

Novinky v léčbě kastračně rezistentního karcinomu prostaty

MUDr. Otakar Čapoun
Urologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze

Karcinom prostaty je jedním z nejzávažnějších témat současné urologie. Až 20 % pacientů v průběhu léčby dospěje do fáze rezistentní na antiandrogenní léčbu i přes kastrační hodnoty testosteronu. V první linii pak následuje chemoterapie docetaxelem, při další progresi jsou k dispozici nové preparáty, jejichž cena však často převyšuje očekávaný přínos ve smyslu prodloužení přežití. Pacienti tak mají možnost vstoupit do řady klinických studií, testujících další účinné látky, ačkoliv účast v těchto protokolech může být velmi náročná. Cílem léčby kastračně rezistentního karcinomu prostaty musí být zajištění dostatečné kvality života, snížení bolesti a zvýšení soběstačnosti pacientů. Přehledový článek se zabývá epidemiologickými daty z ohledem na poslední fázi této malignity, novými hormonálními preparáty, chemoterapeutickými režimy a imunoterapií a také socioekonomickými a etickými aspekty léčby tohoto velmi náročného onemocnění.

Klíčová slova: kastračně rezistentní karcinom prostaty, chemoterapie, abirateron, kvalita života.

Innovation in the treatment of castration – resistant prostate cancer

Prostate cancer is one of the most serious topics of current urology. Up to 20 % of patients reach a phase resistant to antiandrogen therapy despite castration levels of testosterone. Docetaxel-based cytotoxic therapy then follows in the first line, with further progression new drugs are available, however their price often exceeds an expected benefit with regards to the prolongation of the overall survival. The patients have the opportunity to enter numerous clinical trials, however the participation in these protocols can be very demanding. The aim of the management of castration-resistant prostate cancer must be to ensure an adequate quality of life, pain reduction and increase of patients' self-sufficiency. The review article deals with the epidemiological data regarding the last stage of this malignancy, new hormonal drugs, cytotoxic regimens and immunotherapy, as well as socio-economic and ethical aspects of the treatment of this very challenging disease.

Key words: castration-resistant prostate cancer, chemotherapy, abiraterone, quality of life.

Urol. praxi, 2012; 13(3): 101–110

Úvod

Prakticky každý článek, zabývající se karcinomem prostaty (KP), začíná několika obecnými větami o epidemiologii této nejčastější malignity u mužů. Jelikož je ale KP velmi heterogenní onemocnění, které navíc v průběhu léčby prochází několika stadii, souhrnná statistická data nemohou s dostatečnou přesností vypovídat o prognóze pacientů, kteří na jednotlivé úrovni právě vstupují. Tento přehledový článek přináší informace o poslední a nejzávažnější fázi tzv. kastračně rezistentního KP (castration-resistant prostate cancer, CRPC). Ve světle nástupu nových hormonálních preparátů, jako jsou abirateron, orteronel nebo MDV3100 byla původní koncepce hormonálně rezistentního karcinomu rozdělena na časnější stadium, tedy CRPC a poslední, čistě hormonálně rezistentní KP. Definice CRPC vychází z doporučení Evropské urologické společnosti (EAU) pro rok 2011 (1) a je uvedena v tabulce 1. Jaká jsou tedy „tvrdá“ epidemiologická data pro pacienty s CRPC? Na konci loňského roku byla publikována přehledná metaanalýza hodnotící celkem dvanáct observačních epidemiologických studií, tedy takových, které nejvěrněji odpovídají obecné populaci pacientů s KP

(2). Žádná z uvedených prací nepoužila zcela shodnou definici CRPC jako EAU, nejčastějším shodným kritériem byl postupný a opakovaný vzestup hladiny prostatického specifického antigenu (PSA). Přibližně 10–20 % pacientů s androgenní bloádou během pětiletého sledování vstoupí do fáze CRPC. Téměř 85 % pacientů má v době diagnózy CRPC metastatické postižení, naopak u třetiny pacientů s CRPC a M0 klasifikací později metastázy vzniknou, a to při střední době sledování 24 měsíců. Střední doba přežití (overall survival – OS) od diagnózy CRPC byla podle autorů 14 měsíců. V doporučení EAU je podle jednotlivých stadií CRPC stratifikováno přežití pacientů, které se pohybuje v rozmezí 9–27 měsíců (tabulka 2). Prognóza tak ostře

kontrastuje s výsledky SEER registru, ve kterém se pětileté přežití pacientů s časně diagnostikovaným lokalizovaným KP blíží 100 % (3).

Algoritmus léčby CRPC

Splňuje-li pacient kritéria definující CRPC, tak jak jej uvádějí doporučení EAU, měl by management onemocnění dále tato doporučení sledovat. V ideálním případě byl pacient dle platných doporučení léčen již z počátku, tedy v případě lokalizovaného KP podstoupil léčbu s kurativním záměrem, dle potřeby následovanou adjuvantní nebo záchrannou terapií. V případě hormonální blokády byla nejlépe zvolena pouze jedna modalita, ke které je při progresi připojena možnost druhé (antiandrogeny + kastrační léčba a vice versa). Při

Tabulka 1. Současná kritéria kastračně rezistentního karcinomu prostaty (1)

Testosteron	Kastrační hladina testosteronu (< 50 ng/dl nebo < 1,7 nmo/l)
Elevace PSA	Vzestup PSA dvakrát za sebou, s hodnotou + 50 % nad nejnižší dosaženou hladinou a současně PSA > 2 ng/ml
Hormonální manipulace	Odejmутí antiandrogenů nebo alespoň jedna sekundární manipulace
Progrese PSA	Vzestup PSA i přes hormonální manipulaci
Progrese metastáz (doplňující definice)	Zhoršení nebo dvě a více nových kostních lézí, progrese lézí měkkých tkání dle RECIST kritérií, uzliny ≥ 2 cm v průměru
RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; PSA – prostatický specifický antigen	

Tabulka 2. Předpokládané průměrné přežití pacientů v jednotlivých stadiích CRPC (1)

Stadium CRPC	Průměrné přežití (měsíce)
Asymptomatická progresse PSA	
- bez metastáz	24–27
- minimální metastatické postižení	16–18
- rozsáhlé metastatické postižení	9–12
Symptomatická progresse PSA	
- minimální metastatické postižení	14–16
- rozsáhlé metastatické postižení	9–12
CRPC – kastrálně rezistentní karcinom prostaty; PSA – prostatický specifický antigen	

progresi na kompletní blokáde je ověřena kastraní hodnota testosteronu a jsou odebrány antian-drogeny. V této fázi můžeme správně zhodnotit kastrálně rezistentní stav karcinomu a volit další postupy. Nezřídka se totiž setkáváme s pacienty, kteří jsou radikálně ozařováni s odstupem několika let od bilaterální orchiektomie, u kterých není při aplikaci LHRH analog pravidelně hodnocena hladina testosteronu nebo jsou odesláni k chemoterapii bez známek metastatického postižení.

U pacientů s CRPC tedy můžeme zvažovat následující situace:

- **1. Elevace PSA u CRPC bez radiograficky prokázaných metastáz.** V současné době je chemoterapie u nemetastatického CRPC považována za léčbu non-lege artis. Pouze u třetiny pacientů v klinické studii s M0 CRPC léčených kyselinou zolendronovou nebo placebem došlo během dvouletého sledování ke vzniku metastáz. Střední doba do diagnózy kostního postižení byla 30 měsíců. V téměř trojnásobně vyšším riziku pak byli pacienti s vyšší vstupní hladinou PSA (nad 10 ng/ml) a pacienti s rychlým růstem PSA (čas zdvojení PSA $\square$ 6,3 měsíců). Ostatní parametry, překvapivě včetně Gleasonova skóre (GS) nebo předchozí radikální léčby, nebyly statisticky signifikantní (4). Jedinou možností je

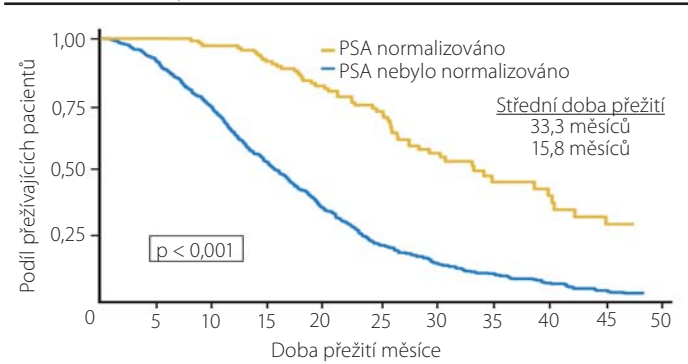
tak v současnosti pacientům s rostoucím PSA bez přítomnosti metastáz nabídnout účast v klinických studiích, jsou-li k dispozici.

- **2. Metastatický CRPC bez předchozí cytotoxické léčby.** Na základě dvou všeobecně známých studií, TAX 327 a SWOG 9916, je v tomto stadiu indikována chemoterapie. Historicky byl v první linii užíván mitoxan-tron 12 mg/m² (Refador [®], Pliva-Lachema). Po zveřejnění výsledků výše zmíněných studií byl mitoxantron rezervován pro pa-cienty progredující po docetaxelu, jako režim druhé linie. V roce 2009 byl výrobní závod Pliva-Lachema uzavřen a v říjnu 2011 byla ukončena distribuce látky do České republiky. V současnosti je tak pacientům v první linii chemoterapie k dispozici docetaxel (Taxotere [®], Sanofi-Aventis), obvykle 75 mg/m² v ho-dinové infuzi každé tři týdny, eventuálně 30 mg/m² každý týden v prvních pěti týdnech šestitýdenního cyklu. Dávkování docetaxelu každé tři týdny bylo stanoveno arbitrárně a dosud nebyl žádný z režimů potvrzen jako převažující. Souběžně s cytotoxickou látkou je pacientům podáván prednison 10–20 mg denně v jedné nebo dvou rozdělených dávkách. Mezi nejčastější nežádoucí účinky docetaxelu patří alopecie (65 %), únava (53 %), nauzea (42 %), průjem (32 %), neutro-penie (32 %), porucha trofiky nehtů a kůže rukou a nohou (30 %) a senzorická neuro-patie (30 %) (5). Optimální načasování pro zahájení cytotoxické léčby zatím nebylo stanoveno a mělo by být individualizováno dle rychlosti progresse, předpokládané délky dožití, klinického stavu a v neposlední řadě i s ohledem na přání pacienta. Jeden z prognostických modelů vychází z analýzy šesti protokolů zahrnujících celkem 1 101 pacientů s CRPC (6). Zásadním nedostatkem této práce je fakt, že analyzuje výsledky léčby z let 1992–1998 a že pouze 46 pacientů bylo následně léčeno docetaxelem. Zkoumanými

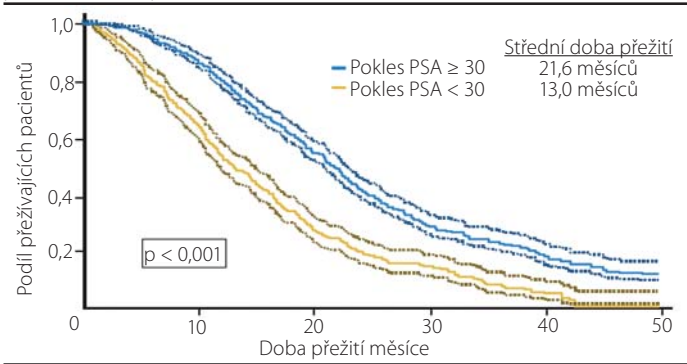
parametry byly hladina PSA, alkalické fosfa-tázy (ALP), laktátdehydrogenázy (LDH) a he-moglobinu, celkový stav, GS a přítomnost viscerálních metastáz. Vytvořený nomogram pak odhaduje pravděpodobnost přežití pa-cienta v prvním roce, po dvou letech a celko-vé přežití v měsících. V dalších modelech se k těmto parametrům přidávají například hladiny cirkulujících nádorových buněk (circulating tumor cells – CTC), CRP nebo kostních markerů, zejména N-terminálního fragmentu kolagenu typu I v moči (7). I když prognostické faktory přežití pacientů před zahájením chemoterapie prakticky stano-veny nebyly, shodují se s parametry odpovědi na docetaxel, jak bylo publikováno v obou velkých studiích. Obecně platí, že pacienti v nejvyšším riziku úmrtí na KP, tedy s vysokou hladinou PSA nebo rychlým časem zdvojení PSA, nepříznivým GS a extenzivními symp-tomatickými metastázami jsou vhodnými kandidáty pro časně zahájení chemoterapie. Žádná prospektivní studie hodnotící efekt časně nebo odložené chemoterapie však zatím nebyla provedena.

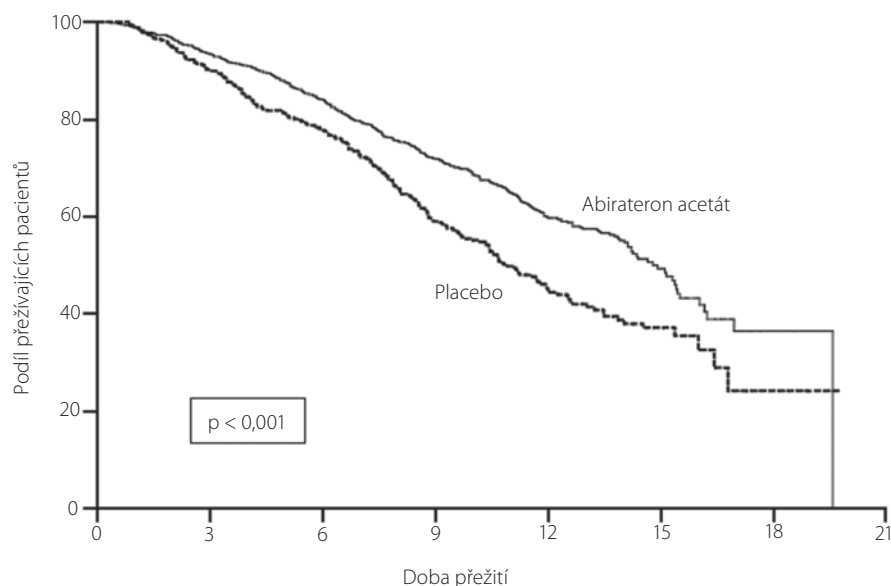
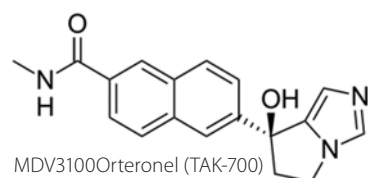
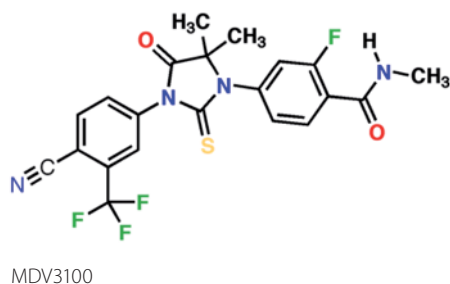
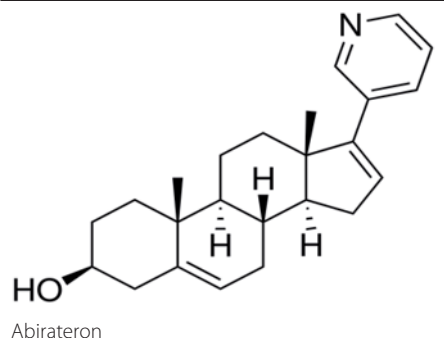
- **3. Metastatický CRPC s progresí po doce-taxelu.** Střední doba přežití pacientů po první linii docetaxelu dosahuje asi 18 měsíců a doba do progresse se pohybuje kolem šesti měsíců. Hlavním prognostickým faktorem selhání léčby je pokles PSA a úleva od bolesti. Ve studii TAX 327 přežívali pacienti s normalizací hladiny PSA déle, než pacienti, jejichž PSA nadir ne-dosáhl hladiny $\leq$ 4 ng/ml (33,3 vs. 15,8 měsíců – obrázek 1). Pokles PSA o třicet a více procent původní hladiny byl také spojen s delším přežitím (21,6 vs. 13,0 měsíců – obrázek 2) (8). Hranice poklesu PSA na třicet procent původní hladiny byl také označen jako nejlepší parametr odpovědi na léčbu a v současné době nahradil i původní padesátiprocentní hodnotu poklesu PSA v doporučení EAU. Pacienti s dostatečnou odpovědí na první linii docetaxelu a s oddá-

Obrázek 1. Prognóza pacientů s CRPC v první linii chemoterapie podle normalizace hladiny PSA (8)



Obrázek 2. Prognóza pacientů s CRPC v první linii chemoterapie podle procentuálního poklesu PSA (8)



Obrázek 3. Celkové přežití u pacientů ve studii COU-AA-301 (15)**Obrázek 4.** Nové hormonální preparáty

lenou progresí mohou profitovat z další linie této cytotoxické látky. Střední doba mezi jednotlivými sériemi docetaxelu dosahuje kolem 18 měsíců, PSA odpověď nastane asi u poloviny pacientů a celkové přežití je asi 16 měsíců (9). Zatím ale chybí prospektivní randomizované protokoly, srovnávající kontinuální podávání docetaxelu až do biochemické, radiografické

nebo klinické progresi oproti intermitentní chemoterapii. V roce 2010 byly zveřejněny výsledky studie, která zkoumala účinek cabazitaxelu u pacientů po první linii docetaxelu (10). Cabazitaxel (Jevtana®, Sanofi-Aventis) je semisyntetický derivát taxolu blokující mikrotubuly při buněčném dělení. Do studie fáze III s akronymem TROPIC bylo v letech 2007–2009 celkem 755 pacientů randomizováno do větve prednison a cabazitaxel 25 mg/m² jednou za tři týdny, nebo prednison a mitoxantron 12 mg/m² ve shodném režimu. Celkové přežití bylo delší u pacientů, kterým byl podáván cabazitaxel (15,1 vs. 12,7 měsíců). Pokles PSA na více než polovinu původní hodnoty nastal častěji u pacientů s cabazitaxelem (39,2 vs. 17,8%). Pacienti ve větvi s cabazitaxelem také častěji dokončili všech plánovaných deset cyklů (28 vs. 12%). Nebyl prokázán statisticky signifikantní rozdíl v úlevě od bolesti. Spektrum nežádoucích účinků stupně tři a vyšších odpovídá léčbě docetaxelem, nicméně byly relativně častější. Neutropenie nastala u 83% pacientů, febrilní neutropenie u 8% a závažné průjemy nebo slabost u 5–6% pacientů. Celkem 5% pacientů zemřelo na následky léčby cabazitaxelem, nejčastěji na komplikace při neutropenii. Autorům studie byl v jednom komentáři vytknut vyšší počet úmrtí na kardiální komplikace ve skupině s cabazitaxelem, absence pravidelného monitorování srdeční činnosti u těchto pacientů a také změna dávky oproti původní studii fáze I (11). Výsledky studie nicméně přispěly k tomu, že se cabazitaxel dostal na druhé místo v cytotoxické léčbě CRPC dle doporučení EAU pro rok 2011. V červnu 2010 byl cabazitaxel

schválen americkým úřadem Food and Drug Administration (FDA) jako druhá linie léčby CRPC. V současnosti probíhá i na pracovištích v České republice (včetně Onkologické kliniky Všeobecné fakultní nemocnice v Praze) srovnávací studie první linie cabazitaxel vs. docetaxel. Infuzní cesta podání, relativně závažné nežádoucí účinky a nutnost pravidelných kontrol při aplikaci chemoterapie tak dává další šance na uplatnění méně zatěžující perorální léčby novými hormonálními preparáty.

Nové hormonální preparáty

Cílem nových léků s hormonálním efektem (obrázek 4) je ovlivnění metabolismu steroidů, které mohou ve stadiu kastracní rezistence vzniknout přímo v nádorových buňkách a jejich hladina se tak neodrazí v sérové koncentraci. Tento fakt je způsoben vyšší aktivitou enzymů syntézy steroidů v buňkách KP, zvýšenou expresí androgenního receptoru (AR) nebo jeho mutacemi.

Abirateron

Abirateron acetát je steroidní inhibitor CYP17A1 (cytochrom P450c17), který blokuje syntézu testosteronu v nadledvinách, varlatech a samotných nádorových buňkách. Vývoj molekuly navazuje na známý efekt ketokonazolu, který atakuje shodný enzym, nicméně s nepoměrně širším spektrem vedlejších účinků. V roce 1995 byly prezentovány podobné molekuly, z nichž jedna (CB7630) byla označena prostým názvem „3“, následně byla připravena perorální formulace této látky a pojmenována abirateron acetát. V současnosti provádí veškeré klinické studie s abirateronem, jejichž počet se nyní blíží dvaceti (zdroj www.clinicaltrials.gov), společnost Johnson & Johnson. V prvních třech studiích fáze I byla dávka abirateronu postupně eskalována a účinná suprese testosteronu byla zaznamenána u dávky 500–800 mg denně po dobu 12 dnů (13). Ve studii fáze II již bylo zařazeno 58 pacientů s CRPC po selhání docetaxelu, abirateron byl podáván v registrační dávce 1 000 mg denně současně s prednisonem 10 mg denně ve dvou rozdělených dávkách. Prednison zmírňuje účinek abirateronu na metabolismus mineralokortikoidů. Pokles PSA byl zaznamenán u 36% pacientů, částečná radiografická odpověď u 18% mužů. Pacienti s předchozí léčbou ketokonazolem měli kratší dobu do PSA progresi (99 vs. 198 dní) (14). Mezinárodní studie COU-AA-301 zařadila v období 5/2008–7/2009 celkem 1 195 pacientů v progresi po docetaxelu, kteří byli randomizováni do skupiny abirateron 1 000 mg jednou denně versus placebo v poměru 2:1. Všichni současně užívali prednison 10 mg den-

ně ve dvou rozdělených dávkách. Při střední době sledování 12,8 měsíců byla provedena průběžná statistická analýza, která prokázala snížení rizika úmrtí o 35,4% ve skupině s abirateronem oproti placebo. Střední doba přežití byla delší ve skupině se studijní látkou (14,8 vs. 10,9 měsíců – obrázek 3). Všechny další cíle studie, tj. doba do biochemické a radiografické progresce a odpověď PSA, byly také dosaženy. Benefit abirateronu byl prokázán ve všech podskupinách pacientů, včetně věku, vstupní hladiny PSA, klinického stavu nebo rozsahu metastatického postižení. Na základě této analýzy byla studie předčasně odslepena a všichni pacienti v placebo skupině obdrželi také studijní látku. Nejčastějším nežádoucím účinkem u léčby abirateronem byla únava (64%). Zvláště sledované nežádoucí účinky, vyplývající z povahy účinné látky, byly ve skupině s abirateronem častější. Jednalo se o otoky (31 vs. 22%), hypokalcémie (17 vs. 8%), méně významné pak byly hypertenze (10 vs. 8%) a kardiální komplikace (13 vs. 11%). Autoři studie také zmiňují fakt, že při léčbě abirateronem se hodnoty sérového testosteronu snižují až na úroveň 1–2 ng/dl, tedy hluboko pod arbitrárně stanovenou kastrovací hladinu 20–50 ng/dl (15). Abirateron acetát (Zytiga®, Johnson & Johnson) obdržel povolení FDA v dubnu 2011 pro použití u pacientů s CRPC v progresi po první linii docetaxelem. V Evropě nyní probíhá předregistrační studie (Early Access Protocol) pro pacienty s progresí po maximálně dvou režimech chemoterapie, z nichž jeden musí být docetaxel. Celkem by mělo být zařazeno 5000 pacientů a lék bude poskytován do té doby, než proběhne registrace na trzích, kde v současnosti není k dispozici. Naše pracoviště získalo možnost tuto studii provádět, zatím jsme zařadili 17 pacientů, z nichž dva zemřeli a dva léčbu ukončili pro progresi onemocnění. Vzhledem k ceně preparátu bude lék pravděpodobně vázán na komplexní onkologická centra (KOC) a podléhat schválení revizním lékařem pojišťovny.

Orteronel

Orteronel (TAK-700, Millenium Pharmaceuticals) je nesteroidní inhibitor stejné metabolické cesty, jakou ovlivňuje abirateron. Ve studii fáze I/II s postupnou eskalací dávky byla zkoumána bezpečnost preparátu (16). Bylo prokázáno snížení střední hladiny testosteronu na 0,6 ng/dl a současně i hladiny dehydroepiandrosteronu (DHEA) z 53,8 na < 0,4 ng/dl, efekt blokády syntézy steroidů byl tedy jednoznačně patrný. Dávky nad 600 mg denně vykazaly PSA odpověď u 70% pacientů. Mezi významné nežádoucí účinky patří únava (62%), nauzea (38%) a zácpa (35%). V současné době probíhají dvě studie

fáze III, první hodnotí pacienty bez předchozí chemoterapie, druhá pak pacienty s progresí po docetaxelu. Obě studie jsou placebem kontrolované a jejich primárním cílem je celkové přežití, u první studie navíc i doba do radiografické progresce. Každý protokol plánuje zařadit 1 000–1 400 pacientů a výsledky budou k dispozici v letech 2013–2014. Na našem pracovišti probíhají oba protokoly a v průběhu roku 2012 bude tato léčba pro pacienty nadále k dispozici.

MDV3100

Dalším slibným preparátem, který je v současnosti zkoumán v rozsáhlých studiích fáze III, je MDV3100 (Medivation). Jedná se o antagonistu AR, který blokuje vazbu androgenů na receptor a přesun komplexu ligand-receptor do buněčného jádra. Aktivita MDV3100 byla nejdříve zkoumána v in vitro modelu LNCaP/AR lidských buněk, kdy tato látka vykazala pěti- až osminásobně vyšší afinitu k divokému typu AR než bicalutamid. Současně neproběhla indukce exprese genů, kterou aktivuje vazba AR na elementy buněčného jádra. Oproti bicalutamidu došlo k apoptóze buněk KP a nebyl prokázán žádný agonistický účinek (17). V roce 2010 byla prezentována studie fáze I/II, která u 140 pacientů léčených v pěti centrech ve Spojených státech potvrdila účinnost MDV3100 ve všech dávkových schématech. Odpověď PSA, stejně jako stabilizace skeletálních metastáz, nastala u 56% pacientů, příznivá změna počtu CTC u 49% pacientů a odpověď metastáz v měkkých tkáních ve 22% případů. Medián doby do radiografické progresce byl 47 týdnů. Po dobu 28 dnů byla maximální tolerovaná dávka 240 mg denně. Nejčastějším nežádoucím účinkem stupně 3–4 byla únava u 11% pacientů, k jejíž úpravě došlo po snížení dávky (18). Na základě závěrů této studie probíhají v současnosti dva velké mezinárodní protokoly: AFFIRM a PREVAIL. Jedná se o klasické randomizované, placebem kontrolované studie fáze III. První bude testovat MDV3100 u 1200 pacientů v perorální dávce 160 mg/den vs. placebo u pacientů s CRPC progredujících po docetaxelu. Primárním cílem je celkové přežití. Na konci roku 2011 byla zveřejněna tisková zpráva o benefitu MDV3100 pro celkové přežití (18,4 vs. 13,6 měsíců) a snížením rizika úmrtí na KP o 37%. Stejně jako u abirateronu bylo doporučeno přerušení studie a poskytnutí studijní látky všem pacientům. V roce 2012 se očekává uvedení látky na trh ve Spojených státech (19). Studie PREVAIL zařadila 1 700 pacientů s CRPC bez předchozí chemoterapie. Důkazem předpokládaného širokého záběru nových hormonálních prepa-

rátů jsou i další studie s MDV3100, ve fázi II nyní probíhá studie TERRAIN, hodnotící efekt látky u pacientů s progresí na LHRH analogích nebo běžných antiandrogenech, a dokonce studie fáze II u pacientů bez jakékoliv hormonální léčby. Srovnávací studie s klasickou antiandrogenní terapií jsou nasnadě a pak zůstává jen otázkou poměru cena vs. benefit, která z modalit se stane běžnou praxí. Většina nových preparátů byla zatím zkoumána u pacientů rezistentních na cytotoxickou léčbu, nicméně význam těchto léků spočívá především v možnosti oddálit zahájení chemoterapie u pacientů s CRPC.

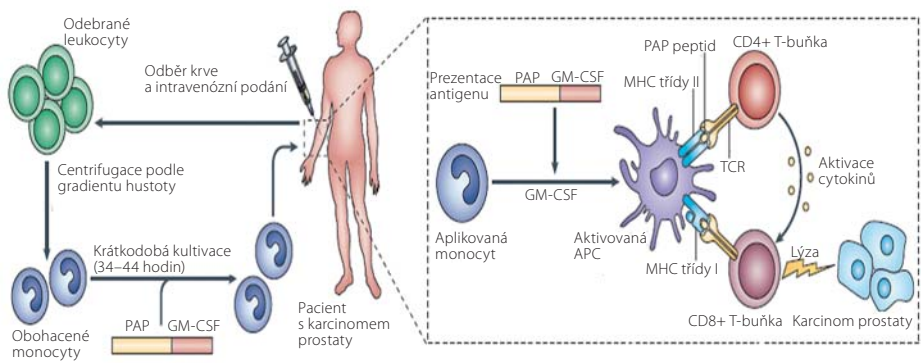
Imunoterapie

V krátkém editoriale pro Canadian Journal of Urology označuje B. Djavan rok 2010 za přelomový, co se týče nových preparátů v léčbě KP (20). Mimo nových hormonálních léků a cytotoxických režimů zmiňuje i nástup aktivní buněčné imunoterapie, která je cílena na antigen prezentující buňky (APC). Tyto buňky poté stimulují imunitní odpověď vůči nádorovým antigenům.

Sipuleucel-T

Sipuleucel-T (Provenge®, Dendreon) byl v dubnu 2010 schválen FDA pro použití u asymptomatických nebo minimálně symptomatických pacientů s metastatickým CRPC. Jedná se o autologní vakcínu proti buňkám KP, která využívá vlastních APC pacienta (dendritické buňky a makrofágy). Tyto buňky jsou in vitro kultivovány spolu s rekombinantním fúzním proteinem, obsahujícím kyselou prostatickou fosfatázu (PAP) a růstový hormon pro granulocytární řadu leukocytů a makrofágy (GM-CSF). Exprese PAP je přítomna na povrchu cca 95% buněk KP, kultivací ex vivo tak APC získávají zásadní informaci pro aktivaci T-lymfocytů po infúzi zpět do těla pacienta. Imunitní systém pak rozpozná a cíleně atakuje buňky KP – obrázek 5 (21). Ve dvou neobvykle malých studiích fáze III byla zkoumána efektivita sipuleucelu-T a vzhledem k podobnosti obou protokolů byly jejich výsledky prezentovány souhrnně. V letech 2000–2003 bylo celkem 127 pacientů zařazeno do protokolu D9901 a 98 pacientů do protokolu D9902A. Vstupními kritérii byl metastatický CRPC s biochemickou nebo radiografickou progresí. Pouze osm procent pacientů bylo předléčeno chemoterapií. Po randomizaci podstoupili pacienti leukaferézu vždy na začátku nultého, druhého a čtvrtého týdne, následovanou vždy o dva dny později infúzí sipuleucelu-T nebo placeba. Primární cíl, tedy doba do progresce,

Obrázek 5. Postup přípravy vakcíny sipuleucel-T a mechanismus účinku. Převzato z Abdulla, et al. (36)



Leukaferéza (8-14 litrů objemu krve) s izolací mononukleárních buněk pomocí centrifugace dle gradientu hustoty. Izolované buňky jsou promyty a inkubovány s fúzním proteinem PA2024 po dobu 36-44 hodin. Po inkubaci jsou buňky opět promyty a připraveny k infuzi v Ringerově roztoku. Proces je proveden celkem třikrát a infuze aplikovány vždy po 14 dnech (den 0, 14 a 28). PAP – alkalická fosfatáza; GM-CSF – růstový hormon pro granulocytární řadu leukocytů a makrofágy; MHC – hlavní histokompatibilní komplex; APC – antigen prezentující buňka; TCR – receptor T-buněk

nebyl v první studii dosažen, stejně jako snížení rizika úmrtí na KP o 21 % nevykázalo statistickou významnost. Souhrnné výsledky obou protokolů ale již benefit v přežití oproti placebu prokázaly (23,2 vs. 18,9 měsíců). Ve studijní skupině byly častěji zaznamenány třesavka, horečka, bolest hlavy, dušnost a zvracení (22). Zásadní studií, která uvedla sipuleucel-T na trh, pak byl v roce 2010 publikovaný protokol IMPACT (Immunotherapy for Prostate Adenocarcinoma Treatment) (23). V letech 2003–2007 bylo celkem 512 pacientů s metastatickým CRPC randomizováno k podání vakcíny nebo placeba. Na základě předběžných analýz původních studií byli zpočátku zařazeni pouze asymptotičtí pacienti s GS ≤ 7. Po zveřejnění výsledků celkového přežití v protokolu D9902A byl protokol zpřístupněn všem pacientům. Primárním cílem studie IMPACT bylo celkové přežití. Během střední doby sledování 34,1 měsíců zemřelo 61,6% pacientů ve větvi s vakcínou a 70,8% ve skupině s placebem. Pacienti s vakcínou měli o 22% nižší riziko úmrtí, bez ohledu na celkové nebo nádorově specifické přežití. Střední doba přežití byla

ve studijní skupině delší o 4,1 měsíce (25,8 vs. 21,7 měsíců – obrázek 6). Autoři neprokázali delší dobu do klinické progresce (3,7 vs. 3,6 měsíců). Zajímavostí jistě zůstává fakt, že odpověď PSA při podávání vakcíny nastala pouze u 2,6% pacientů. Hodnocení výsledků se dále komplikuje podávanou léčbou po ukončení účasti pacientů ve studii, více než polovina pacientů v placebo větvi obdržela tzv. záchranou vakcínu APC8015F, připravenou z leukaferézy na začátku studie. Polovina všech pacientů v obou větvích také následně podstoupila chemoterapii docetaxelem, dodatečná statistická analýza ale neprokázala vliv chemoterapie na celkové výsledky studie. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly opět ve skupině s vakcínou třesavka, febrilní stav, bolest hlavy a svalů a hypertenze. Méně než jedno procento pacientů nedokončilo všechny tři cykly kvůli nežádoucím účinkům. Autoři studie prezentují léčbu sipuleucelem-T jako bezpečnou, rychlou (v rámci jednoho měsíce) a efektivní ve smyslu zlepšení celkového přežití oproti placebu. V době publikování výsledků ale nemohli vědět, že přivedli na trh zdaleka nejdražší léčbu KP, jejíž cena se v současnosti v USA pohybuje kolem 93 000 USD za tři cykly. Vysoká částka za relativně nevýznamný benefit celkového přežití přispěla k ohnivým komentářům, které jsou v odborném tisku neustále publikovány. Nejčastěji je zpochybňován výběr pacientů, jak bylo zmíněno výše, téměř 40% pacientů vstoupilo do studie s příznivějšími parametry, které obecně zaručují delší přežití. Dalším kontroverzním tématem je fakt, že došlo k prodloužení přežití pacientů, ačkoliv prakticky u žádného z nich nenastala objektivní odpověď, ať už biochemická nebo radiografická. Také analýza dat poskytnutá FDA po schválení léku pro americký trh poukázala na

skutečnost, že z léčby vakcínou vůbec neprofitují pacienti mladší než 65 let (celkové přežití 29,0 vs. 28,2 měsíce) (24). Pravděpodobně jen čas a stav americké ekonomiky tak ukáže, jestli je možné financovat tak nákladnou léčbu u tohoto nejčastějšího nádorového onemocnění u mužů.

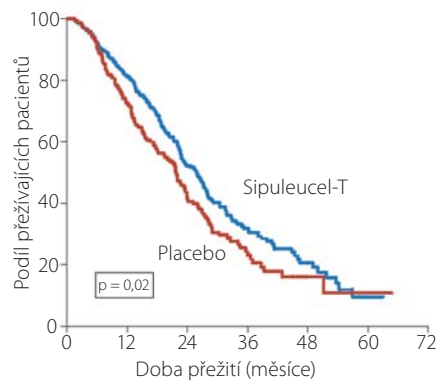
GVAX

Prostate GVAX je směsí dvou alogenních buněčných linií KP (LNCaP a PC3), geneticky modifikovaných pomocí adenovirového vektoru k produkci GM-CSF a následně ozářených, aby bylo zabráněno dalšímu buněčnému dělení. Léčba probíhá ambulantně a vakcína je aplikována intradermálně. Dvě otevřené studie (bez kontroly placebem) fáze III byly zahájeny v letech 2004 a 2005 a obě byly předčasně ukončeny pro vyšší riziko úmrtí ve větvi se studijní látkou. Do protokolu VITAL-1 (25) vstoupilo 626 pacientů s asymptomatickým metastatickým CRPC. Vakcína byla testována proti chemoterapii docetaxelem s prednisonem. Po střední době 66 týdnů byla provedena průběžná analýza, která neprokázala efekt vakcíny na celkové přežití oproti docetaxelu (20,7 vs. 21,7 měsíců). V porovnání se studií IMPACT byli do tohoto protokolu ve vyšší míře zařazeni pacienti s nepříznivou histologií (více než 45% pacientů mělo GS 9–10). V souběžném protokolu VITAL-2 (26) byla testována vakcína spolu s docetaxelem proti chemoterapii samotné s prednisonem. Tato studie dokonce musela být předčasně ukončena na základě neúměrně narůstajícího počtu úmrtí ve větvi s vakcínou (67 vs. 47 úmrtí) a následné statistické zhodnocení celkového přežití neprokázalo benefit zkoumané látky oproti chemoterapii (12,2 vs. 14,1 měsíců). Od roku 2007 tak nejsou o vakcíně GVAX prakticky žádné další zprávy.

Ipilimumab

Monoklonální protilátka ipilimumab (Yervoy®, Bristol-Myers Squibb) je v současné době schválená FDA pro léčbu pokročilého melanomu. Látka se váže na specifický antigen na povrchu T-lymfocytů CTLA-4, který svou aktivací inhibuje jejich aktivitu. Bloádou tohoto antigenu ipilimumabem je udržována stabilní imunitní odpověď T-lymfocytů proti nádorovým buňkám. Ve studii fáze II bylo 45 pacientů s metastatickým CRPC rozděleno do tří skupin: prvních 16 pacientů obdrželo pouze studijní látku, v další skupině bylo 15 pacientů bez předchozí chemoterapie léčeno protilátkou a současně paliativní radioterapií na oblast kostních metastáz, stejně jako posledních 14 pacientů, kteří ale již progredovali po docetaxelu. Primárním cílem bylo zhodnocení bezpečnosti

Obrázek 6. Celkové přežití u pacientů ve studii IMPACT (23)



Tabulka 3. Nové látky zkoumané u kastročně rezistentního karcinomu prostaty. Volně upraveno dle Agarwal, et al. (37)

	Mechanismus účinku	Preparát		Sponzor / výrobce (publikace)	Fáze vývoje
Inhibice systézy androgenů	Inhibice CYP17A1	CB7630	abirateron acetát (Zytiga®)	Janssen-Cilag	Na trhu
		TAK-700	orteronel	Takeda	Fáze III
	Inhibice syntézy pregno- nolonu	HE3235	-	(Koreckij 2009)	Preklinická
	Inhibice steroidní sulfatázy	STX64	irosustat	(Potter 2011)	Fáze I
Blokáda androgenního receptoru	Blokáda přesunu AR do jádra	MDV3100	-	Medivation	Fáze III
		ARN-509	-	Aragon Pharmaceuticals	Fáze I/II
	Blokáda AR a CYP17	TOK-001	galeterone	Tokai Pharmaceuticals	Fáze I
	Blokáda aminoterminální do- měny AR	EPI-001	-	(Andersen 2010)	Preklinická
Epigenetické účinky	Blokáda deacetylázy histonu	PXD101	belinostat	(Beloueche-Babari 2011)	Preklinická
		LAQ824	dacinostat	(Chen 2005)	Preklinická
	Hypometylace DNA	-	azacitidine (Vidaza®)	Celgene Corporation	Fáze II
Inhibice vazby AR-chaperon protein	Blokáda HSP-90	IPI-504	retaspimycin	Infinity Pharmaceuticals	Fáze II
Imunoterapie	antigen prezentující buňky	APC8015	sipuleucel-T (Provenge®)	Dendreon	Na trhu
	antigen prezentující buňky	BPX-101	DeCIDE™	Bellicum Pharmaceuticals	Fáze I/II
	heterologní vakcína (poxvi- rový vektor)	-	Prostvac-VF®	Bavarian Nordic	Fáze III
	protilátka proti PSMA + radi- oterapie	J591	-	(Tagawa 2010)	Fáze I/II
Inhibice angiogeneze	blokáda VEGF	-	bevacizumab (Avastin®)	Genentech/Roche	Fáze III
		SU11248	sunitinib (Sutent®)	Pfizer	Fáze III
		-	aflibercept (Zaltrap™)	Regeneron Pharmaceuticals	Fáze III
	blokáda FGF	TKI258	dovitinib	(Udayakumar 2003)	Preklinická
	up-regulace trombospo- dinu-1	ABR-215050	tasquinimod	Active Biotech	Fáze III
Inhibice invaze nádorových buněk	BCR/ABL a Src multi-TKI	BMS-354825	dasatinib (Sprycel®)	Bristol-Myers Squibb	Fáze III
		AZD0530	saracatinib	Biovision	Fáze II
	inhibice c-Met a HGFR	XL-184	cabozantinib	Exelixis	Fáze II
	inhibice HGF	AMG-102	rilotumumab	Amgen	Fáze I/II
	inhibice IGF-1R	CP-751871	figitumumab	Pfizer	Fáze I
		IMC-A12	cixutumumab	ImClone	Fáze II
Blokáda přežití nádorových buněk	inhibice cesty PI3K/AKT/ mTOR	BEZ-235	-	(Dubrovská 2010)	Fáze I
	inhibice bcl-2	OGX-011	custirsén	Teva	Fáze III
Blokáda replikace DNA a mitózy	antagonisté tubulinu	XRP-6258	cabazitaxel (Jevtana®)	Sanofi-Aventis	Na trhu
		BMS-247550	ixabepilone (Ixempra®)	Bristol-Myers Squibb	Fáze II
		E7389	eribulin (Halaven™)	Eisai Co.	Fáze II
	alkylační látka	-	karboplatina (Paraplatin®)	Bristol-Myers Squibb	Na trhu
Ovlivnění kostních metastáz	RANKL inhibitor	AMG 162	denosumab (Prolia®, Xgeva®)	Amgen	Na trhu
	inhibice ET-A1	ZD4054	zibotentan	AstraZeneca	Fáze III

CYP17A1 – cytochrom P450c17; AR – androgenní receptor; HSP – heat shock protein; PSMA – prostatický specifický membránový antigen; VEGF – vaskulární endote-
liální růstový faktor; FGF – růstový faktor pro fibroblasty; HGF – hepatocytární růstový faktor; HGFR – receptor pro HGF; IGF-1 – inzulinu podobný růstový faktor typ 1;
RANKL – receptor aktivátoru ligandu nukleárního faktoru kappa-B; ET-A - endotelin typ A1

a účinnosti látky. Více než třetina pacientů vykazala nežádoucí imunitní reakci, nejčastěji kolitidu, hep-
atitidu a exantém nebo svědění. Všechny vedlejší
účinky byly úspěšně řešeny imunosupresivy. PSA
odpověď nastala u 22% pacientů (27). V součas-
nosti probíhá náběr do dvou randomizovaných

studií fáze III, první zkoumá efekt ipilimumabu vs.
placeba a následně paliativní radioterapie u pa-
cientů po léčbě docetaxelem, druhá se zabývá
výsledky ipilimumabu vs. placeba u asymptomatic-
kých nebo minimálně symptomatických pacientů
bez předchozí chemoterapie. Posledně zmiňovaný

protokol zařazuje pacienty i ve čtyřech centrech
v České republice (28).

Olaratumab

Rekombinantní lidská protilátka typu imu-
noglobulinu G olaratumab (IMC-3G3, ImClone)

představuje molekulu tzv. cílené léčby u CRPC. Olaratumab specificky blokuje receptor pro destičkový růstový faktor (PDGFR α), který se podílí na aktivaci proteinkinázové cesty PI3/Akt. Zjednodušeně řečeno, tato protilátka svou činností inhibuje činnost osteoklastů, stromálních buněk a produkci vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), čímž přispívá k omezení tvorby cév v metastázách solidních tumorů (29). Řada dalších malých molekul (imatinib, sora-fenib, sunitinib, pazopanib) inhibuje stejnou osu, jedná se ale o multikinázové inhibitory, jejichž účinnost u metastatického CRPC dosud nebyla prokázána. První klinické práce s olaratumabem proběhly na relativně malém počtu pacientů s různými solidními tumory, jednalo se především o pacienty po vyčerpání standardní léčby, kteří obdrželi protilátku v různých dávkových schématech a byla hodnocena především její bezpečnost. Z nežádoucích účinků převažují únava, neutropenie, nauzea, zácpa nebo průjem a febrilní stav. Tři protokoly fáze II nyní probíhají v mezinárodním schématu: CP15–0802 pro pacientky s karcinomem ovaria rezistentní na chemoterapii platinou, CP15–0804 pro pacienty s malobuněčným karcinomem plic a CP15–0805 pro pacienty s metastatickým CRPC. Posledně zmiňovaný protokol ukončil náběh v prosinci 2011 a dále sleduje dobu do radiografické nebo klinické progresy při podávání studijní látky v hodinové infuzi první a 15. den třítydenního cyklu spolu s mitoxantronem versus podání pouze mitoxantronu. Při předpokládané době do progresy v rozmezí 3,4–5,2 měsíců by předběžné závěry studie měly být k dispozici již na konci tohoto roku (30).

V současnosti jsou zkoumány desítky nových preparátů a prakticky stovky jejich různých kombinací. Jen malá část z nich je ale nyní uváděna na trh a u dalších se tak stane až za mnoho let, neboť většina látek je momentálně testována ve studiích fáze II. Cílem těchto prací je kromě hodnocení bezpečnostního profilu i zjištění efektivity preparátu, nejčastěji doby do progresy a celkové přežití. Z tohoto pohledu je CRPC „ideálním“ onemocněním, neboť předběžné výsledky jsou k dispozici již v prvním roce od zahájení studie a sebemenší přínos v přežití pacientů nebo ve zlepšení kvality života ve srovnání s dostupnou terapií je považován za významný úspěch. Některé z látek také získaly označení „orphan drug“ (lék-sírotek), tedy preparátu, který je určený k léčbě velmi závažných vzácných onemocnění, evaluace u regulačních autorit probíhá většinou ve zkráceném řízení a uvedení na trh je tedy mnohem rychlejší. Tento titul se nejčastěji uděluje ve Spojených stá-

tech a jedním z nejznámějších takových léků je nechalně proslulý thalidomid. Tato látka, která v padesátých letech minulého století způsobila vrozené deformity převážně končetin u více než deseti tisíc dětí, je nyní opět testována v léčbě řady nádorových onemocnění. V randomizované studii fáze II byl zkoušen docetaxel samotný proti docetaxelu s thalidomidem, odpověď PSA (53 vs. 37 %) a střední doba celkového přežití (29 vs. 15 měsíců) byly lepší ve větvi s thalidomidem (31). Vzhledem k původnímu využití thalidomidu bylo možné očekávat vyšší incidenci psychomotorického útlumu ve větvi s touto látkou. Snížená úroveň vědomí byla opravdu o něco častější u pacientů s thalidomidem (10 vs. 4 %). Alarmujícím nežádoucím účinkem byly ale tromboembolické komplikace u dvanácti z prvních 43 pacientů ve skupině s thalidomidem (28 %). Přibližně od druhé poloviny nábory pacientů byla všem ve skupině s thalidomidem aplikována anti-koagulační léčba heparinem a k dalším komplikacím již nedošlo. Látkou odvozenou od thalidomidu s lepším bezpečnostním profilem je lenalidomid (Revlimid $^{\circ}$, Celgene), komerčně užívaný pro léčbu mnohočetného myelomu. V současné době probíhá studie fáze III srovnávací docetaxel s lenalidomidem oproti docetaxelu samotnému u pacientů s CRPC. Celkem by mělo být zařazeno 1 015 mužů, první výsledky by měly být známy na konci roku 2013 a studie bude ukončena v roce 2017. Statut „orphan drug“ ale získávají i látky zcela nové, například tyrozin-kinázový inhibitor cabozantinib (XL184), který je v tomto výjimečném režimu užíván v léčbě karcinomu štítné žlázy a následně u řady dalších solidních tumorů, včetně CRPC. Přehled dalších zkoumaných látek včetně mechanismu účinku, výrobců nebo autorů relevantních publikací a označení fáze výzkumu preparátů je uveden v tabulce 3.

Ekonomické aspekty léčby karcinomu prostaty

Tradičně nej kvalitnější data o nákladech na léčbu jakéhokoliv onemocnění přicházejí ze Spojených států. V roce 2006 byly celkové náklady na léčbu KP odhadovány na deset miliard dolarů. Statistický model v nejnovější publika-

ci počítá s pacienty v jednotlivých stádiích KP (stádium I – 51,1 %, stádium II – 18,0 %, stádium III – 15,7 %, stádium IV – 14,9 %). Obdobně bylo hodnoceno i předpokládané přežití pacientů (stádium I–III – 178,2 měsíců, stádium IV – 43,7 měsíců). Průměrně byly náklady na celoživotní zdravotní péči u jednoho pacienta stanoveny na 110.520 dolarů, z toho přibližně 31 % činily náklady na léčbu KP. Podle jednotlivých stádií byla nejdražší léčba u pacientů ve stádiu I, protože ti se dožívali nejvyššího věku a náklady byly spojeny i s komplikacemi po radikální terapii a případnou progresí do dalších stádií. Vzhledem ke krátkému přežití pacientů ve stádiu IV byla celoživotní částka na jejich léčbu opticky jedna z nejnižších, nicméně po přepočítání na měsíční náklady se objem vynaložených prostředků oproti nižším stádiím více než ztrojnásobí (tabulka 4). Autoři zmiňují fakt, že částka za léčbu KP u pacientů starších 65 let ve Spojených státech v roce 2008 dosáhla 3,9 miliardy dolarů. Vzhledem k období let 1991–2002, které byly použity pro statistickou analýzu, a také vzhledem k faktu, že nebyly zahrnuty náklady léků na předpis, ale pouze náklady na lékařskou péči, lze očekávat, že celková částka na léčbu KP je v současnosti mnohem vyšší (32). Další autoři z Kanady problém financování lékařské péče o pacienty s KP ještě podrobněji rozkládali. Onemocnění KP bylo rozděleno na pět fází, tj. půl roku před diagnózou, první rok po diagnóze, další roky léčby, posledních 12 měsíců onemocnění a terminální fáze šesti měsíců před úmrtím. Zkoumána byla kohorta více než 43 tisíc pacientů z let 1995–2002. Kompletní náklady na lékařskou péči dosáhly v roce 2004 částky 2.334 (fáze I), 12.005 (fáze II), 20.543 (fáze IV) a 28.834 (fáze V) kanadských dolarů (CAD). Fáze III byla hodnocena v přepočtu na sto dnů léčby (1.495 CAD), protože u této fáze nebylo stanoveno pevné časové období. Zajímavým faktem zůstává podíl přímých výdajů na léčbu KP z celkových výdajů. U fáze I to bylo 18 procent, u fáze II (bezprostředně po diagnóze) významných 72 procent, zatímco u poslední fáze (terminální stav) činily přímé náklady na KP pouhých 20 procent z celkové lékařské péče. Data zajisté nereflektují současný

Tabulka 4. Náklady na léčbu karcinomu prostaty v USA v amerických dolarech (32)

Stádium	I	II	III	IV	Celkem
Počet pacientů	71,861	25,590	22,103	21,011	140,565
Celoživotní náklady	120,085	113,616	110,943	73,587	110,520
Celoživotní náklady u KP	39,182	31,915	26,078	30,038	34,432
Průměrná doba přežití (roky)	14,3	15,0	16,4	3,7	13,2
Celkové náklady za rok	8,398	7,574	6,765	19,888	8,373
Celkové náklady u KP za rok	2,740	2,128	1,590	8,118	2,608

stav medicíny, kdy nastupují velmi drahé preparáty určené právě pro pacienty v posledních dvou fázích onemocnění. Hlavními faktory, zvyšujícími ekonomické náklady na léčbu, byly vyšší věk, pokročilé stadium v době diagnózy a přítomnost komorbidit (33). I recentní publikace z loňského roku hodnotí náklady na léčbu nejvýše do roku 2006. Do výzkumu a vývoje nových léčiv jsou v současnosti investovány obrovské prostředky, které mnohonásobně převyšují náklady na rozvoj jakékoliv chirurgické techniky nebo konvenční léčby. Na straně jedné s nástupem generických léků prudce poklesla cena například hormonální léčby, na straně druhé nové preparáty bez obtíží dosáhnou nákladů přes sto tisíc korun měsíčně. Regulace nákladů je tak možná několika cestami: koncept aktivního sledování KP opakovaně prokázal významnou redukci výdajů na léčbu KP, důsledné dodržování doporučených postupů může omezit preskripci antiandrogenů nebo LHRH analog a nové léky budou pravděpodobně alespoň zpočátku vždy vázány na komplexní onkologická centra. Cena měsíční dávky abirateronu dosahuje v současnosti přibližně pěti tisíc amerických dolarů, účet za třítydenní cyklus chemoterapie cabazitaxelem se pohybuje na hranici sedmi tisíc dolarů a nejdražším preparátem zatím zůstává aplikace vakcíny sipuleucel-T (cca 93.000 dolarů za kompletní cyklus tří dávek). Při prokázání benefitu přežití pacientů o 3,9 měsíce u abirateronu (oproti placebo), 2,4 měsíce u cabazitaxelu (oproti mitoxantronu) a 4,1 měsíce u vakcíny (oproti placebo) vyvstává eticky sporná otázka, zda přínos léčby odpovídá vynaloženým nákladům. Cílem všech výrobců pak jistě bude dokázat, že jejich preparát je účinnější než aktuálně používaný lék (abirateron vs. hormonální léčba nebo cabazitaxel vs. docetaxel) a prosadit tak jeho užívání již v prvních liniích u jednotlivých stádií KP.

Kvalita života pacientů s CRPC

Samotná léčba CRPC by ale postrádala smysl, pokud bychom nevníмали další okolnosti tohoto závažného onemocnění. Přístup k pacientům s CRPC musí být přísně individuální, s reflexí nejen zdravotních, ale i sociálních nebo ekonomických aspektů. Cílem léčby totiž není jen prodloužit pacientům život, jak je zmíněno v předchozích kapitolách, ale také zajištění dostatečné kvality a důstojnosti života. Velmi důležitá je i spolupráce s rodinnými příslušníky a zhodnocení jejich přání, potřeb a možností. Závažným faktem je přítomnost kostních metastáz u většiny pacientů s CRPC a důsledky z nich plynoucí. Nejčastějším problémem je léčba bolesti. Téměř polovina pacientů má v době dia-

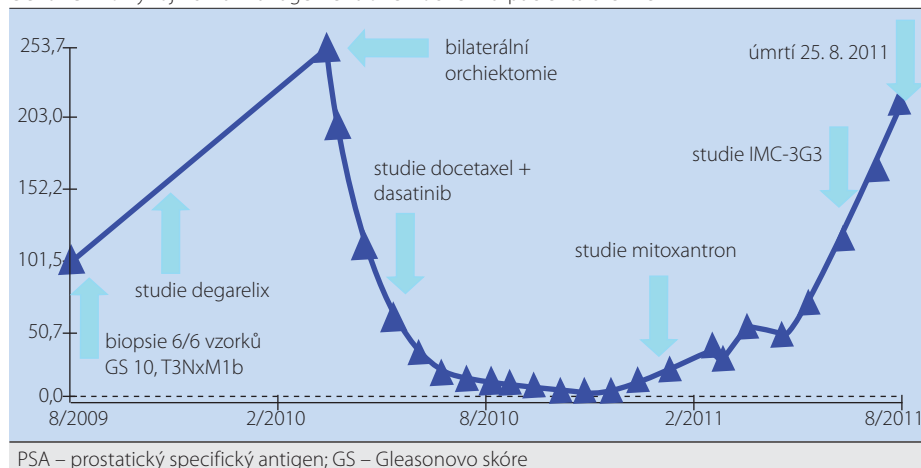
gnózy skeletální bolesti a až u 90 % se bolest v průběhu léčby mohou objevit (2). Bolest je také nejčastější příčinou zhoršení kvality života při progresi onemocnění, horší sebeobsluhu pacienta nebo jeho pohyblivost. Vedlejší účinky samotné léčby bolesti také nejsou zanedbatelné. Léčba CRPC je zatížena velkým procentem komplikací a nežádoucích účinků, které se jistě podílí na snížené kvalitě života. V relativně malé studii byly hodnoceny nežádoucí účinky léčby pacientů v terminální fázi CRPC (34). Celkem 32 % mužů podstoupilo v posledních třech měsících života cytotoxickou léčbu pro CRPC a u čtvrtiny z nich byla dokumentována nejméně jedna komplikace. Nejčastějšími vedlejšími účinky byly neutropenie (18,3 %), nevolnost nebo zvracení (18,3 %) a febrilní neutropenie (13,6 %). Američtí autoři upozorňují na nutnost zvážení přínosu léčby vzhledem k minimálnímu vlivu na prodloužení přežití a významnému dopadu na kvalitu života spojenou se zdravím (health-related quality of life – HRQL). Léčba CRPC je nesmírně náročná především pro pacienta, ale i pro jeho okolí, rodinné příslušníky a samozřejmě i pro lékaře a celý zdravotní systém. Pokud se pacient účastní klinických studií, zátěž se dále zvyšuje, hlavně pro nutnost častějších a delších návštěv, vznikem nových komplikací vyplývajících ze zkoumané látky a také pro potřebnou spolupráci při hodnocení kvality života. Na kazuistice jednoho pacienta bychom mohli demonstrovat, jak obtížný a bezvýchodný může být management diagnózy KP – obrázek 7. V roce 2009 byl ve věku 67 let u pacienta diagnostikován KP, se vstupní klasifikací T3NxM1b, GS 10, vstupním PSA 98,4 ng/ml, všechny vzorky z biopsie byly pozitivní. Pacient vstoupil do studie s degarelixem (LHRH antagonist, Firmagon®, Ferring Pharmaceuticals), pro progresi byla provedena bilaterální orchiektomie, poté se účastnil studie s docetaxelem a dasatinibem (Sprycel®, Bristol-

Myers Squibb) vs. docetaxel a placebo, při další progresi souhlasil s podáním mitoxantronu v jedné větvi studie fáze II, při progresi měl možnost obdržet i testovanou medikaci olaratumab (IMC-3G3, ImClone). Pacient zemřel náhle při rychlé progresi onemocnění po necelých dvou letech od diagnózy a celkem absolvoval 58 studijních návštěv a 24 měření PSA. Z obecného a odborného hlediska můžeme říci, že jsou k dispozici práce, které hodnotí přínos účasti v klinických studiích jako signifikantní ve smyslu prodloužení celkového přežití (35). Avšak závěry těchto analýz mohou být zatíženy velkou chybou výběru, neboť pro klinické studie s metastatickým tumorem je většinou vybrán pacient v relativně dobré kondici (performance status – PS), zatímco standardní léčba je pak vyhrazena pro pacienty s horší prognózou. Na druhou stranu, v posledních letech se studijní medikace rozšiřuje i na pacienty po selhání chemoterapie několika linií, jejichž přežití se počítá spíše na měsíce. Osobně se domnívám, že nejobtížnějším aspektem léčby CRPC je rozhodnutí o tom, kdy pacienta přestat léčit. V naší praxi se setkáváme i s pacienty, kteří již z doporučených postupů nemohou profitovat a často je léčíme i z psychologických důvodů, kdy se pacient k podávané látce a zájmu lékaře může dívat ještě s nadějí na lepší výsledek. Možná ale tak činíme i proto, že si nejsme ochotni připustit selhání a nejsme schopni pacientům pravdivě povědět, že už jim nemůžeme pomoci.

Závěr

Metastatický CRPC je bezesporu jedním z předních témat současné onkologie. Vzhledem k neustále rostoucí incidenci KP se zároveň zvyšují i náklady na diagnostiku, sledování, primární léčbu i další výdaje na management tohoto závažného onemocnění. Přibližně u třetiny pacientů po radikální léčbě nastane

Obrázek 7. Vývoj PSA a management onemocnění u pacienta s CRPC



relaps a až dvacet procent pacientů dospěje v průběhu hormonální léčby do stádia CRPC. Nové léčebné postupy přináší jen mírný benefit vzhledem k prodloužení přežití, hlavním cílem zůstává zajištění dostatečné a důstojné kvality života. V budoucnosti bude léčba CRPC dále ještě více individualizována, s využitím moderních metod genové analýzy a profilování, nových prognostických markerů a parametrů, jako jsou například CTC nebo detekce mutací AR. Poté bude možné nákladné formy léčby vymezit pro okruh pacientů, kteří z nich budou mít jasný benefit, a pro další pacienty zajistit maximálně kvalitní paliativní péči, nejlépe v domácím prostředí v okruhu svých nejbližších.

*Práce byla podpořena grantovým projektem
IGM MZ ČR č. NT-12205–5.*

Literatura

- 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(4): 572–583.
- Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2011; 65(11): 1180–1192.
- Altekruze SF, Kosary CL, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975–2007. Bethesda, MD: National Cancer Institute.
- Smith MR, Kabbavar F, Saad F, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2918–2925.
- 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.
- Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, et al. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2003; 21(7): 1232–1237.
- Rajpar S, Massard C, Laplanche A, et al. Urinary N-telopeptide (uNTx) is an independent prognostic factor for overall survival in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol*. 2010; 21(9): 1864–1869.
- Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, Ou Yang YC, et al. Prostate-specific antigen and pain surrogacy analysis in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25(25): 3965–3970.
- Eymard JC, Oudard S, Gravis G. Docetaxel reintroduction in patients with metastatic castration-resistant docetaxel-sensitive prostate cancer: a retrospective multicentre study. *BJU Int*. 2010; 106(7): 974–978.
- 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.
- Shigeta K, Miura Y, Naito Y, et al. Cabazitaxel for castration-resistant prostate cancer. *Lancet*. 2011; 377(9760): 121.
- Potter GA, Barrie SE, Jarman M, et al. Novel steroidal inhibitors of human cytochrome P45017 alpha (17 alpha-hydroxylase-C17,20-lyase): potential agents for the treatment of prostatic cancer. *J Med Chem*. 1995; 38(13): 2463–2471.
- O'Donnell A, Judson I, Dowsett M, et al. Hormonal impact of the 17alpha-hydroxylase/C (17,20)-lyase inhibitor abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer. *Br J Cancer*. 2004; 90(12): 2317–2325.
- Danila DC, Morris MJ, de Bono JS, et al. Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28(9): 1496–1501.
- 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.
- Dreicer R, Angus DB, MacVicar GR, et al. Safety, pharmacokinetics, and efficacy of TAK-700 in castration-resistant metastatic prostate cancer: a phase I/II open label study. *Genitourin Cancer Symp Proc* 2010; 89: abstract 103.
- Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science*. 2009; 324(5928): 787–790.
- Scher HI, Beer TM, Higano CS, et al. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1–2 study. *Lancet*. 2010; 375(9724): 1437–1446.
- Medivation and Astellas announce positive survival data from interim analysis of phase 3 AFFIRM trial of MDV3100 in men with advanced prostate cancer. San Francisco, CA: Medivation and Astellas; November 3, 2011. http://www.astellas.us/docs/us/AFFIRM_IA_Press_Release_11-2-11_final.pdf.
- Djavan B. Editorial – immunotherapy for prostate cancer. *Can J Urol*. 2011; 18(4): 5763.
- Drake CG. Prostate cancer as a model for tumour immunotherapy. *Nat Rev Imm* 2010; 10: 580–593.
- Higano CS, Schellhammer PF, Small EJ, et al. Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. *Cancer*. 2009; 115(16): 3670–3679.
- Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363(5): 411–422.
- Huber ML, Haynes L, Parker C, et al. Interdisciplinary Critique of Sipuleucel-T as Immunotherapy in Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2012 (v tisku).
- Higano CS, Saad F, Curti BD, et al. A phase III trial of GVAX immunotherapy for prostate cancer versus docetaxel plus prednisone in asymptomatic, castration-resistant prostate cancer (CRPC). Abstract presented at: American Society for Clinical Oncology Genitourinary Cancers Symposium; February 26–28, 2009; Orlando, FL, USA. Abstract LBA150.
- Small EJ. A phase III trial of GVAX immunotherapy for prostate cancer in combination with docetaxel versus docetaxel plus prednisone in symptomatic, castration-resistant prostate cancer (CRPC). Abstract presented at: American Society for Clinical Oncology Genitourinary Cancers Symposium; February 26–28, 2009; Orlando, FL, USA. Abstract 7.
- Slovin SF, Beer TM, Higano CS, et al. Initial phase II experience of ipilimumab alone and in combination with radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer abstract 5138. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15 s.
- Phase 3 Study of Immunotherapy to Treat Advanced Prostate Cancer [ClinicalTrials.gov identifier NCT01057810]. US National Institutes of Health. <http://clinicaltrials.gov>. Stav ke dni 23. 1. 2012.
- Shah GD, Loizos N, Youssoufian H, et al. Rationale for the development of IMC-3G3, a fully human immunoglobulin G subclass 1 monoclonal antibody targeting the platelet-derived growth factor receptor alpha. *Cancer*. 2010; 116(Suppl 4): 1018–2106.
- Clinical Trial Protocol: IMCL CP15–00805 Version 2.0. ImClone LLC. 28 September 2010.
- Dahut WL, Gulley JL, Arlen PM, et al. Randomized phase II trial of docetaxel plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2004; 22(13): 2532–2539.
- Stokes ME, Ishak J, Proskorovsky I, et al. Lifetime Economic Burden of Prostate Cancer. *BMC Health Serv Res*. 2011; 11(1): 349.
- Krahn MD, Zagorski B, Laporte A, et al. Healthcare costs associated with prostate cancer: estimates from a population-based study. *BJU Int*. 2010; 105(3): 338–346.
- Zaghloul HA, Murillo JR Jr. Treatment Given Near the End of Life in Castration-Resistant Prostate Cancer. *Am J Hosp Palliat Care*. 2012 (v tisku).
- Elting LS, Cooksley C, Bekele BN, et al. Generalizability of cancer clinical trial results: prognostic differences between participants and nonparticipants. *Cancer*. 2006; 106(11): 2452–2458.
- Abdulla A, Kapoor A. Emerging novel therapies in the treatment of castrate-resistant prostate cancer. *Can Urol Assoc J*. 2011; 5(2): 120–133.
- Agarwal N, Sonpavde G, Sternberg CN. Novel Molecular Targets for the Therapy of Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2011 Dec 22 (v tisku).

Článek přijat redakcí: 8. 2. 2012

Článek přijat k publikaci: 4. 3. 2012

MUDr. Otakar Čapoun

Urologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze
Ke Karlovu 6, 128 00 Praha
otakar.capoun@vfn.cz

