

Možnosti chemoterapie v léčbě karcinomu prostaty

Options of Chemotherapy in the Treatment of Prostate Cancer

Richter I.^{1,2}, Dvořák J.², Bartoš J.¹

¹ Onkologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

² Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

Souhrn

Východiska: Karcinom prostaty patří mezi nejčastější onkologické onemocnění u mužů. V léčebném algoritmu karcinomu prostaty má své místo i systémová chemoterapie. Její uplatnění je hlavně v léčbě metastatického kastračně rezistentního karcinomu prostaty (metastatic castration-resistant prostate cancer – mCRPC). Možností je ale i její aplikace v léčbě hormonálně senzitivního pokročilého onemocnění na podkladě výsledků recentně publikovaných klinických studií. **Cíl:** Cílem přehledového článku je pohled na aktuální možnosti chemoterapie u karcinomu prostaty. **Výsledky:** V léčbě mCRPC je standardním lékem od roku 2004 v 1. linii docetaxel, který jako první lék prokázal prodloužení celkového přežití na podkladě klinických studií TAX 327 a SWOG 9916. Ve 2. linii léčby mCRPC je k dispozici kabazitaxel, který prokázal prodloužení celkového přežití ve srovnání s mitoxantronem v klinické studii TROPIC. Kromě chemoterapie se v léčbě mCRPC uplatňují i nové možnosti cílené hormonální léčby, podání radia-223 či možnosti imunoterapie. Diskutovanou otázkou je nalezení optimální sekvence jednotlivých léčebných postupů. U pacientů s pokročilým hormon senzitivním karcinomem prostaty je indikovaná androgen deprivační terapie (ADT). Podle nedávno publikovaných studií CHAARTED a STAMPEDE prokázal docetaxel v kombinaci s ADT delší celkové přežití než samotná ADT. V České republice je ale tato indikace zatím off-label. Indikace chemoterapie u lokalizovaného karcinomu prostaty po radikální prostatektomii či radioterapii nepatří mezi léčebné standardy.

Klíčová slova

karcinom prostaty – metastázy – chemoterapie – docetaxel – kabazitaxel

Summary

Background: Prostate cancer is one of the most common malignancies in men. Chemotherapy has an important role in the management of prostate cancer, especially for the treatment of castrate resistant prostate cancer (mCRPC). According to recently published studies, chemotherapy can also be used to treat advanced hormone sensitive disease. **Aim:** The aim of this report is to review the currently available options for chemotherapy of prostate cancer. **Results:** Docetaxel is a chemotherapeutic agent used for standard treatment of mCRPC as 1st line therapy. In TAX 327 and SWOG 9916 studies reported in 2004, docetaxel, the first cytostatic agent indicated for this disease, prolonged overall survival. As a 2nd line mCRPC treatment, cabazitaxel resulted in longer overall survival than mitoxantrone, according to the results of the TROPIC study. Targeted hormone treatment, radium-223 irradiation, and immunotherapy are other treatment options for patients with mCRPC. Currently, the main focus is to develop an optimal sequence of treatments. Standard androgen deprivation therapy (ADT) is the standard option for patients with advanced hormone sensitive prostate cancer. According to recently published studies (CHAARTED, STAMPEDE), docetaxel with ADT increases overall survival in this group of patients. In the Czech Republic, this option is still off-label. Chemotherapy is not indicated in patients with early prostate cancer after radical prostatectomy or radiotherapy.

Key words

prostate cancer – metastasis – chemotherapy – docetaxel – cabazitaxel

Autoři deklarují, 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 recommendation for biomedical papers.



MUDr. Igor Richter, Ph.D.

Onkologické oddělení

Krajská nemocnice Liberec, a. s.

Husova 10

460 63 Liberec

e-mail: igor.richter@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 9. 5. 2016

Přijato/Accepted: 6. 6. 2016

doi: 10.14735/amko201728

Úvod

Karcinom prostaty patří mezi nejčastější onkologická onemocnění u mužů [1]. V systémové léčbě karcinomu prostaty má svůj význam i chemoterapie, kde došlo v poslední době k vývoji poznatků nejenom v léčbě metastatického kastračně rezistentního karcinomu prostaty (metastatic castration-resistant prostate cancer – mCRPC), ale i u hormonálně senzitivního onemocnění. Přehledový článek předkládá aktuální možnosti chemoterapie u tohoto závažného onemocnění.

Chemoterapie mCRPC

Metastatický karcinom prostaty je prakticky vždy zpočátku hormonálně senzitivní onemocnění. Postupem času dochází k poklesu účinku na primární hormonální léčbu, i přes kastrační hodnoty testosteronu. Onemocnění definujeme jako CRPC [2]. Po selhání účinku primární hormonální manipulace se u pacientů indikovala systémová chemoterapie [3,4]. Mezi prvními hodnocenými cytostatiky v léčbě mCRPC byl mitoxantron, který s prednisonem prokázal zlepšení kvality života a měl významnější vliv na symptomatologii onemocnění než samotný prednison. Léčba mitoxantronem ale neměla vliv na celkové přežití (overall survival – OS) pacientů [5]. Až v roce 2004 byly publikovány dvě klinické studie TAX 327 a SWOG 9916, které prokázaly významné prodloužení OS. Obě studie hodnotily jako nové cytostatikum docetaxel, který se stal následně standardem léčby v kombinaci s prednisonem v 1. linii léčby mCRPC [6,7]. Méně často je v literatuře uváděna klinická studie, která srovnávala doceta-

xel v dávce 50 mg/m² ve 2týdenním režimu a docetaxel ve standardní dávce 75 mg/m² ve 3týdenním režimu, vše v kombinaci s prednisonem. Celkem bylo hodnoceno 361 mužů s mCRPC. Při mediánu sledování 18 měsíců bylo prokázáno významně delší OS u pacientů s 2týdenním podáváním docetaxelu (19,5 vs. 17,0 měsíce; p = 0,02). Dvoutýdenní režim také prokázal nižší výskyt neutropenie stupně III a IV než 3týdenní režim [8]. Další linie léčby po docetaxelu nebyly dlouho standardně definované. Proběhlo několik klinických studií, které hodnotily přínos paklitaxelu, etopozidu, satraplatiny a jiných, ale bez prodloužení OS [9,10]. Často používaným lékem v minulých letech byl i vinorelbin v kombinaci s hydrokortizonem. Byl zjištěn jeho příznivý vliv hlavně na relativně rychlý nástup klinického efektu, i když bez prodloužení OS [11]. V ČR také patřilo použití vinorelbínu v kombinaci s hydrokortizonem k oblíbenému léčebnému postupu po selhání terapie docetaxelem [12]. V roce 2010 byly publikovány výsledky randomizované klinické studie fáze III, která hodnotila kabazitaxel a mitoxantron v kombinaci s prednisonem u 755 pacientů s mCRPC, kteří byli předléčení docetaxelem. Studie prokázala významné prodloužení OS u pacientů léčených kabazitaxelem (15,1 vs. 12,7 měsíce), byla popsána 30% redukce relativního rizika úmrtí (hazard ratio – HR 0,7; 95% CI 0,59–0,83; p < 0,0001) [13]. Na podkladě těchto prezentovaných dat byl kabazitaxel schválen k léčbě mCRPC u nemocných po předchozí terapii docetaxelem. Zpočátku byla jeho aplikace schválena plátcí zdravotní péče jenom pro nemocné s progresí buď při tera-

pii docetaxelem, nebo do tří měsíců od ukončení léčby docetaxelem. V současné době již toto omezení není v aktuální úhradové vyhlášce. V roce 2013 byla publikována další analýza dat ze studie TROPIC, která hodnotila 2leté OS u pacientů léčených kabazitaxelem nebo mitoxantronem. Podle Kaplan-Meierovy analýzy bylo OS delší než 2 roky u 27 % (95% CI 23–32 %) pacientů léčených kabazitaxelem a u 16 % (95% CI 12–20 %) případů léčených mitoxantronem [14]. Pacienti přežívající více než 2 roky absolvovali více léčebných cyklů kabazitaxelu než pacienti s OS kratším než 2 roky (medián 10 vs. 6 cyklů). Podle výsledků se zdá, že přibližně u 25 % nemocných léčených kabazitaxelem lze očekávat delší OS. Výzvou aktuálního výzkumu je identifikovat faktory s cílem predikovat déletrávající OS pacientů léčených kabazitaxelem. Na podkladě analýzy studie TROPIC bylo zatím identifikováno několik klinických parametrů jako možné prognostické faktory pro delší OS (tab. 1).

Při indikaci cytostatické léčby je nutno předpokládat i výskyt možných nežádoucích účinků. Problémem delšího trvání léčby docetaxelem jako standardního cytostatika 1. linie mCRPC může být výskyt periferní neuropatie jako příkladu kumulativní toxicity, která může vést k předčasnému ukončení dosud účinné léčby a je obtížně léčebně ovlivnitelná [15]. Diskutovalo se její možné zhoršení při další léčbě kabazitaxelem jako představitele taxanů nové generace ve 2. linii léčby. V rámci studie TROPIC byla incidence závažné periferní neuropatie nízká a vyskytla se jenom u 0,8 % léčených pacientů. V rámci hodnocení hematologické toxicity po podání ka-

Tab. 1. Prognostické faktory pro 2leté OS u pacientů podle analýzy klinické studie TROPIC [13].

Prognostický faktor	Odds ratio (95% CI)	p
elevace PSA v úvodu (ano/ne)	2,330 (1,004–5,407)	0,0488
kabazitaxel vs. mitoxantron	1,8949 (1,055–3,241)	0,0318
doba citlivost k primární hormonální léčbě (v letech)	1,134 (1,043–1,233)	0,0033
vstupní koncentrace alkalické fosfatázy	0,945 (0,916–0,976)	0,0005
přítomnost bolesti	0,482 (0,268–0,867)	0,0149
efekt trvání předchozí chemoterapie docetaxelem (méně/více než 6 měsíců)	0,410 (0,238–0,707)	0,0013

PSA – prostatický specifický antigen, OS – celkové přežití

Tab. 2. Účinnost léčebných sekvencí v léčbě mCRPC.

Léčebné sekvence	50% pokles PSA (%)	Medián trvání léčby (měsíce)	Léčebná odpověď podle RECIST (%)	Medián PSA progresse (měsíce)
DOC [6]	45	6,6	12	NR
ABI [22]	62	NR	36	11,1
ENZ [23]	62	NR	36	9,4
DOC-ABI [20]	29	8	14	10,2
DOC-ENZ [19]	54	8,3	29	8,3
DOC-CAB [13]	52	4,9	NR	6,1
ABI-DOC [26]	26	4,1	11	4,6
DOC-ABI-CAB [25]	32	2,8	NR	4,1
DOC-ABI-CAB [24]	49	4,1	20	NR

DOC – docetaxel, CAB – kabazitaxel, ABI – abirateron, ENZ – enzalutamid, NR – neuvedeno, PSA – prostatický specifický antigen

bazitaxelu ve studii TROPIC byla pozorována neutropenie až v 94 % případů, z toho až 82 % pacientů mělo vyjádřeno stupeň neutropenie III a IV. Možností je podání profylaktické aplikace růstových faktorů, které významně redukuje riziko vzniku neutropenie a její komplikaci (HR 0,7; $p = 0,04$) [16]. Mezi rizikové faktory vzniku neutropenie stupně III a IV patří věk nad 75 let, aplikace prvního cyklu chemoterapie a počet neutrofilů méně než $4\ 000/\text{mm}^3$ před podáním kabazitaxelu [17]. S cílem redukovat toxicitu kabazitaxelu se často diskutuje i použití nižší dávky kabazitaxelu než standardní dávka $25\ \text{mg}/\text{m}^2$. Aktuálně probíhá klinická studie PROSELICA, která hodnotí dávku kabazitaxelu $20\ \text{mg}/\text{m}^2$ po předchozí terapii docetaxelem, a studie FIRSTANA, která hodnotí podobnou dávku kabazitaxelu v 1. linii léčby mCRPC. Tady navíc dochází i ke srovnání účinnosti s docetaxelem. Tato studie si tedy položila i otázku, zda není kabazitaxel účinnější než docetaxel v 1. linii mCRPC. Vychází z dříve prezentovaných dat, která hodnotila kabazitaxel jako účinnější než docetaxel z důvodu vlivu na p-glykoprotein s následnou redukcí vyplavení cytostatika z nádorových buněk [18].

Výsledky výše zmíněných studií byly prezentovány na ASCO v roce 2016. Ve studii PROSELICA dávka kabazitaxelu $20\ \text{mg}/\text{m}^2$ neprokázala horší OS než dávka $25\ \text{mg}/\text{m}^2$ navíc s lepší tolerancí. Ve stu-

dii FIRSTANA neprokázal kabazitaxel prodloužení OS ve srovnání s docetaxelem.

Sekvence léčby mCRPC

Vzhledem k dalšímu vývoji v léčbě mCRPC se nabízí i otázka hledání optimální sekvence jednotlivých léčebných postupů. Kromě cytostatické terapie lze po předchozí terapii docetaxelem aplikovat kromě kabazitaxelu i abirateron, enzalutamid nebo u pacientů s izolovaným kostním postižením i α zářič radium-223 [19–21]. Imunoterapie není v ČR zatím dostupná. Situaci navíc „komplikuje“ i možnost podání abirateronu či enzalutamidu v 1. linii terapie mCRPC podle nedávno publikovaných klinických studií [22,23]. U pacientů nevhodných k podání chemoterapie se zdá být nalezení léčebného algoritmu snazší než u pacientů, kde chemoterapii podat lze. Tady lze standardně definovat tři linie léčby. Proběhlo několik většinou retrospektivních hodnocení, která se zabývala problematikou nalezení optimální sekvence systémové terapie mCRPC. Účinnost kabazitaxelu po předchozí léčbě docetaxelem a abirateronem hodnotily dvě významnější retrospektivní klinické studie. První francouzsko-britská studie neprokázala snížení léčebné odpovědi kabazitaxelu ve 3. linii ve srovnání s jeho výsledky v registrační studii TROPIC, kde byl podáván ve 2. linii léčby [24]. Naproti tomu nizozemská studie prokázala kratší medián podávání

kabazitaxelu ve 3. linii než data z 2. linie ze studie TROPIC (2,8 vs. 4,9 měsíce), navíc se doba trvání poklesu prostatického specifického antigenu (PSA) zkrátila o jednu třetinu [25]. Data o efektu chemoterapie po předchozí terapii enzalutamidem nemáme zatím k dispozici. Zajímavou práci publikoval Mezynski et al, kteří retrospektivně hodnotili podání docetaxelu po předchozí terapii abirateronem. Jejich studie prokázala nižší aktivitu docetaxelu po terapii abirateronem než účinnost docetaxelu v 1. linii ve studiích TAX 327 nebo SWOG 9916 [26]. Přehled léčebných výsledků jednotlivých sekvencí léčby je uveden v tab. 2. Nabízí se otázka, zda existuje zkřížená rezistence mezi taxany a signální dráhou androgenního receptoru. Taxany prokázaly interakci s androgenní signalizací v buňkách karcinomu prostaty, jednak v cytoplazmě, jednak na úrovni buněčného jádra s vlivem na transkripční faktory androgenní genové exprese [27–30]. Hypotézu zkřížené rezistence mezi taxany a androgenní signální dráhou podporuje i další preklinická studie, která neprokázala protinádorový efekt docetaxelu a kabazitaxelu na abirateron rezistentních buňkách [31]. Výsledky výše zmíněných prací naznačují, že nové možnosti cílené hormonální léčby lze u pacientů schopných podstoupit chemoterapii aplikovat až po selhání chemoterapie, kde její efekt byl potvrzen v této indikaci již ve zmíněných

studiích AFFIRM a COU-AA-301 [19,20]. Potvrdila to i další retrospektivní studie 57 pacientů s mCRPC, kde významně prodloužení OS bylo v multivariantské analýze zjištěno u pacientů léčených osmi a více cykly docetaxelu [32]. Další diskutovanou léčebnou možností jsou opakované aplikace docetaxelu u skupiny pacientů s dobrou odpovědí na první podání docetaxelu. Výhodou opětovného podání docetaxelu je nižší cena léčby. Nevýhodou je riziko zvýšené incidence kumulativní toxicity docetaxelu, zvláště neuropatie. Proběhlo několik menších, převážně retrospektivních studií, které se snažily specifikovat nemocné s mCRPC, kteří by profitovali z reindukce docetaxelu [33–35]. Petrioli et al ve svém přehledu prezentují možné faktory, kde lze zvážit opětovné podání docetaxelu – interval bez progresu po předchozí léčbě docetaxelem delší než 3–6 měsíců, větší než 50% pokles koncentrace PSA po 1. linii léčby docetaxelem, nepřítomnost kumulativní toxicity docetaxelu u pacientů mladších než 75 let a výkonnostní stav 0–1 dle ECOG [36]. Na druhé straně již výše zmíněná studie Poona et al prokázala delší OS při použití abirateronu nebo kabazitaxelu ve 2. linii terapie mCRPC než při opakované aplikaci docetaxelu [32]. Pro kabazitaxel, abirateron i enzalutamid jsou k dispozici prospektivní klinické studie na větších počtech pacientů ve srovnání s převážně retrospektivními studiemi hodnotícími opětovné použití docetaxelu.

Chemoterapie hormonálně senzitivního onemocnění

První klinická studie, která hodnotila přínos chemoterapie u pacientů s pokročilým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty, byla studie GETUG-AFU-15 prezentovaná v roce 2013. Celkem hodnotila 385 pacientů, kteří byli léčeni androgen deprivační terapií (ADT) nebo její kombinací s docetaxelem. Při mediánu sledování 50 měsíců kombinace ADT a docetaxel neprokázala významně delší OS než samotná ADT (58,9 vs. 54,2 měsíce; HR 1,01; 95% CI 0,97–1,30) [37]. V roce 2015 bylo prezentováno hodnocení pacientů při mediánu sledování 7 let. Byla prokázána statisticky nevýznamná 20% redukce ri-

zika úmrtí u pacientů s kombinovanou léčbou [38]. Další dvě klinické studie naopak prokázaly přínos přidání chemoterapie k ADT u pacientů s hormonálně senzitivním pokročilým onemocněním. Klinická studie CHARTED hodnotila účinnost kombinace docetaxel a ADT ve srovnání se samotnou ADT. Při mediánu sledování 28,9 měsíce prokázala kombinovaná léčba významně delší OS než ADT samotná (576 vs. 44 měsíců; HR 0,61, 95% CI 0,47–0,8; $p = 0,001$) [39]. Rozsáhlejší klinická studie STAMPEDE kromě významu chemoterapie hodnotila i přínos bisfosfonátů. Celkem bylo hodnoceno téměř 3 000 pacientů s pokročilým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty. Přibližně 60 % pacientů mělo vzdálené metastatické postižení. Přidání docetaxelu k ADT prokázalo významné prodloužení OS při mediánu sledování 43 měsíců. Přínos bisfosfonátů na OS nebyl prokázán. Byla podávána zolendronová kyselina po dobu 2 let [40]. Příčinou kontroverzních výsledků na délku OS studie GETUG-AFU-15 na jedné straně a studií CHARTED a STAMPEDE na straně druhé mohl být rozdílný počet cyklů chemoterapie, různá doba sledování nemocných, odlišný počet pacientů s rozsáhlým metastatickým postižením. Na léčebné výsledky ale mohl mít vliv i typ další onkologické terapie po vzniku kastrozně rezistentního karcinomu prostaty. Zvláště pacienti v první klinické studii GETUG-AFU-15 byli léčeni mnohem méně často kabazitaxelem, enzalutamidem nebo abirateronem než pacienti v klinických studiích STAMPEDE a CHARTED, kdy nové možnosti léčby již byly k dispozici. V klinické studii CHARTED bylo více pacientů po předchozí kombinaci docetaxelu s ADT léčeno při vzniku mCRPC kabazitaxelem (24 vs. 13 %) a abirateronem či enzalutamidem (44 vs. 36 %) než skupina pacientů se samotnou ADT. V této skupině ale byla častěji indikovaná v dalším průběhu opakovaná terapie docetaxelem (23 vs. 48 %). Podobná sekvence léčby byla i ve studii STAMPEDE. V roce 2015 byla prezentována metaanalýza všech třech výše zmíněných studií, která potvrdila přínos pro OS kombinace chemoterapie a ADT ve srovnání se samotnou ADT jednak u pacientů s metastatickým hormonálně

citlivým onemocněním (HR 0,73; 95% CI 0,6–0,9; $p = 0,02$), jednak v celé hodnocené populaci i s nemocnými bez metastatického onemocnění (HR 0,74; 95% CI 0,61–0,91; $p = 0,003$) [41].

Chemoterapie nemetastatického karcinomu prostaty

Chemoterapie prokázala účinnost v léčbě mCRPC i v léčbě hormonálně senzitivního metastatického onemocnění. Do popředí se nyní dostává otázka využití systémové chemoterapie v adjuvantní léčbě po radioterapii či radikální prostatektomii u pacientů s nemetastatickým lokalizovaným onemocněním. Byla publikována klinická studie RTOG 9902, která hodnotila přidání paklitaxelu, estramustinu a etoposidu u pacientů po radikální radioterapii v kombinaci s dlouhotrvající ADT celkem u 397 pacientů s lokálně nemetastatickým vysoce rizikovým karcinomem prostaty. Přidání chemoterapie neprokázalo prodloužení OS [42]. Na druhé straně klinická studie GETUG 12 prokázala vyšší počet PSA odpovědí a zvýšení přežití bez známek progresu u pacientů léčených neoadjuvantní chemoterapií docetaxelem a estramustinem před zahájením radikální radioterapie a následnou hormonální léčbou u pacientů v podobné indikaci jako studie RTOG 9902 [43]. Další klinická studie RTOG 0521 prokázala prodloužení OS u pacientů s lokalizovaným vysoce rizikovým karcinomem prostaty, kterým byl přidán docetaxel adjuvantně v kombinaci s ADT po radikální radioterapii [44]. Podobné klinické studie probíhají v současnosti i s kabazitaxelem, navíc s rozvojem ozařovacích technik dochází také k vyšším cílovým dávkám radioterapie. Klinická studie SWOG S9921 hodnotila přínos adjuvantní chemoterapie po radikální prostatektomii. Nebyl prokázán benefit ve smyslu prodloužení přežití bez známek recidivy při použití mitoxantronu [45]. Další klinické studie s využitím modernějších cytostatik aktuálně probíhají i v kombinaci s radioterapií a hormonální léčbou po radikální prostatektomii, zvláště u pacientů s vysokým rizikem rekurence onemocnění. V současné době není tato léčebná strategie standardem. Podobně probíhají i klinické studie hodnotící přínos chemoterapie u pacientů po

lokální léčbě, kdy dochází k elevaci PSA bez průkazu diseminace onemocnění.

Závěr

Podle doporučení NCCN a ESMO lze u pacientů v 1. linii mCRCP podat docetaxel (kategorie IA), u pacientů mírně symptomatických či asymptomatických lze podat i abirateron nebo enzalutamid (kategorie IA). U pacientů s kostním postižením bez viscerálních metastáz lze použít i radium-223 (kategorie IA). Sipuleucel-T není u nás dostupný. V léčbě 2. linie po předchozí terapii docetaxelem lze zvážit podání abirateronu, enzalutamidu, kabazitaxelu či radia-223 (vše kategorie IA). Optimální sekvence léčby není zcela jasná. Asi nejperspektivnější se zdá být sekvence docetaxel – kabazitaxel – cílená hormonální léčba. Výběr léku je ale nutno individualizovat i vzhledem k celkovému stavu pacienta, jeho preferencím, rozsahu postižení, léčebné odpovědi na předchozí terapii apod. U skupiny vybraných pacientů lze zvážit i opětovné použití docetaxelu nebo i jiných cytostatik (kupř. mitoxantronem s dobrým paliativním účinkem).

U pacientů s metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty je standardem použití androgen deprivace terapie. Podle doporučení ESMO lze u pacientů podat i docetaxel (kategorie IA). Podle NCCN doporučení lze docetaxel podat u pacientů s masivnějším metastatickým postižením (viscerální metastázy, čtyři a více metastatických ložisek ve skeletu, z toho jedno musí být mimo páteř a pánev). Celkem se doporučuje šest cyklů docetaxelu v kombinaci s ADT. U nás je tato léčba zatím off-label.

Indikace systémové chemoterapie u lokalizovaného karcinomu prostaty po radikální prostatektomii nebo radioterapii nepatří zatím mezi léčebné standardy.

Literatura

- Ondrušová M, Mužík J, Kliment J et al. Prostate cancer incidence and mortality in selected countries of central Europe. *Klin Onkol* 2011; 24(2): 126–132.
- Mottet N, Bellmunt J, van den Bergh RC et al. EAU Guidelines on prostate cancer – update April 2014. *Arnhem: European Association of Urology* 2014: 172.
- Katolícká J. Chemoterapie v léčbě kastrálně rezistentního karcinomu prostaty. *Urol Prax* 2014; 15: 120–122.

- Ondruš D, Ondrušová M. Manažement pacientov s kastrálne rezistentným metastatickým karcinomom prostaty. *Klin Onkol* 2015; 28(1): 24–29. doi: 10.14735/amko24.
- Tannock IF, Osoba D, Stockler MR et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomised trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996; 14(6): 1756–1764.
- Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(15): 1502–1512.
- Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone plus prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(15): 1513–1520.
- Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, Joensuu T et al. 2-weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(2): 117–124. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70537-5.
- Millikan RE. Chemotherapy of advanced prostatic carcinoma. *Semin Oncol* 1999; 26(2): 185–191.
- 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 SPARC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(32): 5431–5438. doi: 10.1200/JCO.2008.20.1228.
- Zampino MG, Verri E, Locatelli M et al. Vinorelbine-based chemotherapy in hormone-refractory prostate cancer. *Anticancer Res* 2006; 26(3B): 2375–2380.
- Matoušková M, Katolícká J, Hanuš M et al. Chemoterapie II. linie CRCP-vinorelbin + hydrokortizon – prospektivní multicentrická studie. *Ces Urol* 2012; 16 (Suppl 1): 74.
- 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.
- Bahl A, Oudard S, Tombal B et al. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. *Ann Oncol* 2013; 24(9): 2402–2408. doi: 10.1093/annonc/mdt194.
- Lee JJ, Swain SM. Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. *J Clin Oncol* 2006; 24(10): 1633–1642.
- Tsao CK, Cutting E, Martin J et al. The role of cabazitaxel in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ther Adv Urol* 2014; 6(3): 97–104. doi: 10.1177/1756287214528557.
- Heidenreich A, Bracarda S, Mason M et al. Safety of cabazitaxel in senior adults with metastatic castration-resistant prostate cancer: results of the European compassionate-use programme. *Eur J Cancer* 2014; 50(6): 1090–1099. doi: 10.1016/j.ejca.2014.01.006.
- Mita AC, Denis LJ, Rowinski EK et al. Phase I and pharmacokinetic study of XRP6258 (RPR 116258A), a novel taxane, administered as 1-hour infusion every 3 weeks in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2009; 15(2): 723–730. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0596.
- Scher HI, Fizazi K, Saad F et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367(13): 1187–1197.
- 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.
- 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.
- Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS et al. Abirateron in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368(2): 138–148. doi: 10.1056/NEJMoa1209096.
- 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.
- Pezaro CJ, Le Moulec S, Albiges L et al. Response to cabazitaxel in CRPC patients previously treated with docetaxel and abirateron acetate. *J Clin Oncol* 2013; 31 (Suppl 6): abstr. 155.
- Wissing MD, Coenen JL, Van den Berg P et al. A retrospective study on cabazitaxel and abirateron acetate sequential treatment (CAST) in docetaxel treated metastatic castrate-resistant prostate cancer patients. *Eur Cancer Congr* 2013; abstr. 2904.
- Mezynski J, Pezaro C, Bianchini D et al. Antitumour activity of docetaxel following treatment with the CYP17A1 inhibitor abirateron: clinical evidence for cross-resistance? *Ann Oncol* 2012; 23(11): 2943–1947. doi: 10.1093/annonc/nds119.
- Darshan MS, Loftus MS, Thadani-Mulero M et al. Taxane-induced blockade to nuclear accumulation of the androgen receptor predicts clinical response in metastatic prostate cancer. *Cancer Res* 2011; 71(18): 6019–6029. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1417.
- Jordan MA, Wilson L. Microtubules as a target for anti-cancer drugs. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(4): 253–265.
- Moos PJ, Fritzpatrick FA. Taxane propagate apoptosis via two cell populations with distinctive cytological traits. *Cell Growth Differ* 1998; 9(8): 687–697.
- Li Y, Li X, Hussain M et al. Regulation of mikrotubul, apoptosis, and cell cycle-related genes by Taxotere in prostate cancer cells analyzed by microarray. *Neoplasia* 2004; 6(2): 158–167.
- van Soest RJ, van Royen ME, de Morree ES et al. Cross-resistance between taxanes and new hormonal agents abiraterone and enzalutamid may affect drug sequence choices in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer* 2013; 49(18): 3821–3830. doi: 10.1016/j.ejca.2013.09.026.
- Poon DM, Ng J, Chan K. Importance of cycles of chemotherapy and postdocetaxel novel therapies in metastatic castration resistant prostate cancer. *Prostate Inter* 2015; 3(2): 51–55. doi: 10.1016/j.pnil.2015.03.002.
- Caffo O, Pappagallo G, Brugnara S et al. Multiple rechallenges for castration-resistant prostate cancer patients responding to first-line docetaxel: assessment of clinical outcomes and predictive factors. *Urology* 2012; 79(3): 644–649. doi: 10.1016/j.urology.2011.11.043.
- Oudard S, Kramer G, Caffo O et al. Docetaxel rechallenge after an initial good response in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2015; 115(5): 744–752. doi: 10.1111/bju.12845.
- Loriot Y, Massard C, Gross-Goupil M et al. The interval from the last cycle of docetaxel-based chemotherapy to progression is associated with efficacy of subsequent docetaxel in patients with prostate cancer. *Eur J Cancer* 2010; 46(10): 1770–1772. doi: 10.1016/j.ejca.2010.04.010.
- Petrioli R, Francini E, Roviello G et al. Is there still a place for docetaxel rechallenge in prostate cancer? *World J Clin Oncol* 2015; 6(5): 99–103. doi: 10.5306/wjco.v6.i5.99.
- Gravis G, Fizazi K, Joly F et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(2): 149–158. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70560-0.
- Gravis G, Boher JM, Joly F et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomised phase 3 GETUG-AFU trial. *Eur Urol* 2015; 70(2): 256–262. doi: 10.1016/j.eururo.2015.11.005.

39. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(8): 737–746. doi: 10.1056/NEJMoa1503747.
40. James ND, Sydes MR, Clarke NW et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10024): 1163–1177. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5.
41. Tucci M, Bertaglia V, Vignani F et al. Addition of docetaxel to androgen deprivation therapy for patients with hormone-sensitive metastatic prostate cancer: a systemic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2016; 69(4): 563–573. doi: 10.1016/j.eururo.2015.09.013.
42. Rosenthal SA, Hunt D, Sartor AO et al. A phase 3 trial of 2 years of androgen suppression and radiation therapy with or without adjuvant chemotherapy for high-risk prostate cancer: final results of Radiation therapy oncology group phase III randomised trial NRG Oncology RTOG 9902. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 93(2): 294–302. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.05.024.
43. Fizazi K, Faivre L, Lesaunier F et al. Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(7): 787–794. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00011-X.
44. Sandler HM, Hu C, Rosenthal SA et al. A phase III protocol of androgen suppression (AS) and 3DCRT/IMRT versus AS and 3DCRT/IMRT followed by chemotherapy (CT) with docetaxel and prednisone for localized, high-risk prostate cancer (RTOG 0521). *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl): abstr. 5002.
45. Dorff TB, Flaig TW, Tangen CM et al. Adjuvant androgen deprivation of high-risk prostate cancer after radical prostatectomy: SWOG S9921 study. *J Clin Oncol* 2011; 29(15): 2040–2045. doi: 10.1200/JCO.2010.32.2776.