej morbidity v podobe bolesti, patologických zlomenín, kompresie miechy a útlmu kostnej drene. Častý je taktiež výskyt paraneoplastických prejavov, akými sú anémia, úbytok hmotnosti, hyperkoagulačný stav a väčšia náchylnosť k infekcii [7].

Najnovšie poznatky týkajúce sa biologickej podstaty rezistencie na ADT nasvedčujú tomu, že tu hrá zásadnú úlohu samotné tkanivo karcinómu. Túto skutočnosť možno vysvetliť aktiváciou AR (alternatívne spojovanie, mutácie génu aktivujúceho AR), produkciou androgénu samotným karcinómom, väzbou AR na ostatné hormóny, aktiváciou cieľov dysreguláciou transkripčných faktorov a ďalšími doteraz neidentifikovanými mechanizmami [6]. Ukázalo sa, že gén pre AR a dysregulácia proteínov počas progresie je pri zmene na KRKP najdôležitejším momentom [8]. Nadmerná expresia AR vedie k ich aktivácii napriek nízkym hladinám cirkulujúcich androgénov. Ďalším dôležitým faktorom je mutácia AR, ktorá znižuje receptorovú špecifitu a umožňuje ich aktiváciu, spôsobenú nonandrogénnymi ligandami, endogénnymi steroidmi, ba dokonca antiandrogénmi. Inou možnosťou konverzie na KRKP je neuroendokrinná diferenciácia karcinómu, ku ktorej dochádza asi u 40% prípadov, najmä v pokročilej fáze ochorenia. Neuroendokrinné bunky sú prítomné u 40–100% pacientov s KRKP, predstavujú terminálnu fázu diferenciácie androgén-non-dependentných klonov. Prítomnosť neuroendokrinných peptidov napomáha rastu kastrokane rezistentných nádorových buniek. Medzi ďalšie možné príčiny vzniku KRKP patria strata imunitnej regulácie a nadmerná nádorová angiogenéza [9].

### Liečba kastrokane rezistentného karcinómu prostaty

Karcinóm prostaty je prakticky vždy spočiatku hormonálne senzitivné ochorenie. Postupom času však citlivosť na hormonálnu manipuláciu klesá, karcinóm prostaty prestáva reagovať na antianandrogénovú liečbu, najmä ADT 1. línie, ochorenie progreduje lokálne, neskôr metastázuje. V tejto fáze ide o KRKP. KRKP v súčasnosti predstavuje terapeuticky nezvládnuteľné štádium, kedy celkové prežitie pacientov od zlyhania hormonálnej liečby nepresahuje v priemere 18 mesiacov, v závislosti od rozsahu ochorenia [10].

Pri zlyhaní účinku primárnej hormonálnej manipulácie, teda pri vzniku rezistencie, bola donedávna metódou voľby

chemoterapia ako jediná preukázateľne účinná liečba KRKP, avšak len s paliatívnym účinkom.

Koncom 90. rokov uplynulého storočia prvý chemoterapeutický režim, ktorý sa začal používať vo väčšej miere u pacientov s KRKP, bol **mitoxantron** (MTX) v kombinácii s prednisonom. Mitoxantron patrí medzi antracyklínové antibiotiká. Dve randomizované štúdie preukázali, že kombinácia MTX s kortikoidom v porovnaní s kortikoidom samotným dokáže významne zlepšiť kvalitu života pacientov s lepšou úľavou bolesti, ale bez vplyvu na celkové prežívanie [11,12]. Odporúčania EAU [13] uvádzajú, že MTX (dávka 12 mg/m<sup>2</sup> každé tri týždne) v kombinácii s prednisonom bol prvým štandardným chemoterapeutickým režimom v 1. línii liečby KRKP predovšetkým u pacientov s výraznými bolesťami z metastáz v skelete.

Veľkým prínosom v liečbe KRKP bol objav taxánov. Väzbou na  $\beta$ -podjednotku tubulinu inhibujú taxány depolymerizáciu mikrotubulov a tým inhibujú bunkovú mitózu. Ďalej fosforyláciou proteínu bcl-2 urýchľujú apoptózu nádorových buniek. Majú tiež antiangiogénne vlastnosti. V roku 2004 sa publikovali výsledky dvoch randomizovaných klinických štúdií fázy III s taxánom – **docetaxel**. Jednou z nich bola americká štúdia SWOG (Southwest Oncology Group) 99–16 [14], ktorá porovnávala účinnosť liečby estramustínom (dávka 280 mg p.o. 3-krát denne v 1. a 5. deň každé tri týždne) s docetaxelom (dávka 60 mg/m<sup>2</sup> v 1. deň) a dexametazonom (dávka 60 mg p.o.) vs MTX (dávka 12 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1. deň) s prednisonom (5 mg 2-krát denne). Signifikantne dlhšie celkové prežitie (17,5 vs 15,6 mesiacov), dlhší čas do progresie ochorenia (6,3 vs 2,2 mesiace) a lepšia PSA odpoveď sa zistila v skupine pacientov liečených docetaxelom s estramustínom. Druhou bola európska štúdia TAX 327 [15], kde boli pacienti randomizovaní do troch ramien: 1. MTX (dávka 12 mg/m<sup>2</sup> i.v. každé tri týždne) s prednisonom; 2. docetaxel (dávka 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. každé tri týždne) s prednisonom a 3. docetaxel (dávka 30 mg/m<sup>2</sup> i.v. každý týždeň) s prednisonom. Pacienti, ktorí užívali docetaxel a prednison každé tri

týždne dosiahli významne dlhšie prežitie (predĺženie o 2,5 mesiaca), zmiernenie bolesti a lepšiu PSA odpoveď v porovnaní s pacientmi liečenými MTX. Na základe týchto výsledkov sa liečba s docetaxelom podávaným raz za tri týždne v kombinácii s prednisonom stala novou štandardnou liečbou 1. línie u pacientov s KRKP [6,16,17].

U pacientov s KRKP, u ktorých došlo k progresii v priebehu liečby alebo počas 3–6 mesiacov po ukončení liečby docetaxelom sa použil taxán 2. generácie – **cabazitaxel** (dávka 25 mg/m<sup>2</sup> v infúzii každé tri týždne), v kombinácii s prednisonom (10 mg) sa zaznamenalo významné zlepšenie celkového prežívania oproti aplikácii MTX (15,1 vs 12,7 mesiacov), avšak s významne častejším výskytom vedľajších účinkov, najmä v zmysle hematologickej toxicity (myelosupresia) (68,2 vs 47,3%) [18,19]. Multicentrická štúdia TROPIC ukázala zlepšenie prežívania pacientov v 2. línii, preto bol schválený americkou agentúrou Food and Drug Administration (FDA) a následne aj v krajinách Európskej únie (EÚ) ako štandard u pacientov s metastatickým KRKP po predchádzajúcej liečbe docetaxelom [18,19].

Ďalším z preparátov, ktorý sa testoval ako chemoterapeutikum 1. línie u pacientov s KRKP v multicentrickej randomizovanej štúdií fázy II bol **ixabepilón**. Tento preparát patrí medzi epothilóny, semisyntetické analógy pochádzajúce z myxobaktérie *Sorangium cellulosum*. Potláčajú mikrotubulárnu depolymerizáciu a indukujú apoptózu. Ixabepilón sa študoval v monoterapii aj v kombinácii s estramustínom. Pokles hladiny PSA o 50% bol zaznamenaný u 44% pacientov liečených monoterapiou a u 69% pacientov užívajúcich kombinovanú liečbu. Objektívna odpoveď bola pozorovaná u 32% pacientov pri monoterapii a u 48% pacientov po kombinovanej liečbe [5,20].

Ďalším derivátom epothilonu je **patupilón**, ktorý sa v súčasnosti testuje ako chemoterapeutikum 2. línie u pacientov s KRKP, u ktorých došlo po 6-mesačnej aplikácii docetaxelu k progresii (v rámci štúdie fázy II) [5,21].

V prípade premeny KRKP na skutočný androgén-independentný nádor, ana-

plastický alebo neuroendokrinný karcinóm prostaty, ktorý neexprimuje AR, PSA. Toto ochorenie má zvyčajne veľmi agresívny klinický priebeh. Existuje hypotéza, že táto podskupina pacientov môže benefitovať z terapie na báze platiny. **Satraplatina** je platinový derivát 3. generácie, ktorý sa podáva perorálne (80 mg/m<sup>2</sup> v 1.–5. deň každých päť týždňov). Tento preparát bol testovaný v rámci liečby 2. línie v štúdií fázy III v kombinácii s prednisonom u pacientov, u ktorých došlo po chemoterapii 1. línie k progresii. Štúdia dokázala oddialiť progresiu ochorenia, zmierniť bolesti, ale nepozorovalo sa žiadne štatisticky významné zlepšenie prežívania [5,22].

Imunoterapia predstavuje ďalšiu možnosť liečby KRKP. Hlavné imunoterapeutické modalitty zahŕňajú indukciu imunitného systému – vakcínami a blokadou imunopresívnych signálov cez inhibítory. Vyvinulo sa niekoľko vakcín proti PSA, prostatickej kyslej fosfatáze (prostatic acid phosphatase – PAP) a prostatickému špecifickému membránovému antigénu. **Sipuleucel-T** je autológna dendritická bunka, ktorá tvorí základ vakcíny priamo proti PAP. Na základe veľkej štúdie IMPACT (IMmunotherapy for Prostate AdenoCarcinoma Treatment) schválila FDA vakcináciu preparátom Sipuleucel-T pre liečbu KRKP. Medián prežívania bol pri liečbe touto vakcínou 25,8 mesiacov v porovnaní s placebom (21,7 mesiacov). Táto štúdia ako prvá prezentuje pozitívne výsledky vakcinácie pri liečbe karcinómu prostaty [23,24].

V rámci klinických štúdií sa overuje účinnosť nových monoklonálnych protilátok – **ipilumimab** a **tremelimumab**, ktoré potencujú odpoveď T buniek a predstavujú do budúcnosti sľubnú imunoterapiu pokročilého karcinómu prostaty [6].

Terapia cielená na cieвне zásobenie nádoru – inhibícia receptoru vaskulárneho endotelového rastového faktoru (VEGF) má tiež protinádorový efekt. Monoklonálna protilátka cielená proti VEGF – **bevacizumab** v štúdií fázy III v kombinácii s docetaxelom a prednisonom vs placebo dosiahla významné predĺženie obdobia bez progresie oproti aplikácii docetaxelu (9,9 vs 7,5 mesiacov), ale nedosiahlo sa významné zlep-

šenie celkového prežívania (22,6 vs 21,5 mesiacov) [5,25]. Ďalším inhibítorom VEGF je **aflibercept**, zatiaľ bez finálnych výsledkov štúdie fázy III [5].

Nadmerná expresia receptoru pre epidermálny rastový faktor (epidermal growth factor receptor – EGFR) u viac ako 40 % pacientov s karcinómom prostaty dáva teoretické predpoklady pre použitie EGFR inhibície v tejto indikácii. V klinickej štúdií fázy II sa sledovala efektivita **erlotinibu**, čo je nízkomolekulárny synteticky pripravený anilinochinazolínový derivát pôsobiaci tiež ako inhibítor tyrozínkinázy receptoru pre ľudský epidermálny rastový faktor typu 1/receptoru epidermálneho rastového faktoru (HER1/EGFR). Silne inhibuje intracelulárnu fosforyláciu HER1/EGFR receptoru, ktorý je exprimovaný na povrchu normálnych i nádorových buniek. U pacientov s KRKP v monoterapii. V klinickej štúdií fázy II sa síce pozoroval pokles PSA, ale celkové výsledky doteraz nepreukázali veľký prínos tohto inhibítora EGFR [26].

**Imatinib mesylát** v monoterapii preukázal minimálnu efektivitu, avšak v kombinácii s docetaxelom a estramustínom môže výsledky liečby zlepšiť. Kostné metastázy u KRKP sú spojené s nadmernou expresiou c-MET s významnou aktivitou v procese proliferácie, prežívania a procesu metastázovania. Zistilo sa, že osteoblasty a osteoklasty exprimujú MET a VEGF receptory [27].

V súčasnej dobe sa vyvíjajú nové hormonálne preparáty pre použitie u pacientov s KRKP, teda pri karcinóme rezistentnom na kastráciu, ale s citlivosťou na sekundárnu aplikáciu antiandrogénov.

**Abiraterón acetát (AA)** je ireverzibilný inhibítor biosyntézy androgénov. Inhibuje enzým CYP-17 (17 $\alpha$ -hydroxyláza/C17,20-lyáza), ktorý je exprimovaný v zdravom tkanive semenníkov, nadobličiek, ale aj v nádorovom tkanive prostaty. Farmakologická kastrácia LHRH analógmi alebo bilaterálna orchiektómia spoľahlivo znižujú tvorbu testosterónu v semenníkoch, avšak neovplyvňujú produkciu androgénov nadobličkami či samotným karcinómom prostaty. Ak sa AA, znižujúci produkciu testosterónu vo všetkých spomínaných tkanivách, aplikuje spolu s jednou z konvenčných metód ADT, hladina testosterónu sa zníži na

nedetekovateľné hodnoty. Je to dôsledok selektívnej inhibície enzýmu CYP17, ktorý je potrebný na biosyntézu androgénov [28]. Nakoľko má inhibícia CYP17 za následok taktiež zvýšenú tvorbu mineralokortikoidov v nadobličkách, AA sa podáva spolu s prednisonom, aby sa znížil výskyt nežiadúcich účinkov liečby.

Na základe výsledkov randomizovanej štúdie COU-AA-301 fázy III [29] s AA, kde sa dosiahlo zlepšenie prežívania v porovnaní s placebom (15,8 vs 11,2 mesiacov), bola táto liečba schválená FDA v roku 2011 a následne aj v krajinách EÚ pre 2. líniu liečby KRKP po zlyhaní chemoterapie (docetaxelom), teda ak došlo počas jej aplikácie alebo po nej k progresii ochorenia. U týchto pacientov teda liečba AA predĺžila celkové prežitie o 4,6 mesiaca v porovnaní s placebom, predĺžilo sa prežitie bez rádiologickej progresie ochorenia o 2 mesiace a zlepšila sa kvalita života. AA predstavuje novú, efektívnu liečbu 2. línie metastatického KRKP [30,31].

Na základe výsledkov randomizovanej štúdie COU-AA-302 bol AA schválený FDA v roku 2012 a následne tiež v krajinách EÚ aj po zlyhaní konvenčnej ADT u asymptomatických alebo minimálne symptomatických pacientov s metastatickým KRKP, u ktorých ešte nie je klinicky indikovaná chemoterapia. Dosiahlo sa celkové zlepšenie prežívania v porovnaní s placebom (34,7 vs 30,3 mesiacov), čiže benefit liečby je 4,4 mesiaca, prežitie bez rádiologickej progresie (16,8 vs 8,5 mesiacov), predĺžil sa čas do iniciácie chemoterapie (25,2 vs 16,8 mesiacov), čas do užitia opiátov pre nádorovú bolesť (33,4 vs 23,4 mesiacov). Dosiahnuté primárne aj sekundárne ciele tejto štúdie signifikantne favorizovali rameno s AA [32]. Odporúčaná dávka AA je 1 000 mg perorálne denne v kombinácii s 5 mg prednisonu 2-krát denne, pričom farmakologická kastrácia LHRH analógom by mala počas liečby AA pokračovať, pokiaľ pacient nepodstúpil bilaterálnu orchiektómiu.

Druhým preparátom bol **enzalutamid**, orálny selektívny antagonist s vysokou afinitou AR (androgen receptor signaling inhibitor – ARSI), ktorý bol zaregistrovaný v krajinách EÚ v roku 2013 pre liečbu metastatického KRKP v dávke

160 mg (4 × 40 mg) p.o. denne u pacientov po zlyhaní liečby docetaxelom. V medzinárodnej, randomizovanej, dvojito zaslepanej placebo kontrolovanej štúdií AFFIRM fázy III, v ktorej sa porovnával enzalutamid s placebom, sa preukázalo signifikantne lepšie celkové prežívanie s mediánom 18,4 vs 13,6 mesiacov [4]. Teda benefit liečby bol 4,8 mesiaca. Predĺžil sa čas do rádiologickej progresie (8,3 vs 2,9 mesiacov) a výrazne sa zlepšila kvalita života [33]. Na základe priaznivých výsledkov štúdie PREVAIL, kde sa enzalutamid podával pred chemoterapiou, došlo v roku 2014 k rozšíreniu indikácie [34,35].

V klinických štúdiách sa skúšajú aj antagonisty endotelínových receptorov. Súčasným predstaviteľom je **atrasentan**, ktorý je špecifický ET-1A inhibítor. Znižuje mitogénnu aktivitu, osteoblastickú aktivitu, počet kostných metastáz, angiogénu a blokuje nociceptívne efekty. Predbežné výsledky potvrdzujú jeho účinnosť najmä u pacientov s KRKP a kostnými metastázami. Preukázalo sa predĺženie času do progresie ochorenia, významný pokles PSA, zmiernenie bolesti a zlepšenie kvality života [10,16]. V podobnej indikácii prebiehajú klinické štúdie s ďalším inhibítorom endotelínových receptorov s názvom **zibotentan** [9].

V klinickej štúdií fázy III ALSYMPCA (ALpharadin in SYMptomatic Prostate Cancer) [36,37] u pacientov s KRKP s kostnými metastázami sa použil rádioizotop radium-223, **alfaradin**. Ide o cieleň alfa žiarič, ktorý sa viaže selektívne do oblastí so zvýšeným kostným obratom, inkorporuje sa do novotvorenej kostnej hmoty preferenčne v oblastiach osteoblastických alebo sklerotických metastáz. Krátky dolet alfa častíc minimalizuje toxické účinky na zdravé tkanivá, najmä na kostnú dreň. U pacientov so symptomatickými metastázami v kostiach, bez známych viscerálnych metastáz s progresiou po liečbe docetaxelom alebo nevhodných na túto liečbu preukázal signifikantne zlepšenie celkového prežívania oproti placebo (14,9 vs 11,3 mesiaca). Výsledky štúdie ALSYMPCA ukázali aj pozitívny účinok alfaradinu na kostnú bolesť. Došlo k významnému zlepšeniu kvality života a k štatisticky vý-

znamnému oddialeniu PSA progresie 3,6 vs 3,4 mesiaca a k predĺženiu času do prvej symptomatickej skeletálnej udalosti (skeletal related event – SRE) 15,6 vs 9,8 mesiaca. Preparát alfaradin sa podáva v dávke o aktivite 50 kBq/kg telesnej hmotnosti v 4-týždňových intervaloch, celkovo šesť injekcií na pracoviskách nukleárnej medicíny. Alfaradin, schválený v krajinách EÚ, možno podávať sekvenčne alebo v kombinácii s ostatnými novými preparátmi určenými na liečbu metastatického KRKP.

Liečba KRKP vyžaduje často individuálny prístup s cieľom nielen predĺžiť život pacienta, ale tiež zaistiť dostatočnú kvalitu a dôstojnosť života. Paliatívna liečba sa sústreďuje na ovplyvnenie viacerých sprievodných príznakov ochorenia – bolesť, obštipácia, anorexia, nevoľnosť, únava, depresia a pod. Ako osvedčené postupy sa uplatňujú – externá rádioterapia bolestivých miest, kortikoidy, analgetiká, antiemetiká, antidepressíva a pod. Najčastejšie komplikácie spôsobené metastatickým postihnutím skeletu sú kostná bolesť, deformácia stavcov, patologické fraktúry, kompresia miechy a pod.

Bisfosfonáty inhibujú osteoklastmi sprostredkovanú resorpciu kostí, ktorá je charakteristická nielen pre osteolytické metastázy, ale je potvrdená aj pri osteoblastických metastázach typických pre karcinóm prostaty. V klinických štúdiách sa preukázala najvyššia účinnosť kyseliny zoledronovej, ktorá patrí medzi bisfosfonáty 3. generácie. Zoledronát (dávka 4 mg i.v. každý tretí týždeň) signifikantne znižuje výskyt komplikácií zo strany metastáz v skelete v porovnaní s placebom u pacientov s KRKP a metastázami do kostí [16,17].

Najnovšie aj monoklonálna protilátka **denosumab** (inhibítor aktivity osteoklastov, inhibítor RANK – receptoru aktivovaného nukleárneho faktoru  $\kappa$ ) v dávke 120 mg subkutánne každé štyri týždne má signifikantný účinok pri prevencii SRE (zníženie ich výskytu, zníženie počtu patologických fraktúr, predĺženie doby do vzniku prvej SRE a tiež pri zmiernení bolesti [38,39].

## Záver

Lepšie porozumenie biologickej podstaty karcinómu prostaty pomohlo ob-

javiť nové terapeutické možnosti. Počas posledných troch rokov došlo v liečbe KRKP k väčšiemu pokroku ako za posledných 30 rokov. Bol zahájený celý rad klinických štúdií testujúcich nové preparáty zamerané na najrôznejšie mechanizmy progresie karcinómu prostaty.

Pokiaľ ide o možnosti liečby KRKP v našich podmienkach, odporúča sa okamžité zahájenie chemoterapie u symptomatických pacientov docetaxelom, u asymptomatických by sa mala indikácia k chemoterapii posudzovať individuálne na základe nepriaznivých prognostických faktorov. Liečebná odpoveď na nové hormonálne preparáty – abiraterón acetát, cabazitaxel, enzalutamid sa ukazuje priaznivejšou u tzv. chemo-naivných pacientov, ktorí progredovali napriek ADT. V paliatívnej liečbe metastázujúceho KRKP môže pacient profitovať z aplikácie kyseliny zoledronovej alebo denosumabu a najnovšie z alfaradinu [40,41]. Do budúcnosti ostáva celý rad nezodpovedaných otázok – optimálna doba medikácie nových schválených preparátov, kombinácie, optimálna sekvencia liečby.

## Literatúra

1. Safaei Diba Ch, Pleško I (eds). Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2008. Bratislava: Národný onkologický register SR, NCZI 2014.
2. Ondrušová M, Ondruš D. Karcinóm prostaty – vývoj incidencie a mortality na Slovensku v porovnaní so zahraničím. *Onkológia (Bratisl.)* 2013; 8(1): 29–31.
3. Obertová J. Prehľad liečby kastročne rezistentného karcinómu prostaty (CRPS). *Onkológia (Bratisl.)* 2012; 7(4): 257–262.
4. Čapoun O. Novinky v liečbe kastročne rezistentného karcinómu prostaty. *Urol Praxi* 2012; 13(3): 101–110.
5. Mottet N, Bellmunt J, van den Bergh RCN et al (eds). EAU Guidelines on prostate cancer – update April 2014. Arnhem: European Association of Urology 2014: 172.
6. Bishr M, Lattouf JB, Gannon PO et al. Updates on therapeutic targets and agents in castration-resistant prostate cancer. *Minerva Urol Nefrol* 2011; 63(2): 131–143.
7. Hotte SJ, Saad F. Current management of castrate-resistant prostate cancer. *Curr Oncol* 2010; 17 (Suppl 2): S72–S79.
8. Petrylak D. Hormone-refractory prostate cancer: new horizons. *Rev Urol* 2003; 5 (Suppl 6): S54–S58.
9. Barilla R, Andrašina I. Nové možnosti a pohľad na liečbu kastročne rezistentného karcinómu prostaty. *Onkológia (Bratisl.)* 2012; 7(1): 45–51.
10. Hanuš M, Matoušková M. Nové možnosti liečby kastročne rezistentného karcinómu prostaty. *Remedia* 2012; 22(3): 254–262.
11. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996; 14(6): 1756–1764.

12. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9 182 study. *J Clin Oncol* 1999; 17(8): 2506–2513.
13. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J et al (eds). Guidelines on prostate cancer. Arnheim: European Association of Urology 2012: 164.
14. Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al. TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(15): 1502–1512.
15. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(15): 1513–1520.
16. Kliment J. Súčasná možnosť liečby hormonálne rezistentného karcinómu prostaty. *Klin Urol* 2007; 3(2): 63–68.
17. Mardiak J. Chemoterapia hormonálne refraktérneho karcinómu prostaty. *Onkológia (Bratisl.)* 2007; 2(1): 32–36.
18. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376(9747): 1147–1154. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.
19. Oudard S. TROPIC: Phase III trial of cabazitaxel for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol* 2011; 7(4): 497–506. doi: 10.2217/fon.11.23.
20. Galsky MD, Small EJ, Oh WK et al. Multi-institutional randomized phase trial of the eoptilone B analog ixabepilone (BMS-247550) with or without estramustine phosphate in patients with progressive castrate metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(7): 1439–1446.
21. Beardsley EK, Saad F, Eigl B et al. A phase II study of pa-tupilone in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (HRCp) who have progressed after docetaxel. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl): abstr. 5139.
22. Sternberg CN, Petrylak DP, Sartor O et al. Multinational, double-blind, phase III study of prednisone and either satraplatin or placebo in patients with castrate-refractory prostate cancer progressing after prior chemotherapy: the SPRARC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(32): 5431–5438. doi: 10.1200/JCO.2008.20.1228.
23. Small EJ, Fratesi P, Reese DM et al. Immunotherapy of hormone-refractory prostate cancer with antigen-loaded dendritic cells. *J Clin Oncol* 2000; 18(23): 3894–3903.
24. Schellhammer PF, Chodak G, Whitmore JB et al. Lower baseline prostate-specific antigen is associated with a greater overall survival benefit from sipuleucel-T in the Immunotherapy for Prostate Adenocarcinoma Treatment (IMPACT) trial. *Urology* 2013; 81(6): 1297–1232. doi: 10.1016/j.urology.2013.01.061.
25. Kelly WK, Halabi S, Carducci MA et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial comparing docetaxel, prednisone, and placebo with docetaxel, prednisone and bevacizumab in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRCP): survival results of CALGB 90401. *Clin Oncol* 2010; 28 (Suppl): abstr. LBA4511.
26. Nabhan C, Lestingi TM, Galvez A et al. Erlotinib has moderate single-agent activity in chemotherapy-naive castration-resistant prostate cancer: final results of a phase II trial. *Urology* 2009; 74(3): 665–671. doi: 10.1016/j.urology.2009.05.016.
27. Lin AM, Rini BI, Derynck MK et al. A phase I trial of docetaxel/estramustin/imatinib in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2007; 5(5): 323–328.
28. Saad F, de Bono JS, Haqq CM et al. Abiraterone acetate plus low-dose prednisone has a favorable safety profile, improves survival and produces PSA a radiographic responses in metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel based chemotherapy: results from COU-AA-301, a randomized, double-blind, placebo controlled, phase III study. *J Urol* 2011; 185: e283.
29. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364(21): 1995–2005. doi: 10.1056/NEJMoa1014618.
30. Kliment J. Abiraterón v liečbe metastázujúceho kastročne rezistentného karcinómu prostaty. *Onkológia (Bratisl.)* 2014; 9(2): 127–130.
31. Fizazi K, Scher H, Molina A et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomized, double-blind, placebo controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13(10): 983–992. doi: 10.1016/S1473-2045(12)70379-0.
32. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367(13): 1187–1197. doi: 10.1056/NEJMoa1209096.
33. Scher H, Fizazi K, Saad F et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367(13): 1187–1197.
34. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371(5): 424–433. doi: 10.1056/NEJMoa1405095.
35. Tomášek J. Enzalutamid (Xtandi®) – nová šanca pro pacienty s kastročne refraktérnym karcinómom prostaty. *Klin Onkol* 2014; 27(1): 69–70.
36. Sartor AO, Heinrich D, Helle SI et al. Radium-223 chloride impact on skeletal-related events in patients with castration-resistant prostate cancer (CRCP) with bone metastases: a phase III randomized trial (ALSYMPCA). *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl 5): abstr. 9.
37. Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369(3): 213–223. doi: 10.1056/NEJMoa1213755.
38. Saad F. Management of castration-resistant prostate cancer: a global approach. *Curr Oncol* 2012; 19 (Suppl 3): S32–S36. doi: 10.3747/co.19.1299.
39. Katolícká J. Sekvence liečby a sledování pacienta s metastatickým kastročne rezistentným karcinómom prostaty. *Urol List* 2012; 10(4): 41–44.
40. Dellis A, Papatsoris AG. Denosumab as a promising novel bone-targeted agent in castration resistant prostate cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2014; 14(1): 7–10. doi: 10.1517/14712598.2013.840582.
41. Marenčák J. Kastročne rezistentný karcinóm prostaty. *Klin Urol* 2013; 9(1): 17–22.