

# Súčasný trendy a perspektívy liečby pokročilého karcinómu prostaty

Prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc.<sup>1</sup>; doc. RNDr. Martina Ondrušová, PhD.<sup>2,3</sup> |

<sup>1</sup>I. onkologická klinika LFUK a OÚSA, Bratislava; <sup>2</sup>Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety, Bratislava; <sup>3</sup>Ústav experimentálnej onkológie SAV, Bratislava

## Súhrn

Ondruš D, Ondrušová M. Súčasný trendy a perspektívy liečby pokročilého karcinómu prostaty. *Farmakoterapia* 2013;3(1):49–54.

Karcinóm prostaty patrí medzi najčastejšie zhubné nádory v mužskej populácii. Takmer u všetkých pacientov s pokročilým ochorením dochádza k progresii napriek kastračnej liečbe. Iničiálnou liečbou metastatického štádia je androgénová deprivácia, v prípade rozvoja kastračne rezistentného ochorenia je zlatým štandardom kombinácia docetaxelu s prednizónom. Cieľom liečby musí byť zaistenie primeranej kvality života, zníženie bolesti a zlepšenie prežívania pacientov. Práca poskytuje aktuálny prehľad liečby kastračne rezistentného karcinómu prostaty vrátane výsledkov klinických štúdií, najmä fázy III.

## Kľúčové slová

kastračne rezistentný karcinóm prostaty, androgénová deprivácia, taxány, monoklonové protilátky, bisfosfonáty

## Summary

Ondruš D, Ondrušová M. Recent trends and perspectives in the advanced prostate cancer treatment. *Farmakoterapia* 2013;3(1):49–54.

Prostate cancer belongs to the most common malignant tumours in male population. Almost in all patients in advanced stage the disease progression occurs despite the castration therapy. Initial treatment of metastatic disease consists in androgen deprivation therapy, in case of castration-resistant disease development the combination of docetaxel with prednisone is the gold standard. The therapy must be aimed at attainment of adequate quality of life, pain reduction and survival improvement. This paper presents an overview of current castration-resistant prostate

cancer treatment possibilities including the results of mainly phase III clinical trials.

## Key words

castration-resistant prostate cancer, androgen deprivation, taxanes, monoclonal antibodies, bisphosphonates

## Úvod

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

Slovenská republika sa hodnotami štandardizovanej incidencie (ASR-W) 44,6/100 000, zistenej v roku 2007, 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 2007 sa v SR diagnostikovalo 1 585 prípadov PC, čo predstavuje hrubú incidenciu 60,5/100 000 mužov. Na celkovej počte onkologických ochorení sa tak PC podieľal 11,2 %, čo predstavovalo 4. miesto vo výskyte všetkých zhubných nádorov u mužov. Incidencia PC má v SR dlhodobu stúpajúcu tendenciu (obrázok 1) – v rokoch 1968–1999 mala štatisticky významne rastúci trend, priemerný percentuálny medziročný nárast predstavoval 2,4 %, v rokoch 1999–2007 sa nárast signifikantne zrýchlil na medziročnú hodnotu 5,8 %.<sup>1</sup>

Mortalita na PC 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 pri incidencii. V krajinách západnej Európy a v USA nastala kulminácia hodnôt mortality začiatkom 90. rokov uplynulého storočia, od tohto obdobia sa mortalita mierne znižuje. Testovanie na PSA okrem iného posunulo stanovenie diagnózy do skorších, prognosticky priaznivejších štádií ochorenia a umožnilo radikálnejšiu liečbu lokalizovaných, dobre diferencovaných nádorov. V roku 2007 zomrelo v SR 498 mužov s PC, čo predstavuje hrubú mortalitu 19/100 000 a štandardizovanú (ASR-W) 13,4/100 000. Mortalita mala v SR v období rokov 1968–1977 štatisticky významne rastúci trend, priemerný percentuálny medziročný nárast predstavoval 3,3 %. Následne sa v rokoch 1977–1993 nárast mortality spomalil na priemernú medziročnú hodnotu 1,1 % a v rokoch 1993–1998 začala mortalita prudko stúpať o priemernú medziročnú hodnotu 6,4 %. Až od roku 1998 sa na Slovensku zaznamenáva štatisticky nevýznamný pokles (stabilizácia) mortality o 1,4 % ročne<sup>1</sup> (obrázok 1).

Karcinóm prostaty je jednou z najzávažnejších tém súčasnej urologickej onkológie. Základom liečby lokalizovaného štádia PC je radikálna prostatektómia alebo brachyterapia, prípadne v kombinácii s androgénovou depriváciou (ADT) v neoadjuvantnom alebo adjuvantnom režime s kuračným cieľom. V prípade progresie alebo rozvoja metastatického štádia je základom liečby ADT, ktorá môže účinkovať niekoľko rokov. Podstatou ADT je blokovanie tvorby testosterónu kastráciou – chirurgickou (bilaterálna orchiektómia) alebo medikamentóznou (podávanie agonistov alebo antagonistov LHRH). V prípade kombinácie s antiandrogénmi sa táto liečba nazýva maximálna androgénová blokáda (MAB).<sup>2</sup> Aj keď približne 95 % pacientov má klinickú odpoveď na ADT, u mnohých pacientov s disemi-

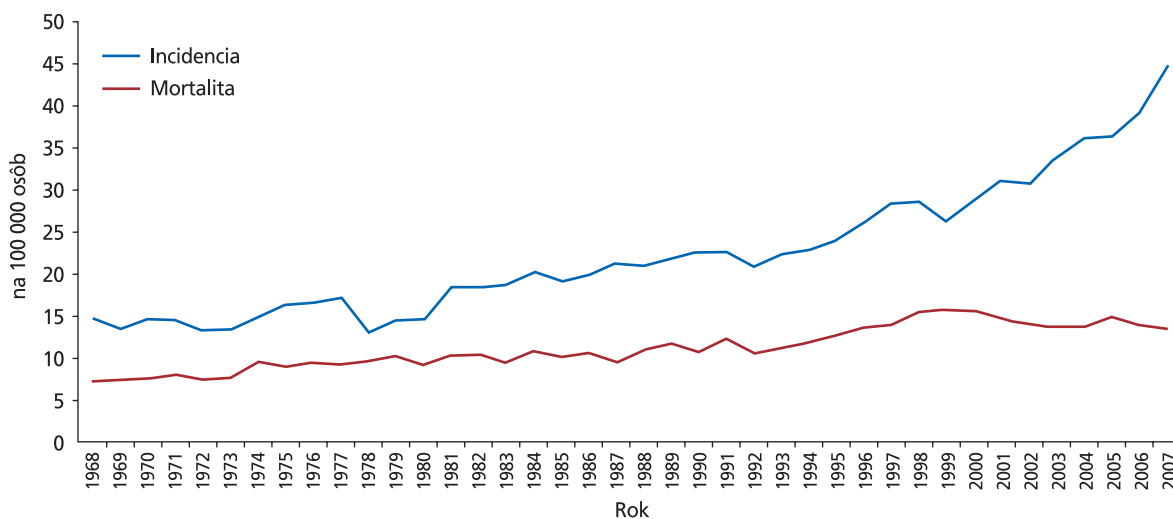
novaným ochorením sa v priebehu liečby vyvinie rezistencia na hormonálnu liečbu. Až 20 % pacientov sa v priebehu liečby dostane do fázy rezistencie na ADT aj napriek kastročnej hodnote testosterónu.<sup>3</sup>

## Kastročne rezistentný karcinóm prostaty

Kastročne rezistentný PC (CRPC – castration-resistant prostate cancer) možno definovať ako progresiu ochorenia napriek ADT.<sup>4</sup> Definíciu podľa odporúčaní European Association of Urology (EAU)<sup>5</sup> uvádza tabuľka 1. Termín CRPC sa v súčasnosti uprednostňuje pred označením androgén-independentný PC a PC refraktérny na hormonálnu liečbu, používaným v minulosti. Najnovšie publikácie dokazujú, že androgénový receptor (AR) je v bunkách CRPC stále aktívny a že napriek nízkej hladine testosterónu v sére zostáva v bunkách PC dostatočná hladina androgénov umožňujúca aktiváciu AR.<sup>6</sup> Kastročne rezistentný PC zahŕňa celé spektrum stavov od zvýšenia koncentrácie PSA až po vznik metastáz a závažné oslabenie organizmu pacienta v dôsledku symptómov karcinómu. U 90 % mužov s CRPC 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 na infekciu.<sup>4</sup>

Podľa odporúčaní EAU pre liečbu PC<sup>5</sup> sa pre popis PC, ktorý recidivuje po hormonálnej manipulácii 1. línie, používajú rôzne označenia: PC rezistentný voči kastrácii (CRPC), ktorý je stále hormonálne senzitívny a reaguje na hormonálnu manipuláciu 2. línie, kým skutočný hormonálne rezistentný PC (HRPC) je rezistentný na akýkoľvek typ hormonálnej liečby.

obrázok 1 Trendy vývoja štandardizovanej incidencie a mortality na karcinóm prostaty v Slovenskej republike v rokoch 1968–2007



tabuľka 1 Definícia kastročnej rezistentného karcinómu prostaty

Kastročná hladina testosterónu v sére (testosterón < 50 ng/ml alebo < 1,7 nmol/l)
Vzostup hladiny PSA 3-krát po sebe s intervalom jedného týždňa (2-krát sa PSA zvýši o > 50 % oproti nadiru)
Vysadenie antiandrogénov na ≥ 4 týždne (flutamid) alebo ≥ 6 týždňov (bicalutamid)
Progresia PSA napriek hormonálnym manipuláciám
Progresia kostných lézií: progresia alebo prítomnosť dvoch alebo viac lézií na kostnom skene alebo v mäkkých tkanivách s použitím hodnotenia RECIST a uzliny > 2 cm v priemere

## Mechanizmus vzniku kastročnej rezistentného karcinómu prostaty

Najnovšie poznatky týkajúce sa biologickej podstaty rezistencie na ADT nasvedčujú tomu, že zásadnú úlohu tu hrá samotné tkanivo karcinómu. Túto skutočnosť možno vysvetliť aktiváciou AR (alternatívne spojovanie, mutácie génu aktivujúceho AR), produkciou androgénu samotným karcinómom, väzbou ostatných hormónov na AR, aktiváciou cieľov dysreguláciou transkripčných faktorov a ďalšími doteraz neidentifikovanými mechanizmami.<sup>6</sup> Ukázalo sa, že pri zmene na CRPC sú najdôležitejšími momentmi gén pre AR a dysregulácia proteínov počas progresie.<sup>7</sup> Nadmerná expresia AR vedie k ich aktivácii napriek nízkym hladinám cirkulujúcich androgénov. Ďalším dôležitým faktorom je mutácia AR, ktorá znižuje špecificitu receptorov a umožňuje ich aktiváciu, spôsobenú non-androgénnymi ligandmi, endogénnymi steroidmi, ba dokonca antiandrogénmi. Inou možnosťou konverzie na CRPC je neuroendokrinná diferenciácia karcinómu, ku ktorej dochádza asi v 40 % prípadov, najmä v pokročilej fáze ochorenia. Neuroendokrinné bunky sú prítomné u 40–100 % pacientov s CRPC a predstavujú terminálnu fázu diferenciácie androgén-independných klonov. Prítomnosť neuroendokrinných peptidov napomáha rastu kastročnej rezistentných nádorových buniek. Medzi ďalšie možné príčiny vzniku CRPC patria strata imunitnej regulácie a nadmerná nádorová angiogenéza.<sup>8</sup>

## Liečba kastročnej rezistentného karcinómu prostaty

Karcinóm prostaty je prakticky vždy spočiatku hormonálne senzitivné ochorenie. Postupom času však citlivosť na hormonálnu manipuláciu klesá, PC prestáva reagovať na ADT, najmä ADT 1. línie, ochorenie progreduje najprv lokálne a neskôr metastázuje. V tejto fáze ide o CRPC. Kastročnej rezistentný PC v súčasnosti predstavuje terapeuticky nezládnuteľné štádium, kedy celkové prežitie pacientov od zlyhania hormonálnej liečby nepresahuje v priemere 18 mesiacov, v závislosti od rozsahu ochorenia.<sup>9</sup>

Pri zlyhaní účinku primárnej hormonálnej manipulácie, teda pri vzniku rezistencie, zostáva metódou voľby chemoterapia ako jediná preukázateľne účinná liečba CRPC, avšak len s paliatívnym účinkom.

Prvý chemoterapeutický režim, ktorý sa koncom 90. rokov uplynulého storočia začal používať vo väčšej miere u pacientov s CRPC, bol **mitoxantrón** (MTX) v kombinácii s prednizónom. Mitoxantrón patrí medzi antracyklínové antibiotiká. Dve randomizované štúdie preukázali, že kom-

binácia MTX s kortikosteroidom v porovnaní s kortikosteroidom samotným dokáže signifikantne zlepšiť kvalitu života pacientov s výraznejšou úľavou od bolesti, ale bez vplyvu na celkové prežívanie.<sup>10,11</sup> Odporúčania EAU<sup>12</sup> uvádzajú, že MTX (dávka 12 mg/m<sup>2</sup> každé tri týždne) v kombinácii s prednizónom bol prvým štandardným chemoterapeutickým režimom v 1. línií liečby CRPC, predovšetkým u pacientov s výraznými bolesťami z metastáz v skelete.

Veľkým prínosom v liečbe CRPC bol objav taxánov. Väzbou na  $\beta$ -podjednotku tubulínu vyvolávajú taxány polymerizáciu mikrotubulov, a tým inhibujú bunkovú mitózu. Ďalej fosforyláciou proteínu Bcl-2 urýchľujú apoptózu nádorových buniek a majú tiež antiangiogénne vlastnosti. V roku 2004 sa publikovali výsledky dvoch randomizovaných klinických štúdií fázy III s taxánom **docetaxelom**. Jednou z nich bola americká štúdia SWOG 99-16,<sup>13</sup> ktorá porovnávala účinnosť liečby estramustínom (dávka 280 mg p. o. 3x denne 1. a 5. deň každé 3 týždne) s docetaxelom (dávka 60 mg/m<sup>2</sup> 1. deň) a dexametazónom (dávka 60 mg p. o.) oproti MTX (dávka 12 mg/m<sup>2</sup> i. v. 1. deň) s prednizónom (5 mg 2x denne). Signifikantne dlhšie celkové prežitie (17,5 mesiaca vs. 15,6 mesiaca), dlhší čas do progresie ochorenia (6,3 mesiaca vs. 2,2 mesiaca) a početnejšia odpoveď PSA sa zistili v skupine pacientov liečených docetaxelom s estramustínom. Druhou bola európska štúdia TAX 327,<sup>14</sup> kde boli chorí randomizovaní do troch ramien: na liečbu s MTX (dávka 12 mg/m<sup>2</sup> i. v. každé 3 týždne) s prednizónom, na podávanie docetaxelu (dávka 75 mg/m<sup>2</sup> i. v. každé 3 týždne) s prednizónom a na liečbu docetaxelom (dávka 30 mg/m<sup>2</sup> i. v. každý týždeň) s prednizónom. Pacienti, ktorí užívali docetaxel a prednizón každé 3 týždne, dosiahli signifikantne dlhšie prežitie (predĺženie o 2,5 mesiaca), zmiernenie bolesti a lepšiu odpoveď PSA v porovnaní s chorými liečenými s MTX. Na základe týchto výsledkov sa liečba docetaxelom podávaným raz za 3 týždne v kombinácii s prednizónom stala novou štandardnou liečbou 1. línie u pacientov s CRPC.<sup>5,15,16</sup>

Ďalším účinným prípravkom v terapii CRPC sa ukazuje nový taxán **kabazitaxel** (dávka 25 mg/m<sup>2</sup> v infúzii každé 3 týždne) – pri jeho použití v kombinácii s prednizónom sa zaznamenalo signifikantné zlepšenie celkového prežívania oproti aplikácii MTX (15,1 mesiaca vs. 12,7 mesiaca), avšak s významne častejším výskytom nežiaducich vedľajších účinkov, najmä v zmysle hematologickej toxicity (myelosupresia) (68,2 % vs. 47,3 %).<sup>6,17</sup> Ide však o prvý liek, ktorý dokázal zlepšiť prežívanie pacientov v 2. línií, preto ho FDA schválila ako štandard u pacientov s CRPC po predchádzajúcej liečbe docetaxelom.<sup>2</sup>

Ďalším z prípravkov, ktorý sa testoval ako chemoterapeutikum 1. línie u pacientov s CRPC v multicentrickej randomizovanej štúdii fázy II, bol **ixabepilón**. Tento liek patrí medzi epotilóny, semisyntetické analógy pochádzajúce z myxobaktérie *Sorangium cellulosum*, ktoré potláčajú depolymerizáciu mikrotubulov a indukujú apoptózu. Ixabepilón sa hodnotil v monoterapii aj v kombinácii s estramustínom. 50% pokles koncentrácie PSA sa zaznamenal u 44 % pacientov liečených monoterapiou a 69 % chorých užívajúcich kombinovanú liečbu. Objektívna odpoveď bola zaznamenaná u 32 % pacientov pri monoterapii a 48 % chorých po kombinovanej liečbe.<sup>4,18</sup>

Ďalším derivátom epotilónu je **patupilón**, ktorý sa v súčasnosti testuje ako chemoterapeutikum 2. línie u pacientov s CRPC, u ktorých došlo po 6-mesačnej aplikácii docetaxelu k progresii (v rámci štúdie fázy II).<sup>4,19</sup>

V prípade premeny CRPC na skutočný androgén-independný nádor, anaplastický alebo neuroendokrinný PC, ktorý neexprimuje AR ani PSA, má ochorenie zvyčajne veľmi agresívny klinický priebeh. Existuje hypotéza, že táto podskupina pacientov môže mať prospech z terapie na báze platiny. **Satraplatina** je platinový derivát 3. generácie, ktorý sa podáva perorálne (80 mg/m<sup>2</sup> 1. až 5. deň každých 5 týždňov). Tento prípravok bol testovaný v rámci 2. línie liečby v štúdii fázy III v kombinácii s prednizónom u pacientov, u ktorých došlo k progresii po chemoterapii 1. línie. Satraplatina dokázala oddialiť progresiu ochorenia a zmierňiť bolesti, ale nepozorovalo sa žiadne štatisticky významné predĺženie prežívania.<sup>4,20</sup>

Ďalšiu novú liečebnú možnosť pri CRPC predstavuje imunoterapia. Hlavné imunoterapeutické modalities zahŕňajú indukciu imunitného systému vakcínami a blokádou imunosupresívnych signálov cez ich inhibítory. Karcinóm prostaty exprimuje diferenciačne asociované antigény. Vyvinulo sa niekoľko vakcín proti PSA, prostatickej kyslej fosfatáze (PAP) a prostatickému špecifickému membránovému antigénu. **Sipuleucel-T** obsahuje autológne dendritické bunky, ktoré tvoria základ vakcíny priamo proti PAP. Táto vakcína bola pre liečbu CRPC schválená na základe veľkej štúdie fázy III, v ktorej sa u pacientov liečených vakcínou dokázal benefit v celkovom prežívaní 4,1 mesiaca oproti placebo. Táto štúdia ako prvá prezentovala priaznivé výsledky vakcinácie pri liečbe PC.<sup>21,22</sup> V rámci klinických štúdií sa overuje účinnosť nových monoklonových protilátok **ipilumimabu** a **tremelimumabu**, ktoré potenciejú odpoveď T-buniek a predstavujú do budúcnosti sľubnú imunoterapiu pokročilého PC.<sup>12</sup>

Liečba cieleňá na cieвне zásobenie nádoru – inhibícia receptora pre vaskulárny endotelový rastový faktor (VEGF) – má tiež protinádorový účinok. Monoklonová protilátka cieleňá proti VEGF **bevacizumab** v štúdii fázy III v kombinácii s docetaxelom a prednizónom v porovnaní s placebo dosiahla významné predĺženie prežívania bez progresie (9,9 mesiaca vs. 7,5 mesiaca), ale nedosiahlo sa významné zlepšenie celkového prežívania (22,6 mesiaca vs. 21,5 mesiaca).<sup>4,23</sup> Ďalším inhibítorom VEGF je **aflibercept**, zatiaľ bez konečných výsledkov štúdie fázy III.<sup>4</sup>

Nadmerná expresia receptora pre epidermový rastový faktor (EGFR) u viac ako 40 % pacientov s PC dáva teoretické predpoklady pre využitie inhibície EGFR v tejto indikácii. V klinickej štúdii fázy II sa sledovala účinnosť **erlotinibu**, čo je nízkomolekulový synteticky pripravený anilínochinazolínový derivát, pôsobiaci tiež ako inhibítor tyrozínkinázy receptora pre ľudský epidermový rastový faktor typu 1/receptora pre epidermový rastový faktor (HER1/EGFR). V monoterapii u pacientov s CRPC silne inhibuje intracelulárnu fosforyláciu HER1/EGFR, ktorý je exprimovaný na povrchu normálnych aj nádorových buniek. V klinickej štúdii fázy II sa síce pozoroval pokles PSA, ale celkové výsledky doteraz nepreukázali veľký prínos tohto inhibítora EGFR.<sup>24,25</sup> **Imatinib mesylát** v monoterapii preukázal minimálnu účinnosť, avšak v kombinácii s docetaxelom a estramustínom môže výsledky liečby zlepšiť. Kostné metastázy pri CRPC sú spojené s nadmernou expresiou c-MET s významnou aktivitou v procese proliferácie, prežívania a metastázovania. Zistilo sa, že osteoblasty a osteoklasty exprimujú receptory pre MET a VEGF.<sup>25,26</sup> **Kabozantinib** má schopnosť inhibovať receptory aj pre c-MET, aj pre VEGF, čím dokáže blokovat progresiu osteoblastických aj osteoklastických metastatických lézií.<sup>25</sup>

V súčasnosti sa vyvíjajú nové hormonálne prípravky pre použitie u pacientov s CRPC, teda pri karcinóme rezistentnom na kastráciu, ale s citlivosťou na sekundárnu aplikáciu antiandrogénov. Prvým bol MDV 3100, **enzalutamid**, nová forma antiandrogénu, ktorý inhibuje prechod AR do jadra. Odporúčaná dávka je 160 mg p. o. denne u pacientov, ktorí predtým dostávali docetaxel. V štúdii fázy III AFFIRM, v ktorej sa porovnával enzalutamid s placebo, sa preukázalo signifikantne predĺženie celkového prežívania s mediánom 18,4 mesiaca vs. 13,6 mesiaca.<sup>6</sup>

Druhým prípravkom je **abiraterón acetát**, ireverzibilný inhibítor enzýmu androgénovej biosyntézy CYP17, ktorý je známy aj ako 17 $\alpha$ -hydroxyláza a C17,20-lyáza. Tento enzým sa nachádza v nádorovom tkanive semenníkov, nadobličiek a prostaty a je potrebný na biosyntézu androgénu v tomto tkanive. Abiraterón je silnejší a selektívnejší inhibítor CYP17 než ketokonazol. Inhibícia CYP17 má za následok taktiež zvýšenú tvorbu mineralokortikoidov v nadobličkách. V randomizovanej štúdii fázy III<sup>27</sup> s abiraterón acetátom sa dosiahlo zlepšenie prežívania v porovnaní s placebo (14,8 mesiaca vs. 10,9 mesiaca). Odporúčaná dávka je 1 000 mg perorálne denne v kombinácii s prednizónom. ADT analógmi LHRH alebo orchiektómia znižujú tvorbu androgénov v semenníkoch, avšak nemajú vplyv na tvorbu androgénov v nadobličkách alebo v nádore. Terapia abiraterón acetátom znižuje sérovú hladinu testosterónu na nedetekovateľnú hodnotu (pri použití komerčných testov) v prípade, že sa podáva spolu s analógmi LHRH (alebo orchiektómiou). Abiraterón acetát znižuje sérovú hladinu testosterónu a iných androgénov na hodnotu nižšiu, než je hladina, ktorá sa dosahuje použitím samotných analógov LHRH alebo orchiektómie. Je to dôsledok selektívnej inhibície enzýmu CYP17, ktorý je potrebný na biosyntézu androgénov.<sup>28</sup>

Ďalším selektívnym inhibítorom 17,20-lyázy je **ortene-rol** (TAK-700). Výsledky štúdie fázy I sú povzbudivé, u všetkých liečených pacientov došlo k významnému poklesu hladiny PSA.<sup>6</sup>

Odporúčania EAU<sup>5,12</sup> uvádzajú alternatívne kombinované liečebné postupy v rámci klinických štúdií fázy II: pegylovaný doxorubicín, vinorelbín, kombinácia paklitaxelu s karboplatinou a estramustínom, kombinácia vinblastínu alebo doxorubicínu s rádionuklidmi a kombinácia docetaxelu s MTX.<sup>29-32</sup> Zatiaľ je však otázný úspech klinických štúdií fázy III pre neznámy dlhodobý účinok. Kombinácia estramustínu, etoposidu a cisplatiny (alebo karboplatiny) má signifikantnú aktivitu pri zle diferencovanom CRPC.<sup>31,33</sup>

V klinických štúdiách sa skúšajú aj antagonizy endotelínových receptorov. Súčasným predstaviteľom je **atrasentan**, ktorý je špecifickým inhibítorom ET-1A. Znižuje mitogénnu aktivitu, osteoblastickú aktivitu, počet kostných metastáz aj angiogénu a blokuje nociceptívne pôsobenie. Predbežné výsledky potvrdzujú jeho účinnosť najmä u pacientov s CRPC a kostnými metastázami. Preukázali sa predĺženie času do progresie ochorenia, významný pokles PSA, zmiernenie bolesti a zlepšenie kvality života.<sup>9,15</sup> V podobnej indikácii prebiehajú klinické štúdie s ďalším inhibítorom endotelínových receptorov **zibotentanom**.<sup>9</sup>

V štúdií fázy III u pacientov s CRPC so skeletálnymi metastázami sa použil aj rádioizotop **rádium-223**. U pacientov bez viscerálneho postihnutia s progresiou po liečbe docetaxelom alebo nevhodných na túto liečbu preukázal signifikantné zlepšenie celkového prežívania proti placebo, 14,0 mesiaca vs. 11,2 mesiaca, a oddialenie výskytu prvej skeletálnej príhody (SRE – skeletal-related events) o 13,6 mesiaca vs. 8,4 mesiaca.<sup>34</sup>

Liečba CRPC 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: bolesti, obštipácie, anorexie, nevoľnosti, únavy, depre-

sie a pod. Ako osvedčené postupy sa uplatňujú externá rádioterapia bolestivých miest, kortikosteroidy, analgetiká, antiemetiká, antidepressíva a pod. Najčastejšími komplikáciami spôsobenými 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 PC. V klinických štúdiách sa preukázala najvyššia účinnosť kyseliny zoledrónovej, ktorá patrí medzi bisfosfonáty 3. generácie. Kyselina zoledrónová (dávka 4 mg i. v. každý 3. týždeň) signifikantne znižuje výskyt komplikácií zo strany metastáz v skelete v porovnaní s placebom u pacientov s CRPC a metastázami do kostí.<sup>15,16</sup>

Najnovšie aj monoklonová protilátka **denosumab** (inhibitor aktivity osteoklastov, inhibitor RANK – receptora pre aktivovaný nukleárny faktor  $\kappa$ B) v dávke 120 mg subkutánne každé štyri týždne má signifikantný účinok pri prevencii SRE (zníženie výskytu SRE, zníženie počtu patologických fraktúr, predĺženie času do vzniku prvej SRE) a tiež pri zmiernení bolesti.<sup>25,35,36</sup>

## Záver

Lepšie pochopenie biologickej podstaty PC pomohlo objaviť nové terapeutické možnosti. Počas posledných 10 rokov sa začal celý rad klinických štúdií testujúcich nové prípravky zamerané na najrôznejšie mechanizmy progresie PC. Táto snaha bola korunovaná úspechom v podobe štyroch nových účinných prípravkov pre liečbu CRPC – kabazitaxelu, sipuleucelu-T, denosumabu a abiraterónu acetátu. Zmienené varianty cielenej liečby a ďalších modalít predstavujú významné rozšírenie možností liečby nemetastázujúceho i metastázujúceho CRPC s nádejným zlepšením celkového prežívania, predĺžením času do progresie a s tým spojeným zlepšením kvality života pacientov.

## Literatúra

- Ondrušová M, Ondruš D. Karcinóm prostaty – vývoj incidencie a mortality na Slovensku v porovnaní so zahraničím. *Onkológia* (Bratislava) 2013;8:v tlači.
- Obertová J. Prehľad liečby kastrácie rezistentného karcinómu prostaty (CRPS). *Onkológia* (Bratislava) 2012;7:257–62.
- Čapoun O. Novinky v liečbe kastrácie rezistentného karcinómu prostaty. *Urol Praxi* 2012;13:101–10.
- Hotte SJ, Saad F. Current management of castrate-resistant prostate cancer. *Curr Oncol* 2010;17(Suppl 2):S72–9.
- Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU Guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2011;59:572–83.
- Bishr M, Lattouf JB, Gannon PO, et al. Updates on therapeutic targets and agents in castration-resistant prostate cancer. *Minerva Urol Nefrol* 2011;63:131–43.
- Petrylak D. Hormone-refractory prostate cancer. New horizons. *Rev Urol* 2003;5(Suppl 6):54–8.
- Barila R. Nové možnosti a pohľad na liečbu kastrácie rezistentného karcinómu prostaty. E-learningový portál Slovenskej lekárskej komory pre celoživotné vzdelávanie lekárov. [www.i-med.sk](http://www.i-med.sk). 2012.
- Hanuš M, Matoušková M. Nové možnosti liečby kastrácie rezistentného karcinómu prostaty. *Remedia* 2012;22:254–62.
- 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;17:1756–64.
- Kantoff PW, Halabi S, Conaway M. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol* 1999;17:2506–13.
- Heidenreich A, Bastion PJ, Bellmunt J, et al. Guidelines on prostate cancer. Arnhem: EAU, 2012:164.
- 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;351:1502–12.
- 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;351:1513–20.
- Kliment J. Súčasné možnosti liečby hormonálne rezistentného karcinómu prostaty. *Klin Urol* 2007;3 (2):63–8.
- Mardiak J. Chemoterapia hormonálne refraktérneho karcinómu prostaty. *Onkológia* (Bratislava) 2007;2:32–6.
- 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;376:1147–54.
- Galsky MD, Small EJ, Oh WK, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of the epothilone B analog ixabepilone (BMS-247550) with or without estramustine phosphate in patients with progressive castrate metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:1439–46.
- Beardsley EK, Saad F, Eigel B, et al. A phase II study of patupilone in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (HRCp) who have progressed after docetaxel. *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl):15s, abstr 5139.
- 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;27:5431–8.
- Small EJ, Fratesi P, Reese DM, et al. Immunotherapy of hormone refractory prostate cancer with antigen loaded dendritic cells. *J Clin Oncol* 2000;18:3894–903.
- Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411–22.
- 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 (mCRPC): Survival results of CALGB 90401. *J Clin Oncol* 2010;28:abstr LBA4511.
- Nabhan C, Lestingi T, 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;74:665–71.

- 25 Marenčák J. Ambulantné možnosti liečby pokročilého, metastatického karcinómu prostaty a HRKP. E-learningový portál Slovenskej lekárskej komory pre celoživotné vzdelávanie lekárov. [www.i-med.sk](http://www.i-med.sk). roč. 2, 2012.
- 26 Lin AM, Rini BI, Derynck MK, et al. A phase I trial of docetaxel/estramustin/imetinib in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2007;5:323–8.
- 27 De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995–2005.
- 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 and 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 Heidenreich A, Sommer F, Ohlmann CH, et al. Prospective randomized phase II trial of pegylated doxorubicin in the management of symptomatic hormone refractory prostate carcinoma. *Cancer* 2004;101 (5):948–56.
- 30 Savarese DM, Halabi S, Hars V, et al. Phase II study of docetaxel, estramustine, and low-dose hydrocortisone in men with hormone refractory prostate cancer: a final report of CALGB 9780. Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2001;19:2509–16.
- 31 Smith DC, Chay CH, Dunn RL, et al. Phase II trial of paclitaxel, estramustine, etoposide and carboplatin in the treatment of patients with hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2003;98:269–76.
- 32 Oudard S, Caty A, Humblet Y, et al. Phase II study of vinorelbine in patients with androgen independent prostate cancer. *Ann Oncol* 2001;12:847–52.
- 33 Regan MM, O'Donnell EK, Kelly WK, et al. Efficacy of carboplatin-taxane combinations in the management of castration-resistant prostate cancer: a pooled analysis of seven prospective clinical trials. *Ann Oncol* 2010;21:312–8.
- 34 Sartor A, 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.
- 35 Saad F. Management of castration-resistant prostate cancer: a global approach. *Curr Oncol* 2012;19(Suppl 3):S32–6.
- 36 Katolícká J. Sekvence liečby a sledování pacienta s metastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty. *Urol List* 2012;10(4):41–44.