

Novinky v léčbě karcinomu prostaty před chemoterapií

MUDr. Otakar Čapoun, FEBU

Urologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze

Karcinom prostaty ve fázi kastrací rezistence představuje závažný medicínský i socio-ekonomický problém nového tisíciletí. Prognóza pacientů s tímto onemocněním je velmi nepříznivá, spojená s řadou bolestivých komplikací a léčba je zatížena velkou mírou nežádoucích účinků. Účinná hormonální blokáda i v tomto stadiu prokázala zachování částečné senzitivity nádorových buněk na působení testosteronu. Nové hormonální preparáty (abirateron, enzalutamid) již byly schváleny pro použití v druhé linii po selhání docetaxelu a další výzkum směřuje do časnějších stadií léčby. Inhibitory angiogeneze (tasquinimod) mohou působit synergicky s významným efektem i u pacientů s viscerálními metastázami. Monoklonální protilátky budou ovlivňovat imunitní reakci hostitele proti nádorovým buňkám. Výsledky studií s hormonálními preparáty nebo malými molekulami však v současné době nejsou k dispozici, předpokládá se ale potvrzení jejich účinnosti i v populaci chemonaivních pacientů.

Klíčová slova: kastrací rezistentní karcinom prostaty, abirateron, enzalutamid, tasquinimod.

Novel therapeutic options in prostate cancer before chemotherapy

Prostate cancer in the stage of castration resistance became a serious medical and socio-economic problem of the new millennium. The prognosis of patients with this stage is very unfavorable, is associated with a number of painful complications and its treatment is burdened with numerous side effects. Effective hormone blockade in this stage showed persistence of partial sensitivity of tumor cells to the effect of testosterone. New hormonal agents (abiraterone, enzalutamide) has been approved for use in the second-line treatment after failure of docetaxel and further research is directed to the earlier stages of the disease. Inhibitors of angiogenesis (tasquinimod) may act synergistically with significant effect even in cases with visceral metastases. Monoclonal antibodies may interfere with the host immune response against tumor cells. Results of trials with new hormonal drugs or small molecules are not currently available, but their effectiveness is expected to be confirmed also in the population of chemotherapy-naive patients.

Key words: castration resistant prostate cancer, abiraterone, enzalutamide, tasquinimod.

Urol. praxi, 2013; 14(5): 204–211

Úvod

Metastatický karcinom prostaty (KP) je závažná diagnóza, která v současné době zaujímá druhé místo podle příčin úmrtí na maligní onemocnění u mužů. V roce 2010 bylo podle dat Národního onkologického registru s KP diagnostikováno celkem 6 771 mužů, odhad pro rok 2013 předpokládá přes 8 300 nových případů KP. Více než tisíc mužů (12,2%) bude zjištěno s primárně metastatickým KP, celkem tak bude v roce 2013 přežívat více než 5 200 mužů s generalizovaným onemocněním (1). Zatímco výsledky léčby lokalizovaného KP jsou excelentní a déle než pět přežívá téměř 100 % pacientů, u metastatického je to pouze 29%. Kastrací rezistentní KP (castration resistant prostate cancer – CRPC) představuje poslední fázi onemocnění se střední dobou přežití 9–36 měsíců. Nejhorší prognózu mají pacienti ve špatném klinickém stavu, s rozsáhlým symptomatickým postižením skeletu nebo viscerálními metastázami, nízkou hladinou hemoglobinu a albuminu, vysokou vstupní hodnotou prostatického specifického antigenu (PSA), alkalické fosfatázy (ALP) a laktátdehydrogenázy (LDH), vysokým Gleasonovým skóre

(GS) tumoru (8–10) a rychlým časem zdvojení PSA. Nejlepší prognózu mají naopak muži s izolovanou progresí PSA při hormonální blokádě v případě PSA relapsu po radikální léčbě (2, 3). Význam věku pacienta v době diagnózy KP na nádorově specifické přežití zatím nebyl jednoznačně definován. Obecně platí, že čím mladší je pacient, tím vyšší je riziko progresy, vzniku metastáz a úmrtí na malignitu, zatímco délku života starších pacientů ovlivňují buď komorbidity nebo komplikace systémové léčby. Kvalitní studie kanadských autorů hodnotila celkem 333 pacientů s CRPC rozdělených do skupin podle věku v době primární diagnózy. Střední doba od primární diagnózy do CRPC stadia byla v rozmezí 1,3–2,1 let a od diagnózy do úmrtí 4,3–7,8 let. Nejkratší intervaly byly zjištěny u pacientů starších 75 let, následované paradoxně pacienty mladšími 55 let. U nejstarších pacientů byla také zaznamenána nejkratší doba citlivosti na hormonální léčbu. Nejvýznamnějšími faktory pro celkové přežití bylo klinické stadium T4 a GS 8–10 (4). Jistý je fakt, že u pacientů mladších 65 let je vyšší riziko progresy a úmrtí na malignitu, pokud byli diagnostikováni s lokálně pokro-

čilým nebo metastatickým tumorem. Jistý je ale také fakt, že ve světle nových léků dochází ke změně prognózy a starší statistické modely tak neodpovídají současným intervalům přežití. Autoři z The Royal Marsden Hospital publikovali výsledky přežití u pacientů s CRPC léčených v letech 2003–2011 celkem ve 33 různých klinických studiích. Celkové přežití v celé kohortě bylo 40,7 měsíců od vstupu do stadia CRPC, od vstupu do studií pro chemonaivní pacienty 30,6 měsíců a při progresi po cytotoxické léčbě 17,5 měsíců. Všechny intervaly nejméně o 50 % přesahují odhady původních kohort z přelomu tisíciletí (5).

Definice CRPC a indikace k chemoterapii v roce 2013

Stadium CRPC je definováno progresí onemocnění při zachování kastrálních hodnot testosteronu (tabulka 1) (2). Samostatnou skupinu tvoří pacienti s progresí PSA po radikální léčbě a hormonální blokádě, u kterých není potvrzena přítomnost metastatického postižení (PSA-rising-only CRPC). Definice CRPC se v průběhu posledních desetiletí měnila ve smyslu zajištění

Tabulka 1. Definice kastročně rezistentního karcinomu prostaty (2)

Parametr	Definice
Testosteron	Kastroční hladina (< 50 ng/dl nebo < 1,7 nmol/l)
Progrese PSA	Nejméně 1 týden rozmezí, nejdéle 3 měsíce Dva vzestupy PSA $\geq$ 50 % nad nadír Konečná hladina PSA $\geq$ 2 ng/ml
Odejmутí antiandrogenů	Nejméně 4 týdny pro flutamid Nejméně 6 týdnů pro bicalutamid Možné nahradit sekundární hormonální bloádou
Progrese onemocnění	Progrese PSA nebo progrese kostních lézí (dvě a více nové léze na scintigrafii) nebo progrese měkkých tkání dle RECIST kritérií Lymfatické uzliny musí mít velikost $\geq$ 15 mm

PSA – prostatický specifický antigen, RECIST – Response Evaluation Criteria In Solid Tumours (verze 1.1.)

homogenity populace pacientů vstupujících do klinických studií, nejčastěji jsou využívány závěry skupiny expertů Prostate Cancer Clinical Trials Working Group (tzv. PCWG2 kritéria) (6). Pacienti s progresivním KP jsou rozděleni na skupiny s absencí/přítomností metastáz a s normální/kastroční hladinou testosteronu (obrázek 1). Skupina dále definuje kritéria progrese PSA a odpovědi na léčbu v jakékoliv klinické studii. Načasování chemoterapie u pacientů s CRPC je dlouhodobě diskutované téma, nesporný přínos byl prokázán u pacientů, kteří vstoupili do studie TAX 327 s docetaxelem, ačkoliv více než polovina byla bez bolestivých symptomů (7). V současné době je absolutní indikací pro chemoterapii symptomatický CRPC s rozsáhlým metastatickým postižením. U asymptomatických pacientů není indikace tak jasná a musí být diskutována s pacientem individuálně. Byly definovány nepříznivé parametry vzhledem k přežití, rozhoduje hlavně výkonostní stav, hladina PSA a rychlý čas zdvojení PSA (< 55 dní) a přítomnost viscerálních metastáz (8). U pacientů s PSA-rising-only CRPC se obecně doporučuje vyčkávat do vzniku metastáz nebo hledat klinickou studii, která by umožňovala zařazení pacienta a testování nových preparátů. V případě rychlé elevace

PSA je teoreticky možné po předchozí dohodě s pacientem doporučit podání chemoterapie i přes negativní zobrazovací metody, neboť progrese může být evidentní a případné zhoršení performance status může pacienta k další léčbě kontraindikovat. Je však nutné vzít na vědomí, že současná doporučení tento postup nepodporují, zmiňují ale možnost zařadit takového pacienta do některé z klinických studií, které testují nové léky právě u pacientů s pouhým vzestupem PSA při kastročních hladinách testosteronu (např. studie SPARTAN – viz dále).

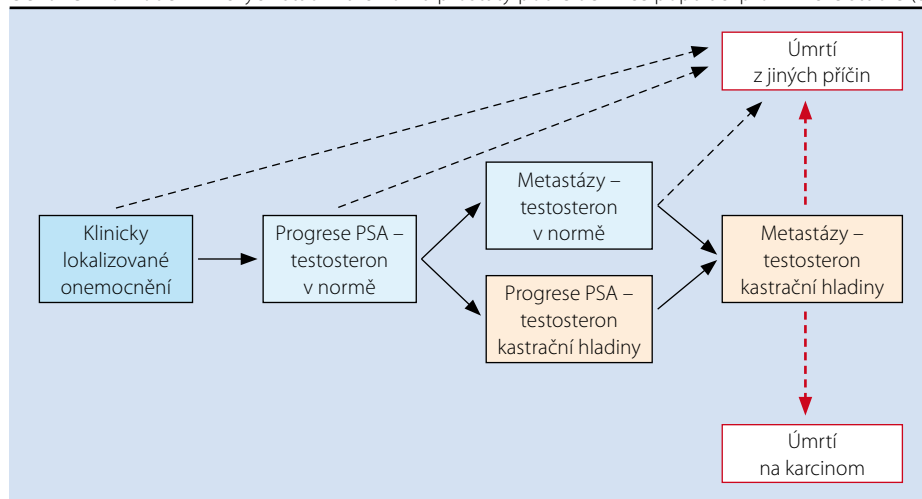
Dostupnost chemoterapie v současné populaci pacientů s CRPC

Velmi málo validních dat je k dispozici o rozšíření a dostupnosti CHT v národním měřítku. Bylo publikováno několik analýz z jednotlivých evropských pracovišť, které poukázaly na relativně malé procento pacientů s CRPC léčených cytotoxickými režimy (12–37%). Patrně nejlépe vyhovující studie byla zveřejněna na začátku roku 2013 (9). Autoři spojili údaje ze dvou švédských registrů, Prostate Cancer data Base (PCBaSe) a národní databáze předepisovaných léků. V relativně krátkém období 05/2009 – 12/2010

identifikovali celkem 2677 mužů, kteří zemřeli na KP. Celkem 556 (21 %) obdrželo před úmrtím nějakou formu CHT, nejčastěji (84 %) se jednalo o režim s docetaxelem. Věk a komorbidity byly nejvýznamnějšími faktory ovlivňujícími podání CHT. Celkem 61 % pacientů s CRPC mladších 70 let obdrželo CHT, proti 31 % mužů ve věku 70–79 let a pouhým 5 % pacientů starších 80 let. Komorbidity byly hodnoceny podle Charlson Comorbidity indexu (CCI). Pacientům s absencí nebo minimálními komorbiditami (CCI 0–1) byla CHT podána častěji (86 %), než pacientům s vážnějšími komplikacemi (14 %). Nejčastěji byla CHT aplikována v případě progrese po původní radikální léčbě a pacientům s vyšším stupněm vzdělání. Vzdálenost bydliště od univerzitní nemocnice nebo onkologického centra neměla na podání CHT významný vliv, v některých krajích byla ale CHT podána až čtyřikrát častěji. Ačkoliv autoři uznávají možné metodologické chyby při využití aproximace z obecných registrů, jedná se v současné době o nejkvalitnější studii, která reflektuje poslední postupy v léčbě CRPC. Autoři také zmiňují fakt, že ačkoliv většina mužů byla v pokročilém věku, velký podíl pacientů v dobrém biologickém stavu (CCI 0–1) žádnou CHT neobdržel (71 %). V řadě těchto případů mohlo být jistě postupováno aktivněji, neboť je dokázáno, že starší pacienti v dobré kondici mají obdobnou odpověď na léčbu (10). V každodenní praxi se pak setkáváme s pacienty, kteří jsou i přes pokročilý věk velmi motivováni k agresivní protinádorové léčbě.

Abirateron acetát

Abirateron acetát (AA) je první z nových hormonálních preparátů, u kterého bylo prokázáno prodloužení přežití u pacientů s mCRPC. Mechanismus účinku AA spočívá ve vysoce selektivní bloádě enzymu CYP17A1 (cytochrom P450c17), který katalyzuje přeměnu pregnenolonu a progesteronu na konečné produkty kortizol a dihydrotestosteron. Výsledkem je dosažení výrazně nižších kastročních hladin testosteronu (1–2 ng/dl), než při použití konvenčních metod bloády jeho syntézy. Vedlejším efektem bloády je nadprodukce hormonů v mineralokortikoidní ose, léčba AA musí být tedy doplněna o podávání prednisonu, který omezuje nežádoucí účinky léčby. Efekt AA byl ověřen v rozsáhlé studii fáze III COU-AA-301, která hodnotila celkem 1 195 pacientů s mCRPC progredujících v průběhu nebo po léčbě docetaxelem (11). Pacienti byli rozděleni do skupiny s abirateronem 1 000 mg p.o. jednou denně a skupiny s placebem, v obou skupinách byl podáván prednison

Obrázek 1. Model klinických stadií karcinomu prostaty podle definice populací pro klinické studie (6)

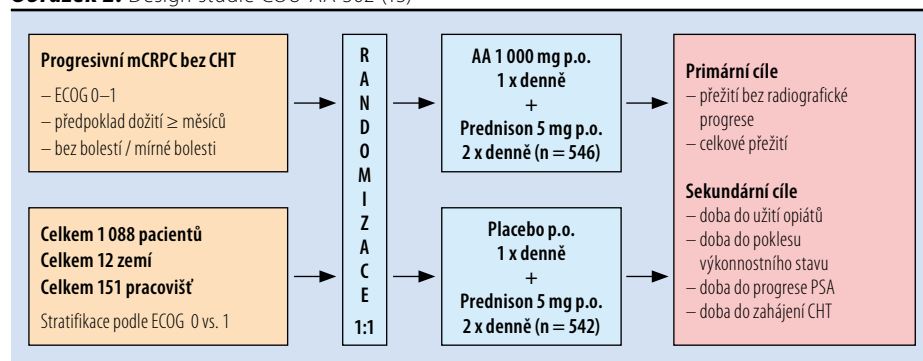
10 mg p.o. denně ve dvou rozdělených dávkách. Na základě výsledků třetí průběžné analýzy, která prokázala prodloužení celkového přežití u pacientů léčených AA (14,8 vs. 10,9 měsíců), byla studie odslepena a všem pacientům nabídnuta léčba účinnou látkou. V této době také AA obdržel povolení FDA pro léčbu pacientů s mCRPC progredujících po přechodí léčbě taxany. Na konci loňského roku byla publikována závěrečná analýza, během střední doby sledování 20,2 měsíců nastalo celkem 775 úmrtí a výsledky studie nebyly ovlivněny převedením pacientů na AA (cross-over). Střední doba celkového přežití byla ještě o několik měsíců prodloužena ve prospěch AA (15,8 vs. 11,2 měsíců, $p < 0,0001$). Důležitým výstupem této studie bylo určení pacientů, u kterých bylo podání AA spojeno s horší odpovědí. Pacienti, kteří měli v předchozí léčbě podáván docetaxel v délce kratší než tři měsíce, neprokáali signifikantní rozdíl v celkovém přežití proti placebo ($p=0,1196$). Nevýznamný efekt léčby AA byl také zaznamenán u pacientů v horším celkovém stavu, tj. s performance status (PS) 2 vs. 0–1, přítomností viscerálních metastáz a více než jedním chemoterapeutickým režimem před vstupem do studie ($p=0,0868$). V případě ukončení docetaxelu pro progresi onemocnění byl efekt AA vyjádřen méně, než při ukončení pro nežádoucí účinky léčby nebo po podání plánovaného počtu cyklů (celkové přežití 14,2 vs. 17,0 měsíců), nicméně v obou případech byly výsledky statisticky lepší než při podávání placebo ($p=0,0025$, resp. $0,0222$). Na základě výsledků je AA v současnosti doporučen jako druhá linie léčby mCRPC u pacientů progredujících po docetaxelu a zaujímá tak shodné místo jako chemoterapie cabazitaxelem s nespornými výhodami při perorální aplikaci účinné látky s velmi příznivým profilem nežádoucích účinků (12). V České republice je AA v současnosti schválen pro použití v obdobné indikaci s omezením na skupinu pacientů, kteří progredují v průběhu léčby docetaxelem nebo do tří měsíců od ukončení této léčby. Jak je uvedeno výše, jedná se bohužel o skupinu pacientů, kteří budou mít pravděpodobně z podání AA menší benefit, než pacienti, u kterých progresi onemocnění nastane později. Progrese navíc není jasně specifikována, ve studii COU-AA-301 ale bylo lepší celkové přežití u pacientů, kteří měli pouze progresi PSA proti skupině s radiografickou progresí s/bez elevace PSA (18,3 vs. 14,8 měsíců).

Na pozitivní výsledky předchozí studie navázalo zařazování pacientů do další studie fáze III, COU-AA-302 (13). Vstupními kritérii byly kastační hladina T, progresi PSA podle PCWG

kritérii a/nebo radiografická progresi shodná s kritérii předchozí studie a žádné nebo minimální klinické symptomy. Žádný z pacientů neabsolvoval jakoukoliv formu chemoterapie, včetně estramustinu fosfátu, vyřazeni byli i pacienti s předchozí léčbou ketokonazolem. Vzhledem k omezenému efektu AA v podskupině pacientů ve špatném klinickém stavu byli v této studii zařazeni pouze pacienti s PS 0–1 a vyřazeni byli také pacienti s viscerálními metastázami. U všech pacientů pokračovala hormonální blokáda ve smyslu kastační léčby. Primárním cílem studie byla doba do radiografické progresi a celkové přežití, jako sekundární cíle byly definovány doba do zahájení chemoterapie nebo užití opiátů, zhoršení PS a doba do progresi PSA. Mezi dalšími sledovanými parametry byly biochemická a objektivní odpověď, interval přežití bez progresi a hodnocení kvality života včetně bolestivých symptomů a únavy. Design studie je uveden na obrázku 2. Celkem 1 088 pacientů bylo randomizováno do skupiny 1 000 mg AA p.o. jednou denně vs. placebo jednou denně, u obou skupin byl podáván prednison 5 mg dvakrát denně. Plánovaná průběžná analýza byla provedena na konci roku 2011, při střední

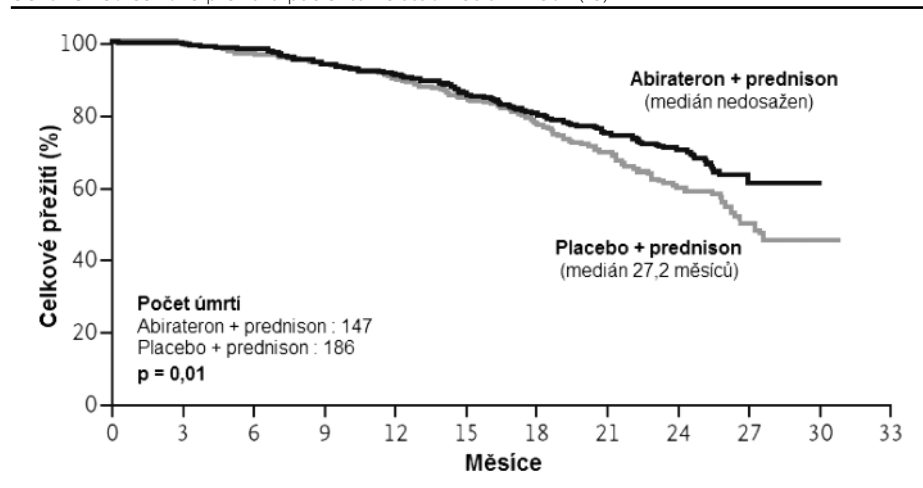
době sledování 22,2 měsíců nastalo celkem 333 úmrtí (43 %). Ve skupině s AA bylo prokázáno prodloužení doby do radiografické progresi (16,5 vs. 8,3 měsíců, $p < 0,001$) a došlo k 25% snížení rizika úmrtí. Střední doba celkového přežití ve skupině s AA nebyla při této analýze zatím dosažena, ve skupině s placebem činila 27,2 měsíců (obrázek 3). Autoři tedy zmiňují zajímavý fakt, že celkové přežití ve skupině s placebem je zatím nejdelší publikované přežití u chemonainvazivních pacientů, s určitou mírou se na výsledku může podílet i protinádorový efekt samotného prednisonu a efekt následující chemoterapie. Doba do zahájení chemoterapie byla signifikantně delší ve skupině s AA (25,2 vs. 16,8 měsíců, $p < 0,001$), byla také prodloužena doba do podávání opiátů (medián nedosažen vs. 23,7 měsíců, $p < 0,001$) a doba do PSA progresi (11,1 vs. 5,6 měsíců, $p < 0,001$). Z jediných sledovaných parametrů byla na hranici významnosti doba do zhoršení bolestivých symptomů (26,7 vs. 18,4 měsíců, $p = 0,049$). Subanalýza studie opět identifikovala skupinu pacientů s menším efektem AA (PS = 1, mírné bolestivé symptomy a věk pod 65 let). Nežádoucí účinky, odpovídající nadprodukcí mineralokortikoidů, jsou ve studiích s AA speciálně

Obrázek 2. Design studie COU-AA-302 (13)



AA – abirateron acetát, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, CHT – chemoterapie, mCRPC – metastatický kastačně rezistentní karcinom prostaty, PSA – prostatický specifický antigen

Obrázek 3. Celkové přežití u pacientů ve studii COU-AA-302 (13)



sledovány a jsou vždy vyjádřeny častěji ve skupině s účinnou látkou. Mezi ně patří hypertenze (22 vs. 13 %), hypokalemie (17 vs. 13 %) a otoky (28 vs. 24 %) a většinou se jednalo o nežádoucí účinky nízkého stupně. Mezi závažné komplikace léčby, které vedly ke snížení dávky nebo ukončení léčby, patří i hepatotoxicita AA, přechodná elevace aminotransferáz nastala častěji ve skupině s AA (8 vs. 3 %). Nejčastější příčinou úmrtí v průběhu léčby, která byla přisouzena studijní léčbě, byla progresse onemocnění a celkové zhoršení stavu, ojediněle infekce dýchacích cest a pneumonie. Hodnocení nežádoucího účinku zkoumaného preparátu je v tomto případě velmi obtížné, neboť progresse nemoci se vždy podílí vysokou mírou na úmrtí pacienta. Na základě prokázaného účinku a bezpečnostního profilu AA byla v únoru 2012 studie odslepena a účinná látka nabídnuta všem pacientům. Přesně v den on-line publikace výsledků této studie bylo také rozšířeno FDA schválení přípravku pro použití u pacientů s chemo-naivním mCRPC bez jakéhokoliv dalšího omezení (14). V diskuzi autoři zmiňují fakt, že časné odslepení studie a cross-over všech pacientů na AA může mít negativní vliv na pozdější statistické výsledky, což bylo bohužel potvrzeno ve třetí průběžné analýze, publikované na letošním kongresu ASCO GU Cancers Symposium 2013 (15). Medián sledování pacientů v době této analýzy dosáhl 27,1 měsíců a nastalo celkem 434 úmrtí. Bylo již dosaženo střední doby celkového přežití a výsledky jsou stále statisticky odlišné proti skupině s placebem (35,3 vs. 30,1 měsíců, $p = 0,0151$) se snížením rizika úmrtí o 21 %. Prespecifikovaná hranice statistické významnosti ($p = 0,0035$) ale dosažena nebyla, na čemž se právě může podílet přechod pacientů na účinnou léčbu. Všechny ostatní cíle studie byly hodnoceny pozitivně ve prospěch AA, nyní již včetně doby do zhoršení bolestivých symptomů ($p = 0,0049$), pokles PSA $\geq 50\%$ nastal častěji ve skupině s AA (69 vs. 29 %). Skutečný efekt AA na celkové přežití pacientů s chemo-naivním mCRPC se tak pravděpodobně nikdy nedozvíme, protože druhá polovina studie již byla kontaminována přechodem části populace na účinnou látku, původní skupina s placebem tak nyní profituje z ověřené léčby.

Enzalutamid

Dalším z nových hormonálních preparátů, který nastoupil přímou cestu napříč téměř všemi stadii metastatického KP, je enzalutamid. Mechanismus účinku je odlišný od AA, enzalutamid se váže na androgenní receptor (AR), blokuje jeho přesun do blízkosti buněčného

jádra a aktivaci androgen responzivních elementů v jádře s inhibicí transkripce specifických proteinů. Na rozdíl od bicalutamidu, který si zachovává určitou míru agonistického účinku na AR, enzalutamid je ve vztahu k AR čistým antagonistou. U enzalutamidu byla také prokázána apoptóza nádorových buněk v myším modelu, zatímco bicalutamid pouze zpomalil růst nádorové tkáně (16). První klinické zkoušky proběhly u pacientů s mCRPC před docetaxelem nebo po ukončení docetaxelu. Do studie fáze I/II bylo zařazeno celkem 120 pacientů, kteří byli rozděleni do malých skupin pro zhodnocení tolerance při eskalaci dávky od 30–600 mg/den. Odpověď PSA (pokles na $\leq 50\%$) nastala u 56 % pacientů a byla závislá na dávce do 150 mg/den, poté již rozdíly nebyly signifikantní. Regrese viscerálních metastáz byla patrná u 22 % mužů, stabilizace byla zaznamenána u 49 % pacientů a kostní metastázy neprogredovaly v 56 % případů. Střední doba do PSA progresse nebyla během studie dosažena, doba do radiografické progresse činila 47 týdnů pro celou kohortu pacientů. Vzhledem k závažným nežádoucím účinkům u vyšších dávek (únava, nauzea a dva epileptické záchvaty) byla pro další fáze testování zvolena dávka 160 mg/den (17). Registrační studie fáze III (AFFIRM) randomizovala celkem 1 199 pacientů v poměru 2:1 k podání enzalutamidu 160 mg enzalutamidu p.o. jednou denně nebo placebo (18). Jediná průběžná analýza byla provedena v září 2009 při celkovém počtu 520 úmrtí a střední době sledování 14,4 měsíců. Celkové přežití bylo signifikantně delší ve skupině s enzalutamidem (18,4 vs. 13,6 měsíců, $p < 0,001$), riziko úmrtí při léčbě účinnou látkou tak bylo sníženo o 37 %. Také v dalších sledovaných cílech studie byly výsledky příznivější pro skupinu pacientů s aktivní látkou. Ačkoliv doba sledování pacientů na aktivní léčbě byla více než dvakrát delší než při podávání placebo, míra nežádoucích účinků byla shodná v obou skupinách. Nežádoucí účinky stupně 3–4 byly dokonce méně častější při podávání enzalutamidu (45,3 vs. 53,1 %) a také doba do vzniku těchto komplikací byla delší (12,6 vs. 4,2 měsíců). Ve skupině s enzalutamidem byly častější únava (34 %), průjem (21 %), návaly horka (20 %), bolesti svalů (14 %) a hlavy (12 %). Speciálně sledované epileptické záchvaty nastaly pouze u pěti pacientů léčených enzalutamidem, z toho u dvou pacientů byly prokázány metastázy v CNS (19). V srpnu 2012 obdržel enzalutamid povolení FDA pro léčbu mCRPC progredujícího po docetaxelu.

V září 2010 byl zahájen nábor do další registrační studie fáze III (PREVAIL), která do května

2012 zařadila celkem 1 717 pacientů s chemo-naivním mCRPC. Primární cíle studie jsou celkové přežití a doba do progresse onemocnění. Mezi hlavní sekundární cíle patří doba do první kostní příhody a do zahájení chemoterapie. Vstupní kritéria jsou shodná s kritérii u studie s abirateronem COU-AA-302, jedná se o asymptomatický nebo minimálně symptomatický mCRPC. V roce 2013 by měla proběhnout první průběžná analýza, v době přípravy této publikace ale nejsou dostupná data zatím k dispozici. Předpokládá se, že po zveřejnění průběžné analýzy bude indikace k použití enzalutamidu rozšířena i na pacienty progredující na kastraci léčbě před podáním chemoterapie (20). V současnosti je aktivních několik studií, které hodnotí efekt enzalutamidu v kombinaci s bicalutamidem, abirateronem nebo protinádorovými vakcínami, v rámci neo-adjuvance před radikální prostatektomií nebo dokonce v první linii hormonální blokády jako monoterapie.

Inhibice angiogeneze a role malých molekul v léčbě mCRPC

Úspěch cílené léčby u světlobuněčného renálního karcinomu a nové poznatky o vlivu angiogeneze na růst nádorové masy přispěly k testování tzv. malých molekul i u pacientů s mCRPC. Je známo, že nádorové buňky potřebují pro svůj růst jak kyslík, tak zásoby živin a že difuze kyslíku ve tkáni probíhá maximálně v rozsahu 100–200 μm . Nad tuto hranici je již nutné, aby v nádorové tkáni proběhla neovaskularizace. Během normální angiogeneze probíhá současně snížení exprese angiogenního supresoru trombospondinu-1 (TSP-1) a zvýšeně jsou exprimovány proangiogenní stimulatory, hypoxii-indukovaný faktor-1 alfa (HIF-1 α) a vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF). Tento proces opisují i nádorové buňky, zvýšená regulace těchto genů umožňuje tzv. angiogenní switch, tj. přesmyknutí z klidného stavu do stavu neovaskularizace. Tvorba nových cév také umožňuje oživení již nekrotických částí tumoru a usnadňuje vstup nádorových buněk do cévního řečiště a jejich metastazování (21). Dosavadní studie s inhibitory angiogeneze u KP nejsou příliš úspěšné, nejvíce byl zatím testován bevacizumab. Jedná se o monoklonální protilátku proti VEGF-A, která v monoterapii mCRPC neprokázala účinnost, výsledky studie fáze III (CALGB 90401) jsou povzbuzující. V této studii bylo celkem 1 050 chemo-naivních pacientů s mCRPC randomizováno k léčbě bevacizumabem 15 mg/kg i.v. a tři týdny nebo placebem. U všech pacientů byl podáván docetaxel s prednisonem jako stan-

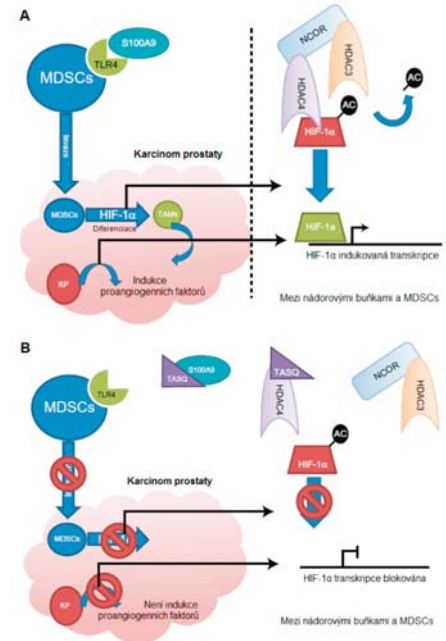
dardní léčba. Ve skupině s bevacizumabem bylo prokázáno prodloužení doby do progresu (9,9 vs. 7,5 měsíců, $p < 0,0001$), rozdíl mezi celkovým přežitím pacientů ale statisticky významný nebyl (22,6 vs. 21,6 měsíců, $p = 0,181$). Odpověď PSA i objektivní odpověď byly častější ve skupině s bevacizumabem, toxicita kombinace byla ale také více vyjádřena a větší počet letálních komplikací nastal při léčbě bevacizumabem (3,8 vs. 1,1 %) (22). Tento preparát tak zatím své místo v léčbě mCRPC stále hledá. V dalších studiích fáze III s afliberceptem, thalidomidem nebo lenalidomidem nebylo prokázáno prodloužení přežití, studie se sunitibem byla dokonce předčasně ukončena a další výzkum pazopanibu nebo sorafenibu ještě nepokročil do třetí fáze. Slibné se zdají výsledky s další malou molekulou, cabozantinibem, který bude nyní testován u pacientů progredujících po docetaxelu a následné léčbě abirateronem nebo enzalutamidem (COMET-1). Profil dostupných studií zatím neumožňuje určit roli inhibitorů angiogeneze u chemoaivních pacientů s mCRPC (23).

Tasquinimod

Jediným preparátem, který je nyní testován ve studii fáze III u chemoaivních mCRPC pacientů, je tasquinimod (ABR-215050). Látka byla vyvinuta ve spolupráci John Hopkins University School of Medicine a švédské firmy Active Biotech. Jedná se o perorální chinolon-3-karboxamid druhé generace, který vznikl modifikací obdobné látky, linomidu (obrázek 4). Linomid je potentní antiangiogenní preparát, který in vivo prokázal výraznou schopnost inhibice nádorového růstu. Klinické zkoušky s linomidem byly však zastaveny pro neakceptovatelnou toxicitu, pravděpodobně vzhledem k výraznému prozánětlivému efektu testované látky (24). Nový derivativ, tasquinimod, prokázal in vitro inhibici endoteliálních buněk a tvorbu kapilár, přičemž účinek je cílen pouze na proliferující buňky a nedochází tak k poškození již preformovaných endoteliálních tubulů. Účinek tasquinimodu je přibližně 30–60 krát silnější než u linomidu, úprava molekulární struktury navíc snížila proinflama-

torní efekt preparátu s předpokladem lepšího bezpečnostního profilu (25). Protinádorový efekt tasquinimodu spočívá v inhibici angiogenního přesmyku, jak je popsáno v předchozí kapitole. Dochází ke snížení exprese VEGF a HIF-1 α a zvýšení exprese inhibitoru angiogeneze TSP-1. Účinek preparátu na expresi těchto faktorů je dvojitý, nepřímý ovlivněním zánětlivé reakce v nádorové tkáni a přímý blokádou exprese HIF-1 α v nádorových buňkách. V prvním případě se tasquinimod totiž podílí na inhibici proteinu S100A9, který ve spojení s molekulami zinku aktivuje prozánětlivý receptor TLR4 a atrahuje do hypoxického prostředí nespecifické imunitní buňky, tzv. myeloid-derived suppressor cells (MDSCs). Tyto buňky pak produkují HIF-1 α a samy tak podstupují přeměnu na specifické makrofágy. Makrofágy poté produkují VEGF nezávisle na nádorových buňkách (26). Druhým mechanismem je cílené ovlivnění exprese HIF-1 α vazbou na histon deacetylázu 3 (HDAC3), čímž dochází k blokádě transkripce odpovídajících faktorů, jako je např. HIF-1 α (27). Podrobný mechanismus účinku je uveden na obrázku 5. Výzkum a vývoj tasquinimodu odpovídá postupům současného testování nových léků, účinnost preparátu byla ověřena nejdříve na nádorových liniích a zvířecím modelu. Byl potvrzen synergistický účinek tasquinimodu a androgenní deprivace na inhibici nádorového růstu, která byla definována signifikantním poklesem denzity cévních struktur v nádorové tkáni. Byla také prokázána vyšší účinnost při kombinaci tasquinimodu s docetaxelem proti samotnému docetaxelu. Další teorie zmiňuje možnost zvýšeného efektu radioterapie v kombinaci s touto látkou, protože radioterapie poškozuje také již existující endoteliální buňky v nádorové tkáni a následná hypoxie stimuluje novotvorbu cév. V této fázi by tasquinimod mohl omezit neovaskularizaci ozářeného nádoru a zlepšit výsledky samotné radioterapie (28). Klinické zkoušky fáze I hodnotily bezpečnost a tolerabilitu preparátu s postupnou eskalací dávky až na 1,0 mg/den. Nejčastějším nežádoucím účinkem byly laboratorní známky zánětlivé reakce (41 %), z klinických příznaků pak nauzea (57 %), únava (43 %) a anémie (29 %). Do fáze II již bylo v poměru 2:1 randomizováno celkem 206 mužů s minimálně symptomatickým mCRPC k podání buď 1,0 mg tasquinimodu per os jednou denně (s postupnou titrací dávky) nebo placebo. Primární cíl studie bylo zhodnocení progresu onemocnění v šesti měsících od zahájení studie. Progrese byla definována podle RECIST nebo PCWG2 kritérií, patologickou frakturou, míšní kompresí nebo podle progresu

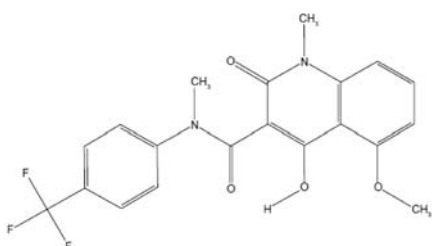
Obrázek 5. Mechanismus účinku tasquinimodu. Se svolením podle (28)

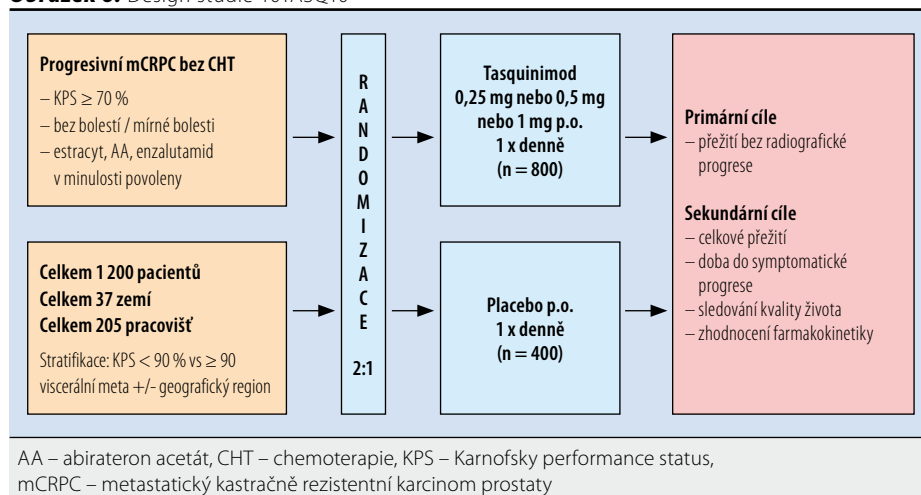


Normální odpověď nádorových buněk na hypoxii (A) a blokování odpovědi tasquinimodem (B). V prvním případě dochází k invazi aktivovaných MDSCs do nádorové tkáně, jejich diferenciaci na makrofágy a indukci proangiogenních faktorů. Na úrovni buněčného metabolismu dochází k deacetylaci HIF-1 α pomocí histondeacetyláz a aktivaci specifických transkripčních faktorů. Tasquinimod blokuje vazbu proteinu S100A9 na receptor TLR4 na povrchu MDSCs a zabraňuje jejich aktivaci. Vazbou na doménu s molekulou zinku na enzymu HDAC4 zabraňuje tvorbě komplexu HDAC4/N-CoR/HDAC3 a blokuje deacetylaci HIF-1 α . AC – acetylová skupina, HDAC – histondeacetyláza, HIF-1 α – hypoxií-indukovaný faktor-1 alfa, KP – karcinom prostaty, MDSCs – myeloid-derived suppressor cells, NCOR – jaderný receptor/korepressor, S100A9 – S100 calcium binding protein A9, TAMs – tumor-asociované makrofágy, TASQ – tasquinimod, TLR4 – Toll-like receptor 4

bolesti. V případě progresu byla léčba odslepena a pacienti s placebem mohli přejít na účinnou látku. Po půl roce byla progresu zaznamenána v menší míře ve skupině s tasquinimodem (31 vs. 63 %, $p < 0,001$) a střední doba do progresu byla také delší v testované skupině (7,6 vs. 3,3 měsíců, $p < 0,001$). Doba do progresu byla dokonce významně delší i u pacientů s viscerálními metastázami (6,0 vs. 3,0 měsíců, $p = 0,045$). Podle RECIST kritérií nastala ve skupině s tasquinimodem částečná odpověď u 3 % případů a stabilizace resp. progresu onemocnění u 58 %, resp. 39 % pacientů. Oddálení doby do biochemické progresu nebylo v této studii statisticky odlišné. Nežádoucí účinky stupně 3–4 nastaly častěji ve skupině s účinnou látkou (40 vs. 12 %), nejčastěji se jednalo o únavu (29 %), nauzeu (27 %), zácpu (25 %) a bolest zad (24 %), dále sníženou

Obrázek 4. Chemická struktura tasquinimodu



Obrázek 6. Design studie 10TASQ10

chuť k jídlu, bolest kloubů, anémii a nespavost. Laboratorní zvýšení leukocytů, amylázy, lipázy a CRP bylo přechodné a k úpravě došlo přibližně během šesti měsíců (30).

V březnu 2011 byla zahájena rozsáhlá studie fáze III (10TASQ10), která bude hodnotit celkem 1 200 mužů s asymptomatickým nebo minimálně symptomatickým mCRPC v progresi před chemoterapií. Léčba estramustinem a antiandrogeny včetně abirateronu nebo enzalutamidu v minulosti je povolena. O měsíc později uzavřely Active Biotech a farmaceutická společnost Ipsen partnerství, které povede ke komercializaci produktu. Randomizace probíhá v poměru 2:1 ve prospěch testované

Tabulka 2. Přehled dostupných klinických studií pro progresivní kastročně rezistentní karcinom prostaty před chemoterapií

Název/ NCT kód	N	Preparát	Sponzor	Fáze	Kombinace/ srovnání	Stádium	Primární cíl	Sekundární cíle	Stav
COU-AA-302	1088	abirateron	Janssen	III	placebo	mCRPC před CHT	rPFS, OS	doba do užití opiátů, doba do CHT, doba do zlepšení PS, bPFS	Ukončeno 06/2010
NCT01685125	96	abirateron	USC/Norris CCC	II	dasatinib	mCRPC před CHT	rPFS	AE	Otevřeno
IMAAGEN	125	abirateron	Janssen	II	-	M0 CRPC	PSA odpověď	rPFS	Otevřeno
NCT01650194	60	abirateron	Astellas	II	enzalutamid	mCRPC před/po CHT	AE	odpověď PSA, bPFS, výsledky scintigrafie, hladiny b-ALP, UNTx	Otevřeno
NCT01046916	42	orteronel	Millenium Pharmaceuticals	II	-	M0CRPC	PSA $\leq 0,2\text{ng/ml}$	odpověď PSA, doba do progresse, metastáz, PFS	Ukončeno 01/2013
C21004	1454	orteronel	Millenium Pharmaceuticals	III	placebo	mCRPC před CHT	rPFS, OS	odpověď PSA, změna CTC, progresse bolesti	Nábor ukončen
POSEIDON	-	lanreotid	Ipsen	III	ADT	M0 CRPC	PFS	odpověď PSA	Zrušeno
NCT01171898	123	ARN-509	Aragon Pharmaceuticals	I/II	-	1. M0 CRPC 2. M+ CRPC bez CHT 3. M+ CRPC po AA	PSA odpověď	bPFS, PFS, objektivní odpověď, změna CTC	Nábor ukončen
SPARTAN	1200	ARN-509	Aragon Pharmaceuticals	III	placebo	M0CRPC	interval bez metastáz	OS, progresse bolesti, zahájení CHT, rPFS	Bude zahájeno
NCT01288911	370	enzalutamid	Medivation, Astellas	II	bicalutamid	mCRPC před CHT	PFS	bPFS, PSA odpověď	Otevřeno
PREVAIL	1680	enzalutamid	Medivation, Astellas	III	placebo	mCRPC před CHT	OS, PFS	doba do SRE, doba do CHT	Nábor ukončen
10TASQ10	1200	tasquinimod	Active Biotech AB, Ipsen	III	placebo	mCRPC před CHT	PFS	-	Nábor ukončen
NCT01313559	64	pasireotide	Novartis	II	everolimus	mCRPC před CHT	doba do progresse	PSA odpověď, radiografická odpověď, PFS, toxicita	Otevřeno
NCT00757692	74	vandetanib	Astra Zeneca	II	bicalutamid	M0 / mCRPC před CHT	PSA odpověď	doba do progresse	Ukončeno 02/2012
NCT01296243	57	tesetaxel	Genta Incorporated	II	-	mCRPC před/po CHT	PFS	celková odpověď, trvání odpovědi, OS	Otevřeno
NCT01057810	600	ipilimumab	Bristol-Myers Squibb	III	placebo	mCRPC	OS	PFS, progresse bolesti, doba do CHT	Nábor ukončen
NCT00520481	41	cixutumumab	ImClone LLC	II	-	mCRPC	PFS, PK/PD	toxicita, rPFS, odpověď	Nábor ukončen

AA – abirateron acetát, ADT – androgenní deprivace, AE – nežádoucí účinky, b-ALP – kostní izoenzym alkalické fosfatázy, bPFS – doba bez progresse PSA, CCC – Comprehensive cancer center, EAP – expanded access program, CHT – chemoterapie, mCRPC – metastatický kastročně-rezistentní KP, mHNPc – metastatický hormon-naivní KP, OS – celkové přežití, PFS – doba bez progresse, PK/PD – farmakokinetika/farmakodynamika, PS – performance status, PS – prostatový specifický antigen, QoL – kvalita života, RP – radikální prostatektomie, rPFS – doba bez radiografické progresse, SM+ – pozitivní chirurgický okraj, SRE – kostní příhoda, sRT – salvage radioterapie, UNTx – telopeptidy v moči

látky, podáván bude tasquinimod v maximální dávce 1,0 mg p.o. jednou denně nebo placebo. Primárním cílem studie je přežití bez radiografické progresie. Studie probíhá i v pěti centrech v České republice. Design studie je uveden na obrázku 6. V prosinci 2012 byl nábor do studie úspěšně ukončen, první průběžná analýza bude provedena v roce 2014 a konečné výsledky budou zveřejněny na začátku roku 2016 (31). Klinická aplikace tasquinimodu se zdá být velmi široká, v preklinických testech byl prokázán synergistický účinek s celou řadou protinádorových preparátů i s radioterapií, v současné době probíhá další studie s udržovací léčbou tasquinimodem u pacientů bez progresie po docetaxelu a v druhé linii chemoterapie v kombinaci s cabazitaxelem. V testech in vitro i in vivo byl navíc prokázán efekt u hormonálně naivních nádorových buněk. Bezpečnostní profil tasquinimodu se zdá být příznivější než u jiných antiangiogenních preparátů, nicméně data z velkých skupin pacientů ještě nejsou k dispozici. Poslední dvě zmíněné vlastnosti tak otevírají mnohem širší léčebné možnosti, pravděpodobně již od časných stádií metastatického KP souběžně s první linií hormonální blokády. Zajímavý je také údaj o léčebné odpovědi u pacientů s mCRPC a viscerálními metastázami, u kterých nebyl efekt nových antiandrogenů potvrzen.

Další možnosti léčby chemonaivního CRPC

V současné době probíhají desítky klinických studií, které testují další hormonální preparáty (TAK-700, ARN-509, galeterone, ODM-201, CFG920, GTx-758), perorální cytotoxické látky (tesetaxel, phenoxodiol, AT-101), monoklonální protilátky (ipilimumab, cixutumumab) nebo další malé molekuly (erlotinib). V klinických zkouškách je například i perorální forma kyseliny zoledronové (MER-101) (32). Většina studií je nyní ve fázi II, řada již byla ukončena bez prokázání efektivity a závěrečné publikace nejsou k dispozici. Rozsah článku neumožňuje podrobný komentář všech látek, nediskutovali jsme ani velmi rozsáhlé téma imunoterapie u chemonaivního CRPC (33). Krátce zmíníme další dva hormonální preparáty, ARN-509 a TAK-700, které již vstoupily do fáze III klinických zkoušek. Orteronel (TAK-700) je další inhibitor enzymatické aktivity CYP17A1 s vyšší selektivitou pro 17,20-lyázu proti 17 α -hydroxyláze. Předpokládá se, že by tak mohl ve srovnání s AA mít méně mineralokortikoidních nežádoucích účinků. Druhá část studie fáze I/II zařadila celkem 96 pacientů chemonaivních pacientů s CRPC ve čtyřech skupinách podle eskalace dávky. Byla

publikována 50% PSA odpověď u tří čtvrtin pacientů při dávce 300 mg dvakrát denně p.o. bez prednisonu. Střední doba do progresie PSA byla 14,8 měsíců, nicméně léčba byla zatížena relativně velkou mírou komplikací, pro které musela být ukončena u 20 % pacientů. Nežádoucí účinky stupně tři a vyšší zahrnovaly nevolnost, hypertenzi, únavu, hypokalcémii a téměř v pětina případů došlo k vážné pneumonitidě (34). Pro další fáze výzkumu byla zvolena dávka 400 mg dvakrát denně p.o. již v kombinaci s 10 mg prednisonu.

Látka ARN-509 se podobně jako enzalutamid váže na AR, zamezuje jeho přesunu do jádra a blokuje transkripci specifických genů. Zatím jsou k dispozici data z velmi časných fází výzkumu, v roce 2012 byla na meetingu ASCO prezentována 50% odpověď PSA u 42 % pacientů s minimálními nežádoucími účinky. Fáze II zařadila tři skupiny pacientů (tabulka 2), doporučená dávka pro další testování je 240 mg/den (35). Na našem pracovišti bude probíhat studie fáze III SPARTAN, která bude randomizovat pacienty s rychlou progresí PSA po radikální prostatektomii a při současné hormonální léčbě (PSA-rising-only CRPC). Primárním cílem je doba do metastatického onemocnění, výsledky budou k dispozici nejdříve za několik let.

Závěr

Za poslední desetiletí výrazně pokročil vývoj a výzkum nových preparátů pro léčbu KP. Díky novým poznatkům o vzniku a udržování hormonální rezistence a možnosti cílené blokády jednotlivých epitopů nádorových buněk dochází ke stále adresnější léčbě CRPC. V budoucnosti nebude léčba CRPC usilovat o pouhé prodloužení života, ale bude snaha o přesnější definici skupin pacientů, kteří budou profitovat například z pokračující blokády syntézy testosteronu, pro které je vhodná léčba pomocí tyrozinkinázových inhibitorů nebo imunoterapie nebo kteří musí dostat v první linii cytotoxické léky. Do léčby tak bude více promlouvat genetický profil pacientů a parametry karcinomu v době kastrace rezistence, včetně histopatologické analýzy metastatických ložisek nebo cirkulujících nádorových buněk.

Literatura

1. Mužik J, Dušek L, Babjuk M, Kubásek M, Fínek J, Petruželka L. Uroweb – webový portál pro analýzu a vizualizaci epidemiologie, diagnostiky a léčby urologických malignit [online]. Masarykova univerzita, Brno, 2013. [cit. 2013-06-29]. Dostupný z WWW: <http://www.uroweb.cz>. ISSN 1804-6371. Verze 1.6d.
2. 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.
3. 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.
4. Humphreys MR, Fernandes KA, Sridhar SS. Impact of age at diagnosis on outcomes in men with castrate-resistant prostate cancer (CRPC). J Cancer. 2013; 4(4): 304–314.
5. Omlin A, et al. Improved survival in a cohort of trial participants with metastatic castration-resistant prostate cancer demonstrates the need for updated prognostic nomograms. Eur Urol (2013). <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2012.12.029>
6. Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. J Clin Oncol. 2008; 26(7): 1148–1159.
7. Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. J Clin Oncol. 2008; 26(2): 242–245.
8. Eisenberger M, Garrett-Mayer ES, Ou Yang Y, et al. Multivariate prognostic nomogram incorporating PSA kinetics in hormone-refractory metastatic prostate cancer (HRPC). J Clin Oncol 25, 2007 (suppl; abstr 5058).
9. Lissbrant IF, Garmo H, Widmark A, Stattin P. Population-based study on use of chemotherapy in men with castration-resistant prostate cancer. Acta Oncol. 2013 Feb 21.
10. Italiano A, Ortholan C, Oudard S, et al. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer. Eur Urol 2009; 55: 1368–1375.
11. Fizazi K, Scher HI, 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.
12. http://www.uroweb.org/gls/pdf/09_Prostate_Cancer_LR.pdf. Přístup 22. 6. 2013.
13. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med. 2013; 368(2): 138–148.
14. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. FDA approval for abiraterone acetate [online]. <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-abiraterone-acetate>. Přístup 22. 6. 2013.
15. Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS. Updated interim analysis (IA) of COU-AA-302, a randomized phase III study of abiraterone acetate (AA) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) without prior chemotherapy. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl 6; abstr 5).
16. 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.
17. 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.
18. Katolická J. Komentář ke studií Enzalutamid v terapii pacientů s karcinomem prostaty rezistentním vůči kastraci – studie AFFIRM. Farmakoterapie, 2013; 9(2): 163.
19. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med. 2012; 367(13): 1187–1197.
20. Medivation and Astellas Provide Update on PREVAIL [press release]. San Francisco, CA and Tokyo, Japan – April 1, 2013. http://www.astellas.com/en/corporate/news/pdf/130402_1_Eg.pdf. Přístup 24. 6. 2013.
21. Jain RK, Au P, Tam J, et al. Engineering vascularized tissue. Nat Biotechnol. 2005; 23(7): 821–823.
22. Kelly WK, Halabi S, Carducci M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial comparing docetaxel and prednisone with or without bevacizumab in men with

metastatic castration resistant prostate cancer: CALGB 90401. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30: 1534–1540.

23. Mukherji D, Temraz S, Wehbe D, Shamseddine A. Angiogenesis and anti-angiogenic therapy in prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Jan 29.

24. Wolinsky JS, Narayana PA, Noseworthy JH, et al. Linomide in relapsing and secondary progressive MS: part II: MRI results. MRI Analysis Center of the University of Texas-Houston, Health Science Center, and the North American Linomide Investigators. *Neurology*. 2000; 54(9): 1734–1741.

25. Isaacs JT, Pili R, Qian DZ, et al. Identification of ABR-215050 as lead second generation quinoline-3-carboxamide anti-angiogenic agent for the treatment of prostate cancer. *Prostate*. 2006; 66(16): 1768–1778

26. Kallberg E, Vogl T, Liberg D, et al. S100A9 interaction with TLR4 promotes tumor growth. *PLoS One*. 2012; 7(3): e34207.

27. Isaacs JT, Antony L, Dalrymple SL, et al. Tasquinimod Is an Allosteric Modulator of HDAC4 survival signaling within the compromised cancer microenvironment. *Cancer Res*. 2013; 73(4): 1386–1399.

28. Williamson SC, Hartley AE, Heer R. A review of tasquinimod in the treatment of advanced prostate cancer. *Drug Des Devel Ther*. 2013; 7: 167–174.

29. Bratt O, Häggman M, Ahlgren G, et al. Open-label, clinical phase I studies of tasquinimod in patients with castration-resistant prostate cancer. *Br J Cancer*. 2009; 101(8): 1233–1240.

30. Pili R, Häggman M, Stadler WM, et al. Phase II randomized, double-blind, placebo-controlled study of tasquinimod in men with minimally symptomatic metastatic castrate-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2011; 29(30): 4022–4028.

31. A Study of Tasquinimod in Men With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01234311]. US National Institutes of Health. <http://clinicaltrials.gov>. Přístup dne 23. 6. 2013.

32. Multi-Center Phase II Study to Compare MER-101 20 mg Tablets to Intravenous Zometa 4mg in Male Bisphosphonate-Naive, Hormone Refractory Prostate Cancer Patients. [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00636740]. US National Institutes of Health. <http://clinicaltrials.gov>. Přístup dne 30. 6. 2013.

33. Bartůňková, J, Špišek R, Podrazil M. Imunoterapie karcinomu prostaty. *Urol. praxi*, 2013; 14(1): 15–18.

34. George DJ, Corn PG, Michaelson MD, et al. Safety and activity of the investigational agent orteronel (ortl) without prednisone in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmcrpc) and rising prostate-specific anti-

gen (psa): updated results of a phase II study. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 4549).

35. Rathkopf D, Danila D, Morris M, et al. Phase I/II safety and pharmacokinetic (PK) study of ARN-509 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): phase I results of a Prostate Cancer Clinical Trials Consortium study. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 4548).

Článek přijat redakcí: 1. 7. 2013

Článek přijat k publikaci: 13. 8. 2013

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno farmaceutickou firmou.

MUDr. Otakar Čapoun, FEBU

Urologická klinika VFN

a 1. LF UK v Praze

U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

otakar.capoun@vfn.cz

