

Kastračne rezistentný karcinóm prostaty v roku 2013

doc. MUDr. Jozef Marenčák, PhD.

Urologické oddelenie FNŠP Skalica

Karcinóm prostaty (KP) je najčastejšie sa vyskytujúca solídna neoplazma v Európe a aj preto sa považuje za jeden z hlavných medicínskych problémov mužskej populácie. KP je nesmierne komplikovaný a interindividuálne rozdielny nádor. Spôsob liečby závisí od viacerých faktorov, ale predovšetkým od štádia rakoviny prostaty. V staršom názvosloví sa používal termín hormonálne rezistentný karcinóm prostaty (HRKP). HRKP progreduje napriek kastračným hladinám testosterónu dosiahnutým androgénnou deprivačnou terapiou (ADT) a ktorý je rezistentný na akúkoľvek hormonálnu liečbu. V súčasnosti sa namiesto HRKP čoraz viac používa názov kastračne rezistentný karcinóm prostaty (KRKP), ktorý je ešte schopný reagovať na určité hormonálne manipulácie napriek tomu, že spĺňa kritériá na HRKP.

Ciele príspevku: oboznámiť širokú medicínsku obec (ale najmä urológov a onkológov) o komplikovanej problematike liečby kastračne rezistentného KP. Uvedené základné údaje o súčasných a budúcich možnostiach takejto terapie a zvýšenie základných vedomostí o liečbe KRKP by malo zlepšiť starostlivosť o pacientov s pokročilým KP.

Kľúčové slová: kastračne refraktérny (rezistentný) karcinóm prostaty, definícia, diagnostika, liečba, perspektívy terapie.

Castration resistant prostate cancer in the year 2013

Prostate cancer (PC) is the most frequent solid neoplasm in Europe and therefore is regarded as one of the major medical problems of the male population. PC is extremely complicated and interindividual different tumor. The method of treatment depends on several factors, but mainly on the stage of prostate cancer. The term Hormone resistant (refractory) prostate cancer (HRPC) was used in older terminology. HRPC is cancer that progresses despite castrate levels of testosterone achieved androgen deprivation therapy (ADT), which is resistant to any hormonal therapy. Currently is increasingly used (instead of name HRPC) name CRPC – so called PC resistant for castration (CRPC – castration resistant prostate cancer), which is still able to respond to certain hormonal manipulation, although it meets the the criteria for HRPC.

Objectives of article: provide information to the general medical community (and especially urologists and oncologists) mainly about a treatment of complicated issues of CRPC. The basic data on the current and future. The article presented basic data on the current and future possibilities of such therapy and increasing basic knowledge about treating CRPC should improve the care of patients with advanced PC.

Key words: castration refractory (resistant) prostate cancer, definition, diagnosis, therapy, therapy perspective.

Onkológia (Bratisl.), 2013; roč. 8(3): 168–172

Úvod

Z klinického hľadiska rozoznávame viacero vývojových štádií karcinómu prostaty (KP): lokalizovaný na prostatickú žľazu, lokálne pokročilý (presahujúci hranice orgánu), metastatický (diseminovaný do lymfatických uzlín /LU/, kostí, vnútorných orgánov – napríklad pečene a pod.), ktorý môže byť najskôr hormonálne závislý; neskôr viac-menej neovplyviteľný endokrinnými manipuláciami a končiaci neodvratnou smrťou postihnutého jedinca. Prognóza mužov s lokalizovaným ochorením je priaznivá v prípade včasného využitia radikálnej liečby (operačnej, rádioterapie a pod.). Lokálne pokročilý a diseminovaný KP majú dlhodobo oveľa horšiu perspektívu – napriek hormonálnej liečbe (tzv. androgénnej deprivačnej terapii – ADT). Kastračne rezistentný KP (KRKP) predstavuje väčšinou finálne štádium KP.

Definícia a diagnostika KRKP

Kastračne rezistentný karcinóm prostaty (KRKP) je definovaný ako stav progresie (zvýšenie PSA, väčšie postihnutie LU, metastáz do skeletu a iných orgánov) pri kastračných hladinách testosterónu

Schéma 1. Definícia a diagnóza kastračne rezistentného karcinómu prostaty: smernice Európskej urologickej spoločnosti (EAU) (1, 2, 3)

Kastračné hladiny testosterónu (T) (< 50 (20) ng/dl)	3-krát zvýšenie PSA 1 týždeň oddelene (2-krát hladiny 50 % > nadir a > 2 ng/ml)
PSA progresia napriek kontinuálnej HT (ADT) ¹	„Vyňatie“ AA ≥ 4 týždne (flutamid) alebo ≥ 6 týždňov (bikalutamid) ²

¹Pre kostné lézie, progresia/vzhľad ≥ 2 lézie na kostnom skene alebo lézie na mäkkých tkanivách (RECIST/Response Evaluation Criteria in Solid Tumours/kritériá)

²Buď vybratie antiandrogénov (AA) alebo sekundárna hormonálna terapia (HT)

KRKP – kastračne rezistentný karcinóm prostaty

EAU – Európska urologická spoločnosť (European Association of Urology)

PSA – prostatický špecifický antigén

ADT – androgénna deprivačná terapia

(T) v sére v priebehu hormonálnej terapie (ADT). KRKP je ešte schopný reagovať na určité hormonálne manipulácie (schéma 1) (1, 2, 3). Všetky nezodpovedané otázky vyplývajú z našich (zatiaľ) nedostatočných a nekompletných vedomostí o mechanizme androgénnej nezávislosti (tzv. kastračnej rezistencii). Vieme, že zmena androgénnej signalizácie sa môže diať dvomi rôznymi, vzájomne sa prekrývajúcimi cestami: v závislosti a bez závislosti od androgénových receptorov (AR). Táto

hypotéza potom ponúka aj veľký priestor pre vývoj nových liekov práve v pokročilých štádiách KP (1, 2, 3, 4, 5, 6). Súčasnú terapiu diseminovaného (vrátane kastračne rezistentného) KP ukazuje schéma 2 (1).

Liečba KRKP

Liečebné možnosti KRKP: ďalšia antiandrogénna manipulácia, inhibitory syntézy nadobličkových hormónov, estrogény, cytotoxická chemoterapia (najmä s využitím

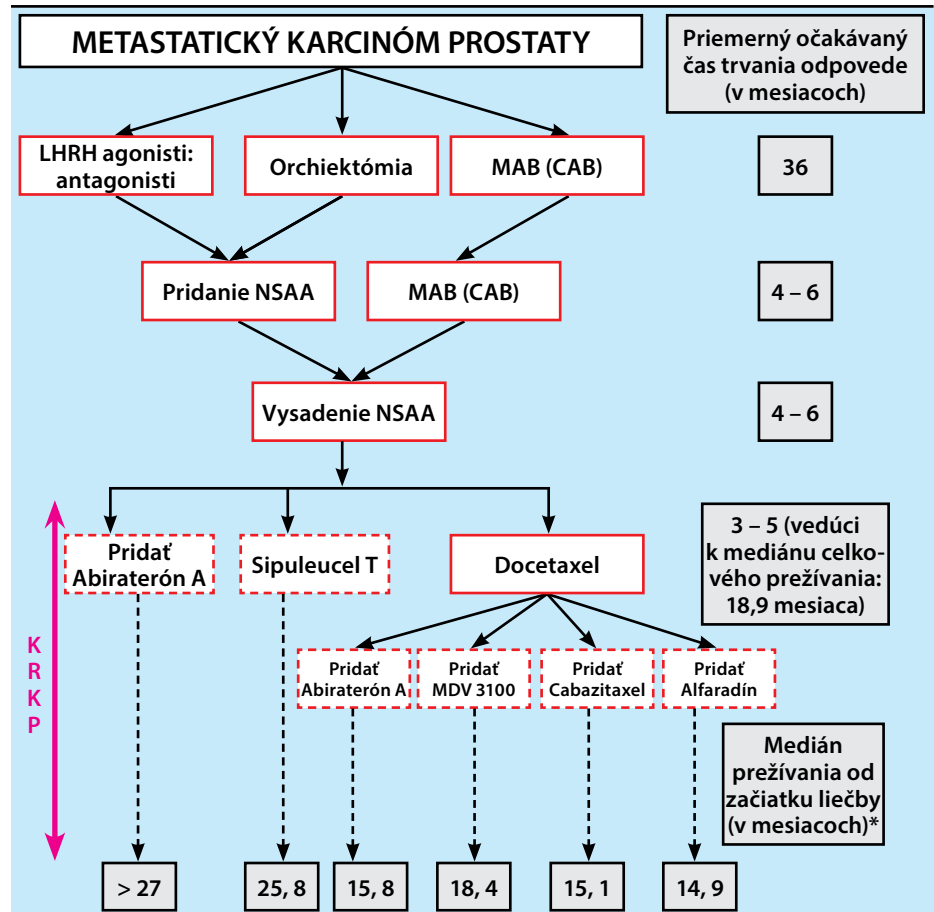
docetaxelu), rádioterapia, bisfosfonáty, denosumab, experimentálne lieky a pod.) prinášajú zatiaľ len krátkodobý efekt u tejto skupiny pacientov s veľmi zlou prognózou (1, 2, 3, 7, 8). ADT je bežne aplikovaná pacientom s pokročilým KP, ale zatiaľ bez stanovenia senzitivity na takúto liečbu. Predpokladá sa, že existujú vrodené rozdiely „citlivosti na androgény“, z ktorých potom rezultuje rôzna efektivita ADT u mužov s KP. Kontinuálna „klasická“ ADT (po určitom čase) zlyháva pri udržaní nízkej hladiny intracelulárneho T. Bolo dokázané, že hocaké (aj mierne) zvýšenie hladiny T nad kastročnú úroveň môže aktivovať AR a „opätovne prebudit“ patologickú funkciu buniek (9, 10). Vie sa aj to, že AR zostávajú aktívne aj pri nízkych hladinách T, a to v dôsledku viacerých mechanizmov: zvýšeného počtu AR, zvýšenej senzitivity AR, ligandov nie testikulárneho pôvodu, nezávisle aktivovaných ligandov, autokrinnnej syntézy androgénov v bunkách KP a pod. Na androgénnu signálnu dráhu majú tlmivý vplyv aj proteíny tepelného šoku (tzv. heat shock protein – Hsp90) (10, 11, 12). Intermitentná androgénová blokáda (IAB) odďaľuje na rozdiel od kontinuálnej liečby nástup hormónorezistencie (1, 2, 3).

Vysadenie antiandrogénov (AA) by malo byť uvážené ako možnosť prvej voľby u pacientov s relapsom KP, a to aj v prípade, že efektivita takéhoto postupu je limitovaná. U pacientov s nižšou východiskovou hodnotou PSA a bez vzdialených metastáz (M0) bolo zaznamenané dlhšie prežívanie bez progresie, ale aj dlhšie celkové prežívanie (1, 2, 3).

V súčasnosti však **nie je možné určiť najúčinnější preparát pre sekundárnu hormonálnu terapiu (HT)** u pacientov s progresiou ochorenia po ADT. Druhotná endokrinná manipulácia (využitie bikalutamidu, estrogénov a pod.) sa odporúča u mužov bez metastáz (M0) a u pacientov s minimálnym metastatickým šírením a s pomalým (> 1 rok) PSADT (prostatic specific antigen doubling time) (1, 2, 3).

Okamžitá chemoterapia (CHT) je indikovaná u symptomatických pacientov s KRKP. Rovnako by mala byť aplikovaná CHT **u jedincov s rozsiahlymi metastázami (najmä kostnými) a u mužov s rýchlym PSADT (< 6 mesiacov)** (1, 2, 3, 13, 14). U *asymptomatických* mužov s CRPC je *iniciácia CHT otázná a mala by sa posudzovať individuálne*. V týchto prípadoch by mala byť nápomocná *prítomnosť tzv. zlých prognostických faktorov: PSA > 114 ng/ml, PSADT < 55 dní, prítomnosť metastáz vo vnútorných orgánoch, hodnota Hb (hemoglobínu) < 13 g/dl, progresia metastáz v kostnom systéme (zhodnotené kostným skenom) a hodnota C reaktívneho proteínu (CRP) > 8 mg/l.* **Základom prvej línie CHT pri KP je v súčasnosti liečba s využitím**

Schéma 2. Potenciálne možnosti liečby metastatického a kastročne rezistentného karcinómu prostaty (1)



LHRH – luteinizačný hormón uvoľňujúci hormón (luteinizing hormone releasing hormone)

MAB – maximálna androgénová blokáda (= kombinácia chirurgickej orchiektómie alebo farmakologickej orchiektómie /LHRH analógy/ + antiandrogény)

CAB – kompletná androgénová blokáda (complete androgen blockade) = MAB

NSAA – nesteroidné antiandrogény (nilutamid, flutamid, bikalutamid)

KRKP – kastročne rezistentný karcinóm prostaty

Abiraterón A – abiraterón acetát

*medián prežívania nemôže byť vzájomne porovnávaný, pretože charakteristika súborov pacientov v jednotlivých štúdiách nebola rovnaká

docetaxelu (75 mg/m² v jednohodinovej infúzii každé tri týždne) **v kombinácii s prednizónom** (10 mg per os/deň) (1, 2, 3).

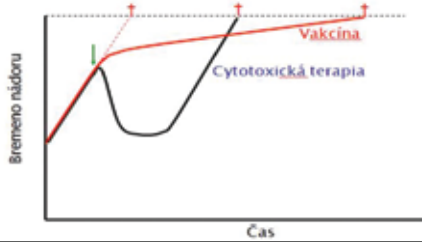
Čo je nové v liečbe kastročne refraktérneho karcinómu prostaty?

Okrem klasického docetaxelu sú už k dispozícii aj nové prípravky (**cabazitaxel**). V praxi sa uplatňujú aj paliatívne možnosti (kyselina zoledrónová, **denosumab**) liečby metastázujúceho KP a KRKP. Vo vývoji sú **vakcíny** (sipuleucel – T, PROSTACK-VF, GVAX a pod.) a **ďalšia imunoterapia** (ipilimumab, tremelimumab a pod.). Práve metastatický a KRKP je predmetom záujmu farmaceutických firiem, čoho výsledkom je pomerne značný počet nových farmák skúšaných v randomizovaných klinických štúdiách – napríklad **rádium 223**, ktoré sa kumuluje ako dvojmočný kation v skelete nahradzujúci kalcium. Pri liečbe KRKP je vždy nutný **multi-disciplinárny prístup** (1, 2, 3, 12, 13, 14).

Cabazitaxel preukázal v štúdií TROPIC štatisticky a klinicky signifikantné zlepšenie celkového prežívania v porovnaní s mitoxantrónom u mužov s metastatickým KP, ktorí boli predtým liečení docetaxelom. Možné vedľajšie účinky: neutropénia, hnačky, únava, asténia a pod. (1, 2, 3, 15). V júni 2010 bolo v USA schválené (s najvyšším odporúčaním) použitie cabazitaxelu ako terapia druhej línie u mužov s pokročilým KRKP, ktorí už boli neúspešne liečení docetaxelom (14). Podmienkou použitia cabazitaxelu je (ako pri každej CHT) starostlivé sledovanie pacienta (najmä kontroly krvného obrazu, klinického stavu).

Sipuleucel-T je vakcína z dendritických buniek, ktorá bola v USA schválená v apríli 2010 pre liečbu metastatického, asymptomatického alebo minimálne symptomatického KRKP. Niektoré štúdie dokázali zlepšenie celkového prežívania (16). Sipuleucel-T je dobre znášaný, vedľajšie účinky (teploty, bolesti hlavy, triašky, slabosť, nauzea) sú väčšinou miernej intenzity a vymiznú do dvoch

Graf 1. Rast tumoru (karcinómu prostaty) pri „klasickej“ cytotoxickej liečbe a pri vakcinácii (9)



† smrť (úmrtie): najskôr u neliečeného pacienta, potom pri cytotoxickej terapii a najneskôr (po najdlhšom časovom intervale) pri vakcinácii

dní po aplikácii liečiva. V skúšaní sú aj ďalšie látky zo skupiny vakcín (napr. **PROSTVACK-VF, GVAX**). Podmienkou želanej efektivity všetkých takýchto preparátov je primeraná funkcia imunitného systému liečeného jedinca. Definitívne miesto vakcinácie v rámci liečebného algoritmu KRKP je potrebné ešte stanoviť (graf 1) (9).

Ipilimumab, tremelimumab sú monoklonálne protilátky proti anticytotoxickému T-lymfocytárnemu antigénu (CTLA-4), ktoré potencujú odpoveď T- buniek a predstavujú do budúcnosti sľubnú imunoterapiu. Oba preparáty sú v súčasnosti skúšané v kombinácii s ADT u mužov s pokročilým KP. Ipilimumab + ADT bola spojená s tumoróznymi odpoveďami a s poklesom PSA v II. fázach štúdií pacientov s pokročilým KP, ďalšie štúdie III. fázy práve prebiehajú. Tremelimumab + bikalutamid je skúšaný u mužov s PSA rekurentným, nemetastatickým KP (1, 2, 3, 8, 9).

Prehľad niektorých štúdií so spomenutými preparátmi ukazuje tabuľka 1 (8, 9).

Rovnako aktuálne sú aj otázky týkajúce sa zlepšenia intracelulárnej kastrácie. Práve **nová farmakoterapia (abiraterón, MDV 3100) sa snaží meniť metabolizmus androgénov vnútri prostaty** (1, 2, 3, 8, 9, 13).

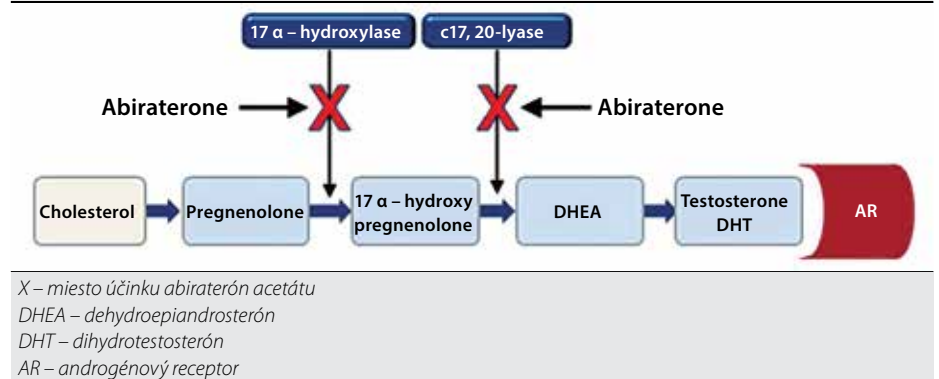
Abiraterón acetát (AAC) je selektívny, účinný a irreverzibilný inhibítor CYP 17 enzýmu (17 α -hydrolyáza a C17, 20 lyáza – teda inhibuje hydroxyláciu pregnenolónu), ktorý blokuje tvorbu androgénov (vrátane testosterónu /T/ a dihydrotestosterónu /DHT/) tak v testikulárnom, ako aj v nadobličkovom a aj v prostatickom (aj nádorovom!) tkanive. Mechanizmus účinku abiraterónu ukazuje obrázok 1 (17, 18). **Efektivita AAC + prednizon** verusus placebo + prednizon u chorých **predliečených docetaxelom**: pokles hladiny PSA o viac ako 50 % u 85 % mužov, ktorí v minulosti nepodstúpili žiadnu CHT; u 36 % pacientov, ktorí užívali docetaxel; u 26 % liečených ketokonazolom; čiastočná odpoveď bola zaznamenaná u 18 % celého súboru. Bolo dokázané významné predĺženie celkového prežívania o 4,6 mesiaca a zlepšenie prežitia bez progresie (hodnoteného

Tabuľka 1. Zlepšenie prežívania pacientov: súhrn fázy III štúdií (8, 9)

ŠTÚDIA	DIZAJN	HR	PREŽÍVANIE (mesiace)
TAX 327 (n = 1006)	Docetaxel/prednizon vs mitoxantron/prednizon	0,76	18,9 vs 16,5
IMPACT (n = 512)	Sipuleucel-T vs placebo	0,78	25,8 vs 21,7
TROPIC (n = 755)	Cabazitaxel/prednizon vs mitoxantron/prednizon	0,78	15,1 vs 12,7
COU-AA-301 (n = 1 195)	Abiraterón/prednizon vs placebo/prednizon	0,65	14,8 vs 10,9
ALSYMPCA (n = 922)	Rádium-223 vs placebo	0,70	14,0 vs 11,2
AFFIRM (n = 1199)	MDV3100 vs placebo	0,63	18,4 vs 13,6

HR – pomer (miera) rizika (hazard ratio)

Obrázok 1. Mechanizmus účinku abiraterón acetátu (17, 18)

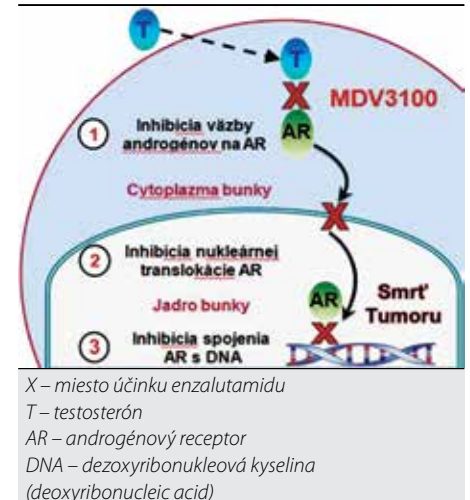


na základe RECIST /Response Evaluation Criteria in Solid Tumours/ kritérií) o 5,6 mesiaca v porovnaní s 3,6 mesiaca pri aplikácii kombinácie placebo + prednizon (17, 18). AAC v kombinácii s prednizonom zlepšuje aj príznaky súvisiace so skeletom (zmiernenie bolestí, predĺženie bezbolestného obdobia a aj času do iniciálneho postihnutia kostného systému) (18). Zo subanalýzy tohto súboru vyplýva, že nie je možné očakávať takúto priaznivú odpoveď u mužov s vysokým Gleasonovým skóre (> 8), u pacientov predliečených dvomi a viacerými režimami CHT ako aj u jedincov, ktorí neodpovedali na terapiu docetaxelom (14, 18). Abiraterón sa aplikuje perorálne. Možné vedľajšie účinky: retencia ekutín/edémy, hypertenzia, hypokalémia, kardiálne ťažkosti, hepatopatia. FDA (Food and Drug Administration) v USA garantoval 19. septembra 2012 zrýchlené konanie v indikácii podania abiraterónu pred docetaxelom u mužov s KRKP (14). Aj najnovšie smernice Európskej urologickej spoločnosti 2013 odporúčajú použitie abiraterón acetátu u pacientov s KRKP predtým liečených docetaxelom (1, 2, 3).

Orteronel (TAK – 700) je selektívny, nesterooidný inhibítor C 17, 20 lyázy a je overovaný vo dvoch štúdiách fázy III (8, 9, 14).

MDV 3100 (enzalutamid) predstavuje novú triedu antagonistov AR. Vykazuje vyššiu afinitu pre AR (v porovnaní s bikalutamidom) a nemá aktivity LHRH agonistov. Účinkuje na úrovni rôznych signálnych dráh vnútri bunky, kde inhibuje jednak väzbu androgénov na AR, potom

Obrázok 2. Mechanizmus účinku enzalutamidu (MDV3100) (19)



bráni vnútrobunkovej translokácii AR a potláča aj spojenie AR s DNK v jadre bunky (obrázok 2) (19). Všetky tieto efekty MDV 3100 môžu viesť k smrti (apoptóze) buniek KP (8, 9, 19). U 140 mužov s progresívnym, metastatickým KRKP bol dosiahnutý pokles PSA o viac ako 50 % u 56 % postihnutých (priaznivá odpoveď bola zaznamenaná u 22 % s metastázami do mäkkých tkanív a u 56 % so stabilizovaným metastatickým postihnutím skeletu). Celkové prežívania u pacientov s progresívnym KRKP (a po zlyhaní CHT docetaxelom) bolo dlhšie (18,4 mesiaca) pri použití MDV 3100 v porovnaní s placebom (len 13,6 mesiaca) a bolo zaznamenané 37 % zníženie mortality v prospech enzalutamidu + prednizonu (19).

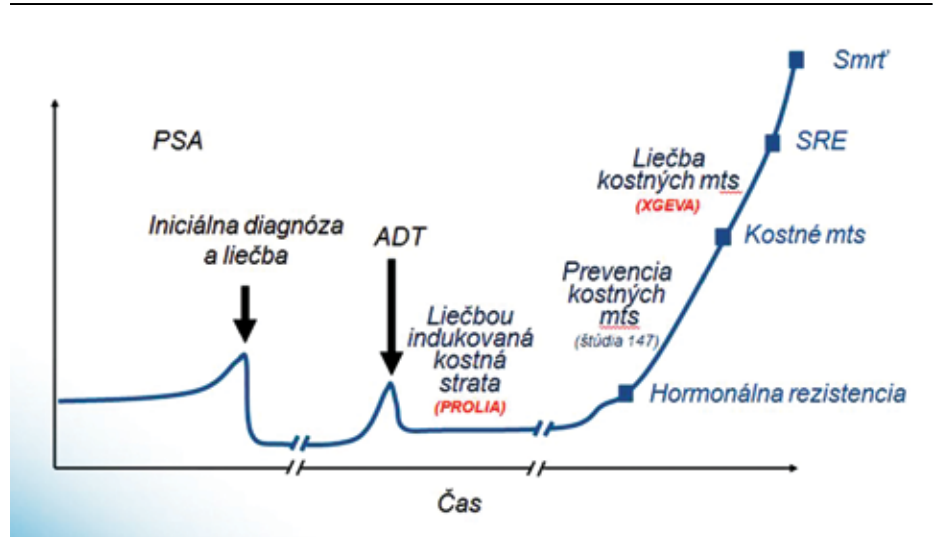
V súčasnosti sa skúšajú aj ďalšie druhy liekov u pacientov s KRKP: **antagonisti endotelínových receptorov** – štúdie prebehli a dopadli negatívne (atrasentan, zibotentan), **inhibítory tyrozín kinázy** (dasatinib – štúdia s dasatinibom dopadla negatívne, sorafenib, cabozantinib), **antiangiogenetické prípravky** (aflibercept, lenalidomit, BIBF-1120), **inhibítory clusterínu** (OGX-011), ktoré napríklad stimulujú apoptózu (8, 9).

Paliatívne liečebné možnosti metastázujúceho a hormonálne refraktérneho karcinómu prostaty

U jedincov s pokročilým KP je potrebné často zvládať viaceré sprievodné príznaky: bolesť, obštipáciu, anorexiu, nevoľnosť, únavu, depresiu. Ako osvedčené postupy sa uplatňujú: externá rádioterapia bolestivých miest, kortizón, analgetiká, antiemetiká. Najčastejšie komplikácie spôsobené metastázami KP do skeletu sú: kostná bolesť, deformácia stavcov, patologické fraktúry, kompresia miechy. **Kyselina zoledrónová** (patrí do skupiny bisfosfonátov) a **najnovšie aj denosumab** (= plne ľudská monoklonálna protilátka IgG2 pripravená biotechnologickými metódami na základe poznatkov o regulácii interakcie osteoblastov a osteoklastov) majú významný účinok pri prevencii skeletálnych komplikácií (zníženie ich výskytu, zníženie počtu patologických fraktúr, predĺženie času do vzniku prvej komplikácie) a aj pri zmiernení bolesti (niekedy navodia úplnú úľavu bolesti). Medzi najnepríjemnejšie komplikácie takejto liečby patria najmä osteonekrózy čeľuste (s prevalenciou okolo 1 %). Denosumab väzbou na mediátor (tzv. RANK / Receptor Activator of Nuclear factor Kappa / ligand) maturácie, funkcie aj prežívania osteoklastov spomaľuje osteolýzu, vznik metastáz a riziko deštrukcie kostí. Prospektívne štúdie potvrdili lepšiu efektívitu denosumabu (najmä predĺženie času do vzniku prvej a ďalšej kostnej komplikácie v porovnaní s kyselinou zoledrónovou. Denosumab zvyšuje kostnú densitu – čo sa uplatňuje aj na liečbu osteoporózy navodenej napríklad ADT-ou. Výhodou denosumabu môže byť aj to, že je ho možné aplikovať aj u jedincov s miernym poškodením funkcie obličiek. Súčasne a aj perspektívne budúce možnosti využitia denosumabu u pacientov s pokročilým KP ukazuje graf 2 (1, 2, 3, 7, 13).

Rádiofarmaká (rádionuklidy) predstavujú novú možnosť cielej liečby kostných metastáz. Imitujú kalcium a sú takto inkorporované do bunky KRKP, emitujú vysokú radiáciu na krátku vzdialenosť a v dôsledku uvoľnenia štruktúry DNK navodia smrť bunky. Výhodou je aj ich difúzne pôsobenie – takže zrejme účinkujú aj na mikrometastázy. **Alfaradín (rádium 223)** dáva vysokú absorbovanú dávku ionizujúceho žiarenia

Graf 2. Spektrum kostnej choroby u pacientov s karcinómom prostaty vs denosumab (1, 2, 3, 7, 13)



PSA – prostatický špecifický antigén

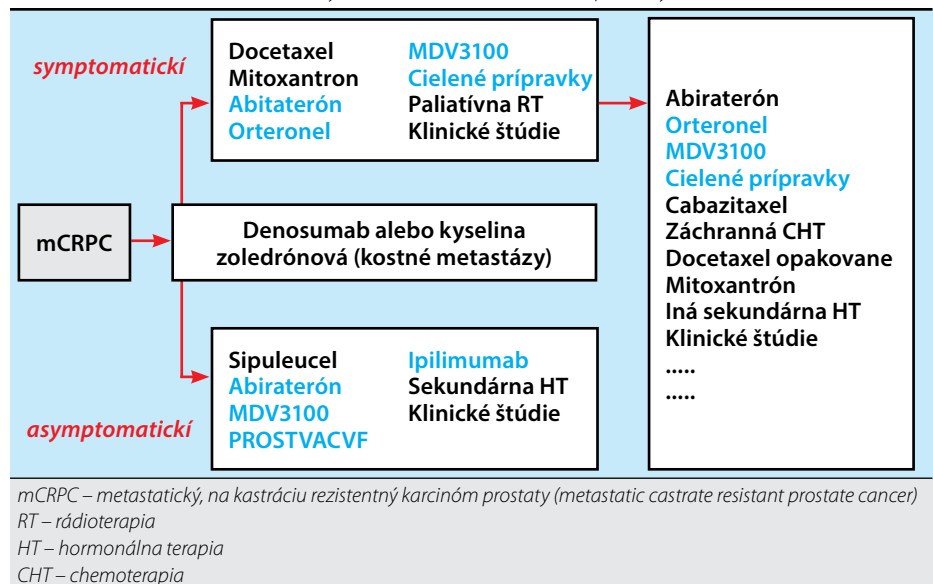
ADT – androgénna deprivácia

mts – metastázy

SRE – skeletal related event (príhoda /komplikácia/ súvisiaca so skeletom)

PROLIA, XGEVA – firmné názvy preparátov denosumabu (dostupné aj na Slovensku)

Schéma 3. Budúce možnosti liečby metastatického karcinómu prostaty (7, 9, 13)



mCRPC – metastatický, na kastráciu rezistentný karcinóm prostaty (metastatic castrate resistant prostate cancer)

RT – rádioterapia

HT – hormonálna terapia

CHT – chemoterapia

nia v mieste kostných metastáz. Alfaradín potvrdil efektívitu (predĺženie mediánu celkového prežívania o 3,6 mesiaca) u mužov so symptomatickým KRKP (\geq dve kostné metastázy po liečbe docetaxelom; medián do prvej príhody v súvisi so skeletom predstavoval 5,5 mesiaca) (14, 20, 21).

Viac liečebných možností pre budúcnosť pacientov s metastatickým KP ukazuje schéma 3 (7, 9, 13). Najnovšie odporúčania Európskej urolologickej spoločnosti pre paliatívny manažment KRKP sú zhrnuté v tabuľke 2 (1, 2, 3).

Záver

Karcinóm prostaty (KP) je nesmierne komplikovaný a interindividuálne rozdielny nádor. Androgénna deprivácia (ADT) je stále základ liečby pokročilého KP. U mužov s meta-

statickým KP je **cieľom ADT dosiahnuť (trvalo) čo najnižšiu hladinu testosterónu (T) v sére (najlepšie takú, aká je po chirurgickej orchiektómii = 20 ng/dl)**. Existuje zrejme priama korelácia medzi rizikom úmrtia a hladinami T v sére. Dlhodobou nedostatočnou supresiou T môže mať negatívny vplyv na rekurenciu, a tým aj na dlhodobé prežitie u pacientov s KP. Aj keď ADT nie je kuratívnu liečbou (t. j. nevyliči postihnutého jedinca), **mala by byť čo najefektívnejšia, aby viedla k čo najdlhšiemu bezpríznakovému predĺženiu života.**

Okamžitá iniciácia CHT sa odporúča u symptomatických pacientov s KRKP, u asymptomatických mužov by sa mal začiatok CHT posudzovať individuálne na základe tzv. zlých prognostických faktorov. Okrem klasického docetaxelu sú už k dispozícii aj nové prípravky

Tabuľka 2. Niektoré odporúčania Európskej urologickej spoločnosti pre manažment pokročilého (na kastráciu rezistentného) karcinómu prostaty (1, 2, 3)

ODPORÚČANIA	GR
Pacienti s kastračne rezistentným karcinómom prostaty (KRKP) by mali byť sledovaní, manažovaní a liečení multidisciplinárnym tímom odborníkov.	A
U pacientov s nemetastatickým KRKP by mala byť ponúknutá cytotoxická terapia len ako súčasť randomizovaných klinických štúdií.	B
U pacientov s KRKP by sa nemala začať liečba druhej línie, ak: sérové hladiny testosterónu nie sú nižšie ako 50 ng/dl a pak sérové hladiny PSA nie sú vyššie ako 2 ng/ml (čo umožní správnu interpretáciu liečebnej efektivity).	B
U pacientov s metastatickým KRKP, ktorí sú kandidátmi na cytotoxickú terapiu, je liekom prvej voľby docetaxel (v dávke 75 mg/m ² každé tri týždne) – pretože sa dokázal významný prospech v prežívaní postihnutých mužov.	A
Ak je u pacientov so symptomatickými kostnými metastázami v dôsledku KRKP zvažované použitie chemoterapie najvhodnejšími alternatívami sú: docetaxel, prípadne mitoxantron s prednizónom alebo s hydrokortizónom. Docetaxel (ak nie je kontraindikovaný) je indikovaný prednostne v dôsledku významného zníženia bolesti.	A
U pacientov s relapsom po „prvolínovej“ chemoterapii docetaxelom je vhodné použiť v druhej línii cabazitaxel, abiraterón a enzalutamid.	A
Docetaxel ako liečbu druhej línie je možné ponúknuť u pacientov, ktorí predtým už úspešne „reagovali“ na docetaxel.	B
Liečba musí byť individuálne prispôbená („šitá“) na konkrétneho pacienta. Docetaxel je opakovaná výzva ako terapeutická možnosť u mužov, ktorí nie sú vhodní (spôsobilí) na terapiu cabazitaxelom, abiraterónom alebo enzalutamidom.	A
Terapia alfaradínom (rádium 223) dokázala prospech v prežívaní u jedincov s KRKP so symptomatickými kostnými metastázami, ktorí neboli vhodní (spôsobilí) alebo progredovali po liečbe docetaxelom.	A
Manažment týchto pacientov (najmä s rozsiahlymi, symptomatickými kostnými metastázami) by mal byť zameraný na zlepšenie kvality života a najmä na zníženie (potlačenie) bolesti postihnutých jedincov.	A
Hlavným cieľom terapie by mala byť jej čo najvyššia efektívnosť pri nízkej frekvencii vedľajších (nežiaducich) účinkov.	A
Kostný systém chrániace prostriedky by sa mali ponúknuť pacientom so skeletálnymi metastázami (denosumab je efektívnejší v porovnaní s kyselinou zoledrónovou) na prevenciu kostných komplikácií. Avšak prospech takejto liečby by mal byť vyvážený možnou toxicitou (najmä osteonekróza čeluste) použitých farmákov. Vždy je potrebné myslieť aj na možnú nefrotoxicitu bisfosfonátov.	A
Pravidelná (systematická) suplementácia (náhrada) kalcia a vitamínu D je nevyhnutná pri liečbe denosumabom alebo bisfosfonátmi.	A
U pacientov s bolestivými kostnými metastázami sa odporúča včasné použitie paliatívnych terapeutických prostriedkov ako rádionuklidov, externá rádioterapia a primeraná aplikácia analgetík.	B
U pacientov s neurologickými príznakmi je nutné zvažovať neodkladný chirurgický zákrok, prípadne rádioterapiu na dekompresiu miechy. Rovnako je potrebné zobrať do úvahy parenterálnu aplikáciu kortikosteroidov vo vysokých dávkach.	A

GR – stupeň odporúčania (Grade od Recommendation): z vedeckého hľadiska A (najvyšší) – C (najnižší) definované podľa Oxfordského centra pre medicínu založenú na dôkazoch (Oxford Centre for Evidence – Based Medicine) A – na základe klinických štúdií dobrej kvality a konzistencie (dôslednosti), ktoré umožňujú adresovať konkrétne odporúčania a vrátane najmenej jednej, randomizovanej klinickej štúdie B – na základe dobre navrhnutých a vykonaných klinických štúdií, ale bez randomizovaných klinických štúdií C – priradené napriek absencii (chýbaniu) priamo použiteľných (aplikovateľných) klinických štúdií dobrej kvality KRKP – kastračne rezistentný karcinóm prostaty PSA – prostatický špecifický antigén (prostate specific antigen)

(cabazitaxel). Z nových liekov sú najbližšie ku klinickému použitiu: **abiraterón acetát, enzalutamid (MDV 3100) a alfaradín (rádium 223)**. V praxi sa uplatňujú aj paliatívne možnosti (**kyselina zoledrónová, denosumab**) liečby metastázujúceho KP a KRKP. Vo vývoji sú vakcíny (**sipuleucel – T**) a ďalšia imunoterapia (**ipilimumab, tremelimumab**). Väčšina súčasných štúdií overuje efektívnosť a bezpečnosť nových prípravkov v porovnaní s docetaxelom a je snaha testovať aj **kombinácie (aj nových) liekov** u jedincov postihnutých KRKP. Pri liečbe KP (najmä pokročilého a KRKP) **je vždy nutný pravidelný monitoring (kontroly liečeného jedinca) a veľmi často**

aj multidisciplinárny prístup a spolupráca odborníkov viacerých špecializácií (urológa, onkológa, rádioterapeuta, psychológa, zdravotnej sestry, sociálneho pracovníka)!

Napriek všetkému pokroku však **zostáva mnoho otázok nezodpovedaných**: 1. Ako vyberieme (vyselektujeme) vhodných pacientov?, 2. Aká je optimálna následnosť liečebných metód?, 3. Aké kombinácie liečebných metód by boli pre postihnutého najefektívnejšie a najbezpečnejšie?. Aj preto pri liečbe mužov s KP **je potrebné a rozumné riadiť sa platnými a pravidelne aktualizovanými smernicami** Európskej (a aj Americkej) urologickej spoločnosti.

Literatúra

- Heidenreich A, Bastian P, Bellmunt J, et al. Guidelines on prostate cancer. In: Guidelines of European Association of Urology. Arnhem, the Netherlands: EAU Guidelines Office 2013: 1–154.
- Heidenreich A, Bastian P, Bellmunt J, et al. Guidelines on prostate cancer. In: Pocket Guidelines of European Association of Urology. Arnhem, the Netherlands: EAU Guidelines Office 2013: 41–60.
- EAU – European Association of Urology, EAU clinical guidelines, anglický jazyk, prístup: členovia EAU. Dostupné na: <http://www.uroweb.org>.
- Kirby R, Patel M. Fast facts: Prostate cancer. 6th ed. Oxford, United Kingdom: Health Press Limited 2009: 1–126.
- Marenčák J. Rakovina prostaty – diagnostika, liečba a nové poznatky. *MediNews* 2011; 9(4): 32–35.
- Oh K, Hu J. Advances and controversies in prostate cancer. Philadelphia PA, USA: Saunders Elsevier 2010: 1–148.
- Marenčák J. Karcinóm prostaty a kostný systém. *Monitor medicíny* 2012; 3(3–4): 13–20.
- Kirby R, Patel M. Fast facts: Prostate cancer. 7th ed. Oxford, United Kingdom: Health Press Limited 2012: 1–118.
- Bolla M, van Poppel H. Management of prostate cancer: a multidisciplinary approach. New York, USA: Springer 2012: 1–338.
- Anghel R, Bachmann A, Marenčák J, et al. Expert opinion on the use of antiresorptive agents in the prevention of skeletal – related events in metastatic bone disease. *Wiener Klinische Wochenschrift* 2012; 37(3): 1–28.
- Obertová J. Prehľad liečby kastračne rezistentného karcinómu prostaty (CRPS). *Onkológia (Bratislava)* 2012; 7(4): 257–262.
- Isbarn H, Boccon-Gibod L, Carroll P, et al. Androgen deprivation therapy for the treatment of prostate cancer: consider both benefits and risks. *Eur. Urol.* 2009; 55(1): 62–75.
- Marenčák J. Ambulantné možnosti liečby pokročilého metastatického a HRKP [online]. Dostupné na: <http://www.i-med.sk>. Vzdelávaci text, verzia pre tlač 2012.
- Hanuš M, Matoušková M. Nové možnosti liečby kastračne rezistentného karcinómu prostaty. *Remedia* 2012; 22(3): 254–262.
- De Bono J, 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.
- Kantoff P, Higano CS, Shore N, et al. Sipuleucel – T immunotherapy for castration – resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363(5): 411–422.
- 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 randomised, double – blind, placebo controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012; 13(10): 983–992.
- De Bono J, Logothetis C, Molina A, et al. COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011; 364(21): 1995–2005.
- Scher H, Fizazi K, Saad F, et al. AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012; 367(13): 1187–1197.
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Updated analysis of the phase III, double – blind, randomized, multinational study of Radium-223 chloride in castration – resistant prostate cancer (CRPC) patients with bone metastases (ALSYMPCA). *J Clin Oncol.* 2012; 30 (suppl. abstr LBA4512).
- Cheetham P, Petrylak D. Alpha particles as radiopharmaceuticals in the treatment of bone metastases: mechanism of action of Radium-223 chloride (Alpharadin) and radiation protection. *Oncology* 2012; 26(4): 330–341.

doc. MUDr. Jozef Marenčák, PhD.
Urologické oddelenie FNŠP Skalica
Koreszkova 7, 909 82 Skalica
marencak@ehs.sk

