

LIEČBA HORMONÁLNE NEZÁVISLÉHO KARCINÓMU PROSTATY TREATMENT OF HORMONE INDEPENDENT PROSTATE CARCINOMA

JURGA L.¹, MALÝ M.²

¹ONKOLOGICKÁ KLINIKA FN A TRNAVSKEJ UNIVERZITY V TRNAVE

²SLOVENSKÁ ZDRAVOTNÍCKA UNIVERZITA V BRATISLAVE

Súhrn

Molekulárna biológia karcinómu prostaty

Chemoterapia hormonálne nezávislého karcinómu prostaty

Miesto molekulárne targetovanej liečby v liečbe karcinómu prostaty

Záver

Úvod

Pokles incidencie karcinómu pľúc, žalúdka, čapíka maternice vo vyspelých krajinách spôsobený poklesom prevalencie fajčiarov v populácii bude vyvážený vzostupom výskytu karcinómu prsníka, obličiek, **prostaty** a ne Hodgkinských lymfómov. Metastatická choroba dobre odpovedá na depriváciu androgénov ústupom kostnej bolesti, regresiou „mäkkých“ metastáz, a poklesom hladiny PSA. Žiaľ, v priebehu 18 až 24 mesiacov androgénna blokáda zlyháva a ochorenie progreduje (1,2,3).

Chemoterapia hormonálne nezávislého karcinómu prostaty

Súčasná hormonálna liečba interferujúca s **androgén receptorovou osou** je liečbou paliatívnou, pretože je len otázkou času, kedy ochorenie prestane na endokrinnú manipuláciu odpovedať (4, 5). Kľúčovú úlohu vo vývoji hormonálne/androgén nezávislého karcinómu prostaty (AIPC) majú androgénové receptory. Ich funkcia môže byť ovplyvnená amplifikáciou/mutáciou, dereguláciou rastových faktorov/cytokínov (insuline-like growth factor IGF-I, IL-6) a zmenami koaktivátorov; obidve bývajú pri AIPC overexprimované. Inú cestu vývoja **hormónorezistencie** je obchádzka receptorov.

Má vzťah k **neuroendokrinnnej diferenciacii** buniek karcinómu prostaty. Neuroendokrinné bunky prítomné u 40-100% chorých s AIPC pomaly proliferujú, čo im umožňuje prežívanie napriek liečbe. Secernujú neuropeptidy (serotonín, bombesin) urýchľujúce proliferáciu okolitých nádorových buniek a progresiu nádoru (6, 7).

Ukazuje sa, že celkové zníženie hladiny testosteronu nie je schopné plne blokovat androgén-receptorovú os. Funguje tu však obdoba SERMs, teda **SARMs (specific androgen receptor modulators) interferujúcich na androgén-receptorovej osi na rôznych úrovniach**.

Kritickou cestou obchádzania androgénových receptorov je **deregulácia apoptotických génov; ide o tumor supresorový PTEN gén a antiapoptotický gén Bcl-2**.

Práve **docetaxel** indukuje apoptózu inhibíciou Bcl-2. Doteraz bola zlatým štandardom chemoterapie AIPC kombinácia mitoxantronu nízkych p.o. dávok prednizonu; táto kombinácia napriek ústupu kostných bolestí nikdy nevedla k signifikantnému predĺženiu prežívania (8, 9, 10, 11).

Výsledky dvoch nezávislých výskumných tímov ukázalo, že na taxáne-založená chemoterapia vedie k predĺženiu prežívania

chorých s AIPC. Išlo o štúdiu TAX 327, v ktorej bolo 1006 chorých náhodne zaradených do ramena docetaxel 75 mg/m² a 3 týždne/docetaxel 30 mg/m² 1-krát týždenne počas 5-ich týždňov, resp mitoxantron 12 mg/m² a 3 týždne. Všetci chorí dostávali 2-krát denne 5 mg prednizonu. Liečba trvala 30 týždňov. Docetaxel a 3 týždne predĺžil prežívanie pacientov o 24% v porovnaní s mitoxantronovým ramenom. Medián prežívania v ramene docetaxel a 3 týždne bol 18,9 mesiacov, v ramene a 1 týždeň 17,4 mesiacov a v mitoxantronovom ramene 16,5 mesiacov. Ústup bolesti bol najvýraznejší v ramene docetaxel a 3 týždne (35%), potom v ramene docetaxel a 1 týždeň (31%) a napokon v mitoxantronovom ramene bolo 22%. (7).

Ďalší triál, SWOG 9916 porovnával docetaxel a estramustín s mitoxantronom a prednizonom u 674 chorých. V ramene docetaxel a a estramustín bolo 338 pacientov (docetaxel 60 mg/m² + estramustín 280 mg 3-krát denne počas 5-ich dní. Ostávajúcich 336 chorých dostávalo mitoxantron v dávke 12 mg/m² a 3 týždne + prednizon, opäť dlhšie prežívanie sa zaznamenalo v skupine dostávajúcej docetaxel a estramustín (17,5 mesiacov vs 15,6 mesiacov). Medián času k progresii bol 6,3 mesiacov vs 3,2 mesiacov. Pokles PSA o viac než 50 % sa zaznamenal u 4 chorých v skupine s taxánom a u 1 pacientov s mitoxantronom. Neutropénia, horúčka, nevoľnosť a zvracanie G3, G4 boli však častejšie v skupine s docetaxelom. V taxánovom ramene bola lepšia i kvalita života pacientov (8).

Z novších chemoterapeutických agens vykazujú významnú protinádorovú účinnosť u docetaxel necitlivých nádorov in vitro aj in vivo **epothilóny** pripravené semisynteticky z bakteriálnych kultúr Myxobacterium spp.; účinkujú na mikrotubuly - podporujú polymerizáciu tubulínu a bránia jeho depolymerizácii. Problémom je ich neurotoxicita a neutropénia. Neuropatie si však nevyžadujú premedikáciu glukokortikoidami. SWOG štúdia hodnotila analóg **Epothilone B (Ixabepilone)**, pričom zaznamenala PSA odpoveď u 34 % chorých. Ďalšie štúdie s/bez estramustínu tiež dokumentovali významnú efektívnosť u AIPC. Študuje sa jeho ev. úloha ako liečba voľby v II. línii. Výhodou je p.o. aplikácia. (9).

Ďalším novým, opäť perorálnym cytostatikom, je **satraplatin** účinkujúci aj v cisplatina-rezistentných líniiach ľudských nádorov. EORTC Genitourinary Tract Group Trial ukázal viac než 50% pokles hladiny PSA u 8,7% chorých liečených prednizonom, kým na Satraplatin odpovedalo 33% chorých; dlhší bol i progression-free survival (10).

Perpektívnu sa ukazuje kombinácia docetaxelu s novšími molekulárne-targetovanými agens. Predliečenie AIPC antisense oligonukleotidmi zvyšuje mieru odpovede na docetaxel. (11, 12).

Potentným inhibítorom Bcl-2 expresie je Oblimersen, ktorý v predklinických štúdiách potencoval účinnosť chemoterapie, hormónoterapie i rádioterapie. Štúdia fázy II (EORTC Genitourinary Tract Group) porovnáva docetaxel a docetaxel + Oblimersen (13).

Užitočná môže byť kombinácia docetaxel + thalidomid, disponujúci antiangiogénnymi, antiproliferatívnymi a proapoptotickými vlastnosťami. Štúdia fázy II porovnávajúca docetaxel a docetaxel + thalidomid ukázala veľmi priaznivú PSA odpoveď. V skupine docetaxel + thalidomid po 18-ich mesiacoch bolo celkové prežívanie 68,2%, kým v skupine sólo docetaxel len 42,9% (14,15).

AIPC je často spojený s **bolestivými osteoplastickými kostnými metastázami.** V ich liečbe sa popri rádioterapii uplatňujú novšie generácie bisfosfonátov, osobitne kyselina zoledronová; ich podávanie vedie k úľave bolesti, zabraňujú strate minerálnej denzity, spomaľujú rast kostných metastáz a redukujú výskyt kostných príhod - patologické fraktúry (16).

Progresiu kostných metastáz podporuje endotelín fungujúci prostredníctvom endotelín-A receptoru. Selektívnym endotelín-A receptor antagonistom (SERATM) je **Atrasentan.** Prebehli dva rozsiahle randomizované placebo -kontrolované triály u pacientov s metastatickým AIPC; primárnym

end- pointom bol čas do progresie (TTP). Ich metanalýza ukázala, že 10 mg Atrasentanu znižuje riziko progresie ochorenia a zlepšuje kvalitu života (11).

Využíva sa tiež **antiangiogénny účinok bevacizumabu.**

Karcinóm prostaty exprimuje viaceré diferenciacné asociované antigény, čo dáva predpoklad vývoja orgán špecifických targetovaných vakcín. Jednou z nich je APC8105 (Provenge); využíva prostatickú kyslú fosfatázu (PAP), ktorá je silne (v 90%) exprimovaná v tkanive karcinómov prostaty. APC8105 je imunoterapeutický bunkový produkt pozostávajúci z autológnych mononukleárov obohatených frakciou dendritických buniek pulsed s PAP-GM-CSF construct.

Bolo randomizovaných 127 chorých s asymptomatickým metastatickým PAP pozitívnym karcinómom prostaty (APC8015 = 82 chorých, placebo kontrola = 45 pacientov - každé 2 týždne, celkovo 3-krát). Primárnym end-pointom bol TTP, sekundárnym end-pointom bolo celkové prežívanie (OS). Po 3 rokoch žilo v Provenge skupine 34% chorých, kým v placebo skupine len 11%. Výsledky sa musia overiť v štúdiu fázy III (17).

Záver

Poznanie molekulárnych mechanizmov progresie karcinómu prostaty dovolilo identifikovať viaceré potenciálne terapeuticky účinné molekulárne targetované látky.

Vytvoril sa základ pre ich zaradenie do novších liečebných kombinácií. Viaceré z nich zvyšujú liečebnú účinnosť dnes už overeného docetaxelu.

Literatúra

1. Nelson GW, DeMarzo AM, Isaacs WB Mechanisms of disease: Prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 349(4) 366-381
2. Chen C, Welsbie D, Tran C et al Molecular determinants of resistance antiandrogen therapy. *Nat. Med* 2004; 10(1), 33-39
3. Debes JD, Tindall DJ Mechanisms of androgen-refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(15), 34-45
4. Brown TR Nonsteroidal selective androgen receptors modulators (SARMS): designer androgens with flexible structures provide clinical promise. *Endocrinology* 2004; 145(12), 5417-5419
5. Gleave ME, Zellweger T, Chi K et al Targeting anti-apoptotic genes upregulated by androgen by androgen withdrawal using antisense oligonucleotides to enhance androgen- and chemo-sensitivity in prostate cancer. *Invest New Drugs Therapy* 2002, 20(2), 145-158
6. Tannock IF, Osoba D, Stochler MR et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone resistant prostate cancer: A Canadian randomised trial with palliative endpoints. *J Clin Oncol* 1996; 14(6) 1756-1764
7. 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
8. 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
9. de Wit R Shifting paradigms in prostate cancer: docetaxel plus low-dose prednisone - finally an effective chemotherapy. *Europ. J. Cancer* 2005; 41; 502-507
10. Kelly WK, Galsky MD, Small EJ, et al. Multinstitutional trial of the Epopilone B analogue BMS-247550 (Ixabepilone) with or without estramustine phosphate in patients with progressive castrate-metastatic prostate cancer: Updated results. *Proc Annual Meet Am Soc Clin Oncol* 2004; 23, 383, Abstract
11. Sternberg CN, Whelan P, Hetherington J et al. Phase III trial of satraplatin, an oral platinum plus prednisone vs prednisone alone alone in patients with hormone refractory prostate cancer. *Oncology* 2005, 68, 2-9
12. Katolícká J, Rovný A, Filipenský P. Docetaxel - nová možnosť terapie hormonálne rezistentného karcinómu prostaty. *Klin. Onkol.* 2005; 18(3) 89-91
13. Dahut WL, Gulley JL, Arlen PM, et al. Randomised phase II trial of docetaxel plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(13), 2532 - 2539
14. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004, 96(11), 879-882
15. Meta-analysis of clinical trials of atrasentan 10 mg in metastatic hormone-refractory prostate cancer. Presented at ASCO Prostate Cancer Symposium, Orlando, Florida, February 17-19 2005
16. Jurga, L. a kol.: *Klinická onkológia a rádioterapia.* Slovak Academic Press, Bratislava, 2000, 1030 s.
17. Immunotherapy (APC8015) for androgen independent prostate cancer (AIPC): Final survival data from a phase 3 randomised placebo-controlled trial. Presented at: ASCO Prostate Cancer Symposium, Orlando, Florida, February 17-19, 2005

Došlo: září 2006

Prijato: září 2006