

Novinky v léčbě karcinomu prostaty – cílená léčba hormonálně refrakterního karcinomu prostaty

Jana Katolická

Onkologicko-chirurgické oddělení, Fakultní nemocnice u svaté Anny, Brno
Lékařská fakulta MU, Brno

Karcinom prostaty je jednou z hlavních příčin úmrtí souvisejících s nádorovým onemocněním u mužů a stále nevyléčitelným v metastatické formě. I přes počáteční odpověď na androgenní blokádu nemoc postupně graduje v hormonálně refrakterní onemocnění vytvářející kumulativní genetické změny v nádorových buňkách. Docetaxel jako první cytostatikum prokázalo malý benefit na přežití u metastatického hormonálně refrakterního karcinomu (HRCP). Ve snaze zlepšit přežití, několik nových léků cílených na proliferaci, angiogenezi, apoptózu je v současné době v prověřování jak v monoterapii, tak v kombinaci s cytostatiky. Klinické studie hodnotí inhibici růstu nádorových buněk prostaty vitaminem D v kombinaci s cytotoxickou léčbou. Inhibitory angiogeneze, stejně jako blokátory receptoru pro epidermální růstový faktor jsou také v rámci klinických zkoušek v různých kombinacích.

Klíčová slova: hormonálně refrakterní karcinom prostaty, chemoterapie, cílená léčba.

News in treatment of prostate cancer-targeted therapy of hormone-refractory prostate cancer

Prostate cancer is one of the leading causes of cancer related death in men, and remains incurable in the metastatic setting. Despite the initial response to androgen deprivation, the disease gradually progresses to a hormone-refractory state due to cumulative genetic alterations in tumour cells. Docetaxel represents the first chemotherapeutic agent with small survival benefit for metastatic hormone-refractory prostate cancer (HRCP). In an attempt to improve survival benefit, several novel drugs targeting specific pathway involved in cel proliferation, angiogenesis, apoptosis are currently under investigation either as single agents or in combination with cytotoxic drugs. Clinical trials evaluate the inhibition of prostate cancer cells growth by vitamin D with cytotoxic therapy. Angiogenesis inhibitors as well as epidermal growth factor receptor blockage are also under clinical investigation in several combinations.

Key words: hormone-refractory prostate cancer, chemotherapy, targeted therapy.

Onkologie 2010; 4(2): 84–88

Karcinom prostaty zaujímá přední pozici nádorových onemocnění u mužů západního světa, mimo nádory kůže. Po karcinomu plic je karcinom prostaty druhou nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění u mužů a je odpovědný za přibližně 13 % všech úmrtí na nádory (1).

U lokalizovaného karcinomu prostaty kurativním výkonem může být operace nebo radioterapie. U lokálně pokročilého a diseminovaného onemocnění je zapotřebí hormonální terapie k potlačení nádorového růstu. Nemoc se postupně transformuje v hormonálně refrakterní onemocnění s narůstajícími genetickými změnami v nádorové buňce nebo mikroprostředí. Docetaxel reprezentuje první cytostatikum s malým benefitem v prodloužení přežití u metastatického hormonálně refrakterního karcinomu (HRCP). V roce 2004 dva randomizované trialy fáze III. SWOG 9916 (2) a TAX 327 (3) signifikantně demonstrovaly redukcí rizika úmrtí o 20–24 % během 3 let ve srovnání s terapií založenou na mitoxantronu.

Docetaxel s prednisonem v třítydenním podání se stal standardní léčbou pro hormonálně refrakterní karcinom prostaty. V druhé linii pro HRCP ale doposud nebyl stanoven standardní postup. Nejčastěji je jako salvage terapie používán mitoxantron s prednisonem. Estramustin

může být kombinován s jinými synergickými látkami s nezkrácenou rezistencí na docetaxel. Vinorelbin v kombinaci s estramustinem nabízí přidání přežití ve srovnání se samotným vinorelbínem (4). Ixabepilone, ne-taxanový mikrotubuly stabilizující agens, prokázal aktivitu u hormonálně refrakterního karcinomu jak v monoterapii, tak v kombinaci s estramustinem. Straptalatin, orální platinový derivát, v kombinaci s pred-

nisonem, prokázal lepší efektivitu ve srovnání se samotným prednisonem v poklesu hladin PSA, objektivních odpovědích, kontrole bolesti a přežití bez progresu onemocnění ve velké studii fáze III. (SPARC). V této studii bylo 51 % pacientů předlčeno docetaxelem (5). Rozpředení molekulárního mechanismu rezistence dává širokou možnost cílené terapii. Několik nových léčiv cílených na angiogenezi, apoptózu, prolife-

Tabulka 1. Cílená léčba u HRCP (6)

Kategorie léku	Agens	Molekulární cíl	Typ antitumorózního efektu
Analoga vitaminu D	Calcitriol (DN-101)	vitamin D receptor	↓proliferace
Inhibitory angiogeneze	Bevacizumab Thaliomid Lenalidomid	Anti-VEGF Mab	↓angiogeneze
Antagonisté endotelinového receptoru	Atrasentan (ABT-627)	Endothelin-A receptor	↓proliferace osteoblastů ↓růst tumoru
Antisense oligonukleotidy a inhibitory malých molekul	Oblimersen OGX-011 OGX-427	Bcl-2 Clusterin HSP27	↑apoptóza ↑apoptóza ↓proliferace ↑apoptóza
Inhibitory tyrozin kinázy	Imatinib mesylate Gefitinib Lapatinib	PDGFR EGFR EGFR a HER2	↓angiogeneze ↓proliferace

VEGF – vascular endothelial growth factor; MAb – monoklonální protilátka; HSP27 – proteiny tepelného šoku; PDGFR – platelet-derived growth factor receptor; EGFR – epidermal growth factor receptor; HER2 – human epidermal growth factor receptor 2

Kontrola onemocnění – otevření nových možností



**SUTENT® v 1. a 2. linii
metastatického renálního
karcinomu (mRCC)^{2,3,4}**

STANDARD v 1. linii^{1,5}

**HRAZEN
v 1. linii
mRCC⁶**

* pro pacienty s nízkým a středním rizikem

Zkrácená informace o přípravku

SUTENT 12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg,

50 mg tvrdé tobolky

Léčiva látka: Sunitinibi malas odpovídají 12,5 mg,

25 mg, 37,5 mg nebo 50 mg sunitinibu v jedné

tobolce. **Indikace:** Neresekovatelný a/ nebo

metastatický maligní gastrointestinální stromální tumor po

selhání léčby imatinib-mesylátem v důsledku rezistence nebo

intolerance, pokročilý a/ nebo metastatický adenokarcinom

ledviny. **Dávkování a způsob podávání:** Doporučená dávka je 50 mg

denně perorálně po dobu 4 po sobě následujících týdnů, následuje

2týdenní pauza (režim 4/2). Na základě individuální bezpečnosti

a snášenlivosti možnost úpravy dávky v přírůstcích po 12,5 mg. Denní dávka by

neměla překročit 75 mg ani by neměla klesnout pod 25 mg. **Kontraindikace:**

Hypersenzitivita na sunitinib-malas nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní**

upozornění: Současné podávání se silnými induktory CYP3A4 může snížit koncentrace

sunitinibu v plazmě, současné podávání se silnými inhibitory CYP3A4 může zvýšit koncentrace

sunitinibu v plazmě a kombinaci s nimi je třeba se vyhnout. Změna barvy kůže je častým nežádoucím

účinkem přibližně u 30 % pacientů. Pacienti by měli být upozorněni na to, že během léčby přípravkem

SUTENT může dojít k reverzibilní depigmentaci kůže/vlasů. Hypertenze byla zaznamenána u cca u 16 %

pacientů se solidními tumory. U pacientů by měl být prováděn screening hypertenze a v případě potřeby její léčba.

Dále by se mělo provádět vyšetření úplného krevního obrazu na začátku každého léčebného cyklu. Snížení ejekční frakce

levé komory $\geq 20\%$ a pod dolní hranici normálních hodnot se objevilo u cca u 2 % pacientů s GIST a u 4 % pacientů s mRCC.

Tyto poklesy LVEF se ukázaly jako neprogresivní a často se při pokračující léčbě zlepšily. Pečlivé sledování klinických známek

a příznaků městnavého srdečního selhání (CHF) je nutné provádět zejména u pacientů s kardiálními rizikovými faktory a/ nebo

s onemocněním koronárních arterií v anamnéze. Pokud jsou přítomny příznaky pankreatitidy nebo jaterního selhání, pacienti

musí užívat přípravku SUTENT přerušit a musí mu být poskytnuta náležitá podpora léčby. **Interakce:** S látkami ze skupiny

silných inhibitorů CYP3A4 a ze skupiny silných induktorů CYP3A4 – viz Zvláštní upozornění. U pacientů užívajících současně

antikoagulační by se měl pravidelně sledovat celkový krevní obraz: koagulační faktory a tělesný stav. **Těhotenství a kojení:**

U těhotných žen nebyly provedeny žádné studie. Není známo, zda je sunitinib nebo jeho primární aktivní metabolit vylučován do

lidského mateřského mléka. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Pacienti by měli být upozorněni, že během léčby se

mohou vyskytnout závratě. **Nežádoucí účinky:** Případy krvácení, některé s fatálním průběhem, zahrnovaly gastrointestinální,

dýchací a močový trakt, krvácení do tumoru a mozkové krvácení. Případy kardiovaskulárních účinků, některé s fatálním

průběhem, zahrnovaly snížení ejekční frakce levé komory a srdeční selhání. Jiné fatální účinky zahrnovaly multisystémové

orgánové selhání, disseminovanou intravaskulární koagulaci, peritoneální krvácení, rabdomyolýzu, cerebrovaskulární příboby,

dehydrataci, adrenální insuficienci, renální selhání, respirační selhání, pleurální efuze, pneumotorax, šok a náhlé úmrtí.

Nejdůležitějšími závažnými nežádoucími účinky vztahujícími se k léčbě pacientů se solidními nádory byly plícní embolie,

trombocytopenie, krvácení do tumoru, febrilní neutropenie a hypertenze. Mezi nejčastější nežádoucí účinky všech stupňů

závažnosti související s léčbou patří: únava; gastrointestinální poruchy, jako jsou průjem, nauzea, stomatitida, dyspepsie,

abdominální bolest, flatulence, zvracení, zácpa, glosodynie, sucho v ústech, bolest v ústech; změna barvy kůže; anémie, neutropenie,

hypotyreóza, bolest hlavy, dysgezie a anorexie; zčernání kůže, palmo-plantární erytrodysestázie; změny barvy vlasů, vyrážka;

bolest končetin; pokles hemoglobinu; zánět sliznice; otok; suchá pokožka; alopecie; epistaxe. **Předávkování:** Nebyl hlášen žádný

případ akutního předávkování. **Uchovávání:** Přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** 30 tobolek

v HDPE lahvičce. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Ltd, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Velká

Británie. **Registrační číslo:** EMA/1/06/347/001-008. **Datum poslední revize textu:** 05/2009. Výdej léčivého přípravku je

vázán na lékařský předpis. Před předepsáním se, prosím, seznámte s úplnou informací o přípravku. Přípravek je hrazen

z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

LITERATURA: 1) Ljungberg B et al. European Association of Urology Guidelines, 2007 edition. 2) Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM et al.

Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. JAMA. 2006 Jun 7; 295(21): 2516-24. 3) Motzer RJ, Michaelson MD,

Redman BG et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived

growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2006 Jan 1; 24(1): 16-24. 4) Motzer RJ, Hutson

TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007 Jan 11; 356(2): 115-24.

5) Figlin RA, Hutson TE et al. Overall survival with sunitinib versus interferon-alfa as first-line treatment of metastatic renal cell cancer

(mRCC). ASCO 2008, Oral 5024. 6) www.sukl.cz/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni

Souhrnné údaje o přípravku jsou k dispozici na adrese:
Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5
tel.: 283 004 111; fax: 251 610 270, www.pfizer.cz

SUT-2009.02.07



Tabulka 2. Vybrané klinické studie s cílenou biologickou léčbou u hormonálně refrakterního karcinomu prostaty (6)

Studie	Fáze	Počet pacientů	Stadium onemocnění	Studiový lék/kombinace	Srovnávací rameno	Výsledky
ASCENT Beer	II	250	metastatický/TX nepředléčení	DN-101 + D/+w	D/1w + placebo	> 50 % PSA odpověď 58 % vs. 49 %, medián přežití 24,5 vs.16,4 měsíců, (<i>P</i> =.01)
ASCENT – 2	III	1 200	metastatický/TX nepředléčení	DN-101 + D/+w	DP	ukončení studie z důvodu nerovnováhy smrti mezi oběma léčebnými rameny
CALGB 90006 Picus (8)	II	79	metastatický/chemo nepředléčení	Bevacizumab + DE	ne	> 50 % PSA odpověď 81 %, medián přežití 21 měsíců
CALGB 904001	III	1 020	metastatický/chemo nepředléčení	Bevacizumab + DP	DP	aktuálně dokončeno
Dahut (9)	II	75	metastatický/chemo nepředléčení	Thalidomid + D/1w	D/1w	> 50 % PSA odpověď 53 % vs. 37 %, medián přežití 28,9 vs.14,7 měsíců, (<i>P</i> =.11)
Ning	II	60	metastatický/chemo nepředléčení	Thalidomid +bevacizumab + D/3w	ne	> 50 % PSA odpověď, 88 %; objektivních odpovědí 66 %; medián přežití bez progresse 18,2 měsíce
Carducci (12)	II	288	metastatický/ asymptomatický	Atrasentan	placebo	medián doby do progresse 196 vs. 129 dní (<i>P</i> =.021)
Carducci (13)	III	809	metastatický	Atrasentan	placebo	bez signifikantního rozdílu doby do progresse, median doby do progresse kostní alkalické fosfatázy 505 vs. 254 dní
EORTC 30021 (14)	II	111	metastatický	Oblimersen + D/3w	D/3w	PSA odpověď, 37 % vs. 46 %; objektivních odpovědí 19 % vs. 24 %; (NS)
Chi (16)	II	82	metastatický nebo lokální recidiva	OGX-11+ DP	DP	bez signifikantního rozdílu v PSA odpovědi, medián přežití bez progresse, 7,26 vs. 5,85 měsíců (NS)
Mathew (18)	II	144	metastatický/ TX nepředléčení	Imatinib + D/1w	Placebo + D/1w	medián doby do progresse 4,4 vs. 5,3 měsíce (<i>P</i> =.49), medián přežití 21,3 měsíců vs. NR (<i>P</i> =.56), zvýšená toxicita v imatinib rameni
Canil (19)	II	40	metastatický nebo nemetastatický	Gefitinib 250 mg/den	Gefitinib 500 mg/den	bez PSA nebo objektivních odpovědí na obou dávkách
D9901 Small (22)	III	127	metastatický, asymptomatický	Sipuleucel-T	placebo	doba do progresse, 11,7 vs. 10 týdnů (<i>P</i> =.052); medián přežití, 25,9 vs. 21,4 měsíců (<i>P</i> =.01)

D1/w – docetaxel týdně; PSA – prostatický antigen; NS – statisticky nesignifikantní; DP 3týdenní docetaxel+prednison; DE – docetaxel+estramustin; D3/w 3týdenní docetaxel; NR – nehodnoceno

raci a imuno-modulaci bylo zařazeno do řady klinických trialů jak v monoterapii, tak v kombinaci s chemoterapií (tabulka 1, 2).

Inhibitory angiogeneze

Proces neovaskularizace je regulovaný systémem růstových faktorů, metaloproteinů a integrinů. Marker nádorové angiogeneze je signifikantně zvýšený u pacientů, kteří mají metastatické onemocnění ve srovnání s těmi muži, u kterých se jedná pouze o lokalizovanou nemoc. Vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) je rozhodující pro indukci tumorové angiogeneze a jeho zvýšené plazmatické hladiny jsou nalezeny u pacientů s metastatickým hormonálně refrakterním karcinomem (6). U metastatického HRCP byl bevacizumab (Avastin) podáván společně s docetaxelem a estramustinem u 79 nepředléčených nemocných ve studii CALGB 90006. Byl prokázán > 50 % PSA pokles u 81 % pacientů s mediánem přežití 21 měsíců. Režim byl velmi dobře tolerován, s minimem trombotických příhod (7).

Thalidomid, další agens s anti-angiogenními vlastnostmi, byl hodnocen v kombinaci s týdenním docetaxelem v randomizovaném trialu fáze II. Přidáním thalidomidu k poklesu > 50 % PSA došlo u 53 % pacientů bez předchozí chemoterapie a také k markantnímu prodloužení přežití ve srovnání se samotným docetaxelem (medián, 28.9 vs. 14.7 měsíců; *P* = 0.11) (8).

Analoga vitaminu D

Několik malignit včetně karcinomu prostaty má prokázanou expresi receptorů vitaminu D (VDRs) Calcitriol syntetická, biologicky aktivní forma vitaminu D, VDR ligand, prokázal inhibici proliferace lidských buněk karcinomu prostaty v synergii s chemoterapií, např. docetaxel, paclitaxel, cisplatina a karboplatina. Dochází k inhibici proliferace, indukci apoptózy, supresi angiogeneze a tumorózní invazivnosti. Randomizovaná studie fáze II. ASCENT (Androgen Independent Prostate Cancer Study of Calcitriol Enhancing Taxotere) srovnávala efektivitu a bezpečnost

calcitriolu s týdenním docetaxelem vs. samotný docetaxel.

Calcitriol byl podáván v tabletové formě den před aplikací docetaxelu. Primární cíl, zaměřený na hodnocení 50% poklesu PSA, neprokázal signifikantní rozdíl mezi oběma rameny, u pacientů s kombinovanou léčbou bylo demonstrováno prodloužení přežití (24.5 vs. 16.4 měsíce) (9).

Antagonisté endotelinového receptoru

Endothelin-1 (ET-1) je silný vazokonstriktor, který je normálně produkovaný kostními buňkami a stimuluje mitogenezi v osteoblastech. Váže se na specifické receptory-endothelin–A (ET-A) nebo endothelin–B (ET-B). Aktivace cesty ligand/receptor může indukovat vazokonstrikci, mitogenezi, nocicepsi a formování kostní matrix. Exprese ET-1 a ET-A receptorů je prokázána jak u primárního karcinomu prostaty, tak u hormonálně refrakterních karcinomů (podíl přibližně

50 %). Plazmatická koncentrace ET-1 je vyšší u HRCP ve srovnání s lokalizovaným onemocněním. Může být spojená s rozvinutím kostních metastáz a bolestí, která je provází. ET-1 může také ovlivňovat růst tumoru, angiogenezi a apoptózu (9).

Atrasetran je orální, vysoce selektivní antagonist ET-A receptoru, který inhibuje biologický efekt ET-1. V randomizované, placebem kontrolované studii fáze II. bylo 288 pacientů s asymptomatickým, hormonálně refrakterním karcinomem prostaty léčeno atrasetranem v dávce 2.5 mg, ev. 10 mg/den nebo placebem. Primárním cílem bylo zhodnocení doby do progresu, sekundární progresu PSA. Medián doby do progresu byl signifikantně delší u nemocných léčených 10 mg atrasetranu ve srovnání se skupinou léčenou placebem (196 vs. 129 dní, $P = 0.021$). Medián doby do PSA progresu byl dvakrát delší v rameni s atrasetranem než v rameni s placebem (155 vs. 71 dní, $P = 0.002$). Léčba atrasetranem byla obecně dobře tolerovatelná (10). Na základě výsledků studie této studie fáze II bylo do studie fáze III. srovnávající atrasetran 10 mg/den nebo placebo zařazeno 809 pacientů s metastatickým HRCP. Primárním cílem bylo stanovení doby do progresu podle klinického a radiologického hodnocení (progrese kostního scanu po 12 týdnech od zahájení terapie). I když ve fázi II byly prokázány velmi slibné výsledky, ve fázi III došlo k selhání signifikantního průkazu benefitu atrasetranu v době do progresu ve srovnání s placebem. Tato diskrepance byla přisuzována velkému počtu pacientů, u kterých došlo po 12 týdnech k progresu podle kostního scanu, ale bez progresu klinické (11).

Induktory apoptózy

Bcl-2 protein je důležitý regulátor apoptózy u řady tkání. Expresí bcl-2 v nádorové tkáni potlačuje apoptózu a může inhibovat odpověď na terapii. Overexpresí bcl-2 je spojená s rezistencí na hormonální terapii a chemoterapii, je prokázána u řady pacientů s hormonálně refrakterním karcinomem. Multicentrický randomizovaný trial EORTC 30021 srovnával terapii oblimersenem (7 mg/kg/dne ve dnech 1–7) s docetaxelem (75 mg/m²/den aplikace den 5 v intervalu 21 dní) versus docetaxel 3týdenní v monoterapii. Do studie bylo zařazeno 111 pacientů, bez předchozí chemoterapie, estramustin byl akceptován. Toxicita G3/4 jak v kombinované léčbě, tak v monoterapii nejvíce zahrnovala únavu (11 % vs. 2 %), febrilní neutropenie (11 % vs. 9 %), průjem (9 % vs. 4 %), mukositidu (9 % vs. 2 %). V hodnocení odpovědi v hladinách PSA nebyl

prokázán signifikantní rozdíl mezi jednotlivými rameny (37 % vs. 46 %) a také ani v objektivních odpovědích (24 % vs. 19 %) (12).

Clusterin je protein, který může podporovat přežití nádorových buněk a propůjčit řadu možností rezistence k léčbě. U buněk karcinomu prostaty exprese clusterinu je spojená se značně sníženou odpovědí na hormonální terapii. OGX-011 je oligonukleotid, který je doplňován na mRNA clusterinu a redukuje jeho expresi. Ve studii fáze I u lokalizovaného karcinomu prostaty, kde byl OGX-11 podáván v kombinaci s androgenní terapií před radikální prostatektomií demonstroval pokles exprese clusterinu v nádorových buňkách (13).

Randomizovaná multicentrická studie fáze II. (NCI CTG IND.165) srovnávala OGX-011 v kombinaci s třítydenním docetaxelem a prednisonem versus docetaxel a prednison u pacientů bez předchozí chemoterapie. V hodnocení PSA a objektivních odpovědí nebyl zaznamenán rozdíl mezi oběma rameny. Medián přežití bez progresu onemocnění byl 7,26 měsíců ve skupině nemocných léčených OGX-011 (vs. 5,85 měsíců v kontrolní skupině) (14). Randomizovaná studie fáze II. hodnotila efektivitu a bezpečnost OGX-011v kombinaci s docetaxelem nebo mitoxantronem v druhé linii léčby pacientů s hormonálně refrakterním karcinomem prostaty, kteří v první linii byli předléčeni docetaxelem. Oba režimy v kombinaci s OGX-011 byly dobře tolerované a spojené s nápadnou odpovědí v poklesu PSA a ústupu algického syndromu (60 % v obou ramenech v mediánu sledování 13,3 měsíce) (15).

Inhibitory proteinů s tyrozinkinázovou aktivitou

Imatinib mesylat (Gleevec) je molekula tyrozinkinázového inhibitoru specificky pro Bcr-Abl, c-Kit a PDGF-R, v experimentu prokázal efektivitu u nádorových buněk karcinomu prostaty v kostní tkáni. Imatinib byl podáván v dávce 400 mg dvakrát denně ve studii fáze II. u pacientů s biochemickým relapsem po definitivní lokální terapii. Nicméně, nedostatečný efekt na dobu zdvojnásobení PSA a výraznou toxicitu při této dávce, vedl k předčasnému ukončení studie. Následný randomizovaný trial u 144 taxany nepředléčených pacientů s progresujícím HRCP a kostními metastázami neprokázal rozdíl v efektivitě a zvýšenou toxicitu v kombinačním režimu docetaxel+imatinib vs. docetaxel a placebo (16).

Expresí receptoru „epidermal growth factor“ (EGFR) u karcinomu prostaty je v přímém

vztahu k progresi onemocnění a přechodu v androgenní rezistenci.

Gefitinib je nízkomolekulární kinázový inhibitor EGFR, který prokázal aktivitu jak u hormonálně dependentního, tak u hormonálně refrakterního karcinomu prostaty. Ve studiích fáze II. v monoterapii demonstroval jak objektivní odpovědi, tak odpovědi v PSA u pacientů s metastatickým i nemetastatickým hormonálně refrakterním karcinomem (17).

Sunitinib malát je multikinázový inhibitor působící inhibici tyrozinkinázových domén receptorů PDGFRA/B a VEGFR 1–3, které hrají roli v angiogenezi a proliferaci nádorových buněk. Studie fáze II. hodnotila efektivitu a toxicitu sunitibu v léčbě hormonálně refrakterního karcinomu prostaty u pacientů progredujících po jednom nebo dvou předchozích chemoterapeutických režimech, z nichž jeden zahrnoval docetaxel. U více jak 30 % nemocných bylo zaznamenáno 12týdenní období bez progresu onemocnění. Sunitinib v monoterapii prokázal efektivitu v léčbě hormonálně refrakterního karcinomu při dobře zvládatelné toxicitě (20).

Inhibitory syntézy androgenů

Abirateron je inhibitor enzymu CYP17 (cytochromu P-17), která selektivně působí na syntézu androgenů a estrogenů. Ve studii fáze II. u metastatického hormonálně rezistentního, docetaxel-refrakterního karcinomu prostaty byla prokázána 40% odpověď v poklesu PSA u pacientů, kteří byli předtím léčeni ketokonazolem (21). Multicentrická, randomizovaná studie fáze III. (NCT00638690) hodnotí abirateron versus placebo u pacientů nepředléčených ketokonazolem, s docetaxel- a hormon-refrakterním karcinomem prostaty.

Imunoterapie

Sipuleucel-T je vakcína připravená in vitro kultivací dendritických buněk s prostatickou kyselou fosfatázou, kterou nalezneme u více než 90 % buněk karcinomu prostaty. Vakcinace je obecně dobře tolerovaná, nejčastějším nežádoucím účinkem je teplota. Studie fáze III (APC8015), placebem kontrolovaná, u 127 pacientů s asymptomatickým metastatickým hormonálně refrakterním karcinomem prostaty hodnotila bezpečnost a efektivitu sipuleucelelu-T. Primárním cílem bylo stanovení doby do progresu onemocnění. V celkovém hodnocení byl zaznamenán signifikantní rozdíl v celkovém přežití u pacientů s vakcinací ve srovnání se skupinou nemocných bez vakcinace (25,9 vs. 21,4 měsíců, $P = 0.01$) (22).

Závěr

U pacientů s hormonálně refrakterním karcinomem prostaty je v současné době kombinace docetaxel v třítydenním podání s malou dávkou prednisonu standardní léčbou první linie.

Prokázal prodloužení přežití a zlepšení kvality života takto léčených nemocných. Pro léčbu HRCP ale stále není jednoznačně stanoven režim v druhé linii. Poznání molekulárních mechanismů vzniku karcinomu prostaty, jeho progresu a rezistence na léčbu může otevřít novou éru cílené terapie. Agens, které se cíleně zaměřují na angiogenzi, apoptózu, proliferaci a růst nádorových buněk jsou zkoušeny jak v monoterapii, tak v kombinačních režimech s docetaxelem.

Literatura

1. American cancer society: prostate cancer statistics. <http://www.cancer.net/prostate>.
2. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *New Engl J Med* 2004; 351: 1513–1520.
3. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *New Engl J med* 2004; 351: 1502–1512.
4. Nakabayashi M, Ling J, Xie W, Regan MM, Oh WK. Response to vinorelbine with or without estramustine as second-line chemotherapy in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Cancer J* 2007; 13: 125–129.
5. Sternberg CN, Petrylak D, Witjes F, et al. Satraplatin (S) demonstrates significant clinical benefits for the treatment of patients with HRCP: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2007; 25(185) [abstr 5019].
6. Stavridi F, et al. Targeted therapeutic approaches for hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Treat Rev* (2010) doi: 10.1016/j.ctrv.2009.06.001.
7. George DJ, Halabi S, Shepard TF, et al. Prognostic significance of plasma vascular endothelial growth factor levels in patients with hormone-refractory prostate cancer treated on Cancer and Leukemia Group B 9480. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1932–1936.
8. Picus J, Halabi S, Rini B, et al. The use of bevacizumab (B) with docetaxel (D) and estramustine (E) in hormone refractory prostate cancer (HRCP): initial results of CALGB 90006. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22. [abstr 1578].
9. 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: 2532–2539.
10. Beer TM, Ryan CW, Venner PM, et al. Double-blinded randomized study of high-dose calcitriol plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel in androgen-independent prostate cancer: a report from the ASCENT investigators. *J Clin Oncol* 2007; 25: 669–674.
11. Nelson JB, Hedican SP, Georgie DJ, et al. Identification of endothelin-1 in the pathophysiology of metastatic adenocarcinoma of the prostate. *Nat Med* 1995; 52: 944–949.
12. Carducci MA, Padley RJ, Breul J, et al. Effect of endothelin-A receptor blockade with atrasentan on tumor progression in men with hormone-refractory prostate cancer: a randomized, phase II, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 679–689.
13. Carducci MA, Saad F, Abrahamsson PA, et al. A phase 3 randomized controlled trial of the efficacy and safety of atrasentan in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2007; 110: 1959–1966.
14. Sternberg CN, Dumez H, Van Poppel H, et al. Multicenter randomized EORTC trial 30021 of docetaxel + oblimersen and docetaxel in patients (pts) with hormone refractory prostate cancer (HRCP). *Proc ASCO Prostate Cancer Symp* 2007 [abstr 144].
15. Chi KN, Eisenhauer E, Fazli L, et al. A phase I. pharmacokinetic and pharmacodynamic study of OGX-011, a 2-methoxyethyl antisense oligonucleotide to clusterin, in patients with localized prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1287–1296.
16. Chi KN, Hotte SJ, Yu E, et al. A randomized phase II. study of OGX-011 in combination with docetaxel and prednisone or docetaxel and prednisone alone in patients with metastatic hormone refractory prostate cancer (HRCP). *J Clin Oncol* 2007; 25(June 20 suppl). [abstr 5069].
17. Saad FS, Hotte SJ, North SA, et al. A phase II study randomized study of custirsens (OGX-011) combination therapy in patients with poor-risk hormone refractory prostate cancer (HRCP) who relapsed on or within six months of 1st-line docetaxel therapy. *J Clin Oncol* 2008; 26(May 20 suppl). [abstr 5052].
18. Mathew P, Thall PF, Johnson MM, et al. Preliminary results of a randomized placebo-controlled double-blind trial of weekly docetaxel combined with imatinib in men with metastatic androgen-independent prostate cancer (AIPC) and bone metastases (BM). *J Clin Oncol* 2006; 24[abstr 4562].
19. Canil CM, Moore MJ, Winquist E, et al. Randomized phase II study of two doses of gefitinib in hormone-refractory prostate cancer: a trial of the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 455–460.
20. Sonpavde G, Hutson TE, Berry WR, Boehm KA, Asmar L. Phase II trial of sunitinib for the therapy of progressive metastatic castration-refractory prostate cancer after previous docetaxel chemotherapy. *Clin Genitourin Cancer* 2008; 6(2): 134–137.
21. Attard G, Reid AH, Yap TA, et al. Phase I flinkal trial of selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *J Clin Oncol* 2008; 26(28): 4563–4571.
22. Small EJ, Schellhammer PF, Gitano CS, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3089–3094.

MUDr. Jana Katolická, Ph.D.

Onkologicko-chirurgické oddělení
Fakultní nemocnice u svaté Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
jana.katolicka@fnusa.cz