

Současné možnosti léčby metastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty

Nikol Rušarová, Hana Študentová

Onkologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc

V poslední době bylo registrováno mnoho nových molekul v léčbě metastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty. Díky nejnovějším výzkumům a objevům nových poznatků v oblasti léčby mCRPC se mnohonásobně zlepšují vyhlídky pacientů na dlouhodobé přežití.

Klíčová slova: metastatický kastročně rezistentní karcinom prostaty, docetaxel, cabazitaxel, abirateron, enzalutamid, imunoterapie, radium-223, denosumab, kyselina zoledronová.

Current treatment management of metastatic castration-resistant prostate cancer

Recently there have been registered many new substances used in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. Due to the newest researches and knowledge breakthroughs in the field of mCRPC treatment, patients' prospects of long-term survival have been improving many times.

Key words: metastatic castration-resistant prostate cancer, docetaxel, cabazitaxel, abiraterone, enzalutamide, immunotherapy, radium-223, denosumab, zoledronic acid.

Úvod

Karcinom prostaty je v dnešní době po nádorech kůže nejčastějším zhoubným nádorem u mužů. Za rok 2014 byla incidence v České republice 6584 a mortalita v témže roce byla 1 693. Hlavním rizikovým faktorem je věk, u mužů mezi 50–60 lety byla v roce 2014 incidence 857 a ve skupině mužů starších 70 let byla incidence již 2822, tedy téměř trojnásobná (1). Mimo věk patří mezi další rizikové faktory i rasová příslušnost. Vyšší výskyt je popisován u afroameričanů, naopak nižší výskyt u mužů hispánské a japonské příslušnosti. Celosvětově existují významné rozdíly v incidenci právě s ohledem na věk, etnické složení obyvatelstva, ale také na úroveň diagnostiky (2). Poměrně velkou měrou se podílí na vzniku karcinomu prostaty i BRCA 2 mutace. Karcinom prostaty u mužů nesoucích BRCA 2 mutaci je spojován s vyšším Gleason skóre a horší prognózou onemocnění (3).

Definice a histologické typy

Karcinom prostaty se řadí mezi hormonálně dependentní nádory. Dle histologického vyšetření je až v 95 % zastoupen adenokarcinom, nejčastěji acinárního typu, který roste zejména v periferní zóně prostaty. Přibližně v 5 % se v prostatě může vyskytnout uroteliální karcinom vycházející z pars prostatica uretrae, dále lymfom či sarkom. Velmi zřídka, dokonce méně než v 1 %, zastupuje karcinom duktální, mucinózní, malobuněčný a karcinom z pečetních buněk (4). Dříve či později se může karcinom prostaty vyvinout v kastročně rezistentní formu. Aby se mohlo mluvit o kastročně rezistentním karcinomu prostaty (CRPC – castration resistant prostate cancer) musí být splněna následující kritéria:

- hladina testosteronu musí být v kastročně rezistentních hodnotách (tzn. pod 50 ng/ml, tj. pod 1,7 mmol/l) a k tomu musí být splněno jedno z následujících dvou kritérií:

- biochemická progresse, tzn. zvýšení prostatického specifického antigenu (PSA) ve třech po sobě následujících měřeních v odstupu minimálně jednoho týdne a/nebo
- radiologická progresse zahrnující dvě nebo více nových kostních metastáz nebo progresse v měkkých tkáních podle RECIST (5).

Možnosti terapie

Chemoterapie

Pro muže se symptomatickým metastatickým CRPC (mCRPC) nebo u nemocných s viscerálními metastázami, kteří jsou v dobrém výkonostním stavu, je na prvním místě podávání docetaxelu (Taxotere®), který vstoupil do léčby v roce 2004 (6, 7). Docetaxel se standardně podává v dávce 75 mg/m² v třítydenních cyklech spolu s prednisonem. Docetaxel se řadí mezi taxanová cytostatika, která zabraňují depoly-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

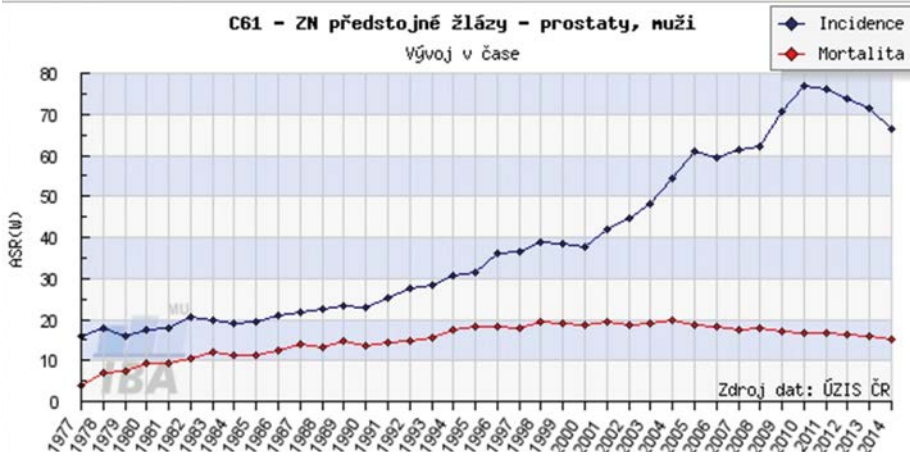
MUDr. Nikol Rušarová, Nikol.Rusarova@fnol.cz

Onkologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Onkologie 2017; 11(4): 200–204

Článek přijat redakcí: 26. 1. 2017

Článek přijat k publikaci: 14. 3. 2017

Obr. 1. Incidence a mortalita karcinomu prostaty (převzato ze svod.cz dne 10. 12. 2016)

merizaci tubulinu, čímž způsobuje zpomalení přechodu z G2 fáze buněčného cyklu do M fáze.

V registrační studii TAX-327 s 1 006 muži byli pacienti randomizováni do tří ramen (docetaxel v dávce 75 mg/m² nebo v dávce 30 mg/m², a mitoxantron v dávce 12 mg/m²). Docetaxel v dávce 75 mg/m² podávaný s prednisonem každé tři týdny měl medián přežití 19,2 měsíců, naproti tomu docetaxel v dávce 30 mg/m² 17,8 měsíců a mitoxantron pouze 16,3 měsíců (6). Mezi nejčastější nežádoucí účinky docetaxelu patří neutropenie grade 3 až 4, která může být komplikovaná febrilní neutropenií až neutropenicou sepsí. Mezi dalšími nežádoucími účinky jsou popisovány zejména gastrointestinální toxicita zahrnující průjemy, nauzeu či zvracení, dále kožní toxicita či periferní neurotoxicita (6). Docetaxel má úhradu v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem u pacientů s mCRPC. O tom, že docetaxel má stále své místo v léčbě mCRPC, není pochyb. Euforie kolem nových hormonálních preparátů tzv. androgen-receptor targeted agents (ARTA) je díky jejich účinnosti a bezpečnostnímu profilu oprávněná, nicméně u nemocného se symptomatickými kostními metastázami je jistě metodou volby docetaxel. Existence primární či sekundární rezistence na ARTA je rovněž známá, bohužel v běžné klinické praxi nám zatím chybí prediktivní faktory, které by nám umožnily zvolit v daný moment tu nevhodnější terapii pro daného pacienta. Ač může být volba preparátu 1. linie na základě přítomnosti symptomů nemoci či rozsahu postižení zřejmá, otázkou je, jak postupovat při progresi nemoci po chemoterapii s docetaxelem, která se v průměru dostaví za 6–8 měsíců. Touto otázkou se zabývala i multicentrická studie fáze II, která se zaměřila na opětovné podání docetaxelu (tzv. docetaxel-rechallenge) u pacientů předléčených

docetaxelem. Tato studie ukázala, že znovupoužití docetaxelu po intervalu bez léčby zachovává aktivitu docetaxelu, dále že tato léčba je velmi dobře tolerována u pacientů předléčených docetaxelem, a že může být spekulováno o tom, že kombinace docetaxelu s dalšími léky by mohla vést k větší aktivitě a mohla by být bezpečnější. Do studie bylo zařazeno 45 pacientů, všichni pacienti dostali alespoň 1 dávku docetaxelu v dávce 75 mg/m² s prednisonem. Částečná biochemická odpověď byla pozorována u 24,5 % pacientů, objektivní odpověď dle RECIST byla pozorována u 25 % pacientů. Medián přežití bez známků progresy byl 5 měsíců a medián celkového přežití 13 měsíců. Poznatky z této studie ukazují, že tato možnost si zaslouží další zkoumání a data je třeba ověřit v prospektivní randomizované studii (8).

Pacienti, u kterých dochází k progresi onemocnění při léčbě docetaxelem, mohou být dle současných doporučení léčeni ve druhé linii kabazitaxelem (Jevtana®), který byl registrován v roce 2010. Studie TROPIC se 755 muži prokázala, že podávání kabazitaxelu s prednisonem u mužů předléčených docetaxelem signifikantně prodlužuje přežití oproti mitoxantronu (medián přežití 15,1 vs. 12,7 měsíců, HR 0,7; p < 0,0001). Užívání kabazitaxelu je doporučováno v třítydenních cyklech v dávce 25 mg/m² spolu s prednisonem v dávce 10 mg/den (9, 10). Mezi nežádoucí účinky patří hematologická toxicita zahrnující neutropenii grade 3 až 4, která se ve studii TROPIC vyskytla až v 82 %, mimo jiné se objevily také trombocytopenie a anémie. Výhodou kabazitaxelu oproti docetaxelu je zejména minimální výskyt periferních neuropatií, což je nespornou výhodou u pacientů, kteří již trpí určitým stupněm neuropatie po předchozí léčbě docetaxelem (10). Dle současného znění

úhrady je kabazitaxel v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem hrazen u pacientů s mCRPC se stavem výkonnosti dle ECOG 0–1 předléčených docetaxelem. Léčba je hrazena do progresy onemocnění (nárůst PSA, vznik bolestí, rentgenologická progresy), maximálně však může být podáno 10 cyklů.

Při selhání léčby jak docetaxelem, tak kabazitaxelem nejsou zatím na základě randomizovaných klinických studií ustanoveny režimy, které by měly zavedenou roli. Nicméně řada pacientů v klinicky dobrém stavu by mohla být kandidátem na další linii chemoterapie. V úvahu přichází chemoterapeutické režimy zahrnující zejména kombinaci karboplatiny s paklitaxelem, kde se předpokládá zachování účinku jiného taxanu. V multicentrické studii fáze II bylo 38 pacientů s CRPC léčeno paklitaxelem v dávce 135 mg/m² a karboplatinou AUC 3 v cyklech po 28 dnech. Léčba probíhala až do progresy onemocnění nebo do projevu významných nežádoucích účinků. V případě výskytu febrilní neutropenie nebo trombocytopenie byly dávky sníženy o 25 %. Primárním cílem studie byla účinnost a snášenlivost kombinace chemoterapeutik a sekundárními cíli bylo zjištění doby do progresy a interval celkového přežití. Medián věku pacientů byl 74,5 let (rozmezí 54–84 let), ve výkonnostním stavu dle ECOG 0–1 bylo 94,7 % pacientů. Medián odpovědi na léčbu byl 6,1 měsíců, medián času do progresy tumoru 3,6 měsíců a medián celkového přežití byl 9,9 měsíců. Kromě toho pokles PSA o > 50 % byl pozorován u 26,3 % pacientů. Léčebný režim byl vcelku dobře tolerován, neutropenie st. 3 a 4 se vyskytla u 79 % resp. 23,7 % pacientů, nebyl pozorován žádný výskyt febrilní neutropenie a trombocytopenie, st. 3 se vyvinul u 79 % pacientů (11). Kombinace paklitaxelu s karboplatinou se jeví jako účinný režim s přijatelnou toxicitou, tato data je však třeba ověřit ve studii fáze III.

Sekundární hormonální manipulace

Pochopení role androgenů ve stimulaci růstu nádorových buněk vedlo k vývoji nových látek s hormonálním účinkem – abirateronu a enzalutamidu.

Abirateron (Zytiga®) blokuje syntézu androgenů nejen v nadledvinách a varlatech, ale také v tumoru. Ireverzibilně inhibuje CYP 17 (17, 20 – lyáza, 17- α -hydroxyláza). CYP 17 reguluje konverzi pregnenolonu a příbuzných steroidů na androgeny. Inhibice 17- α -hydroxylázy vede

k poklesu kortizolu, následně ke zvýšení ACTH. Zvýšená produkce ACTH vede k vyšší produkci mineralokortikoidů, a to může vést až k projevům hypertenze a hypokalemie. Účinnost abirateronu byla prokázána v randomizované klinické studii fáze III (COU-AA-301), kde byl 1 195 mužům s CRPC předléčených docetaxelem podáván abirateron (v dávce 1 000 mg) s prednisonem (10 mg/den) vs. placebo s prednisonem. Výsledkem bylo signifikantní prodloužení celkového přežití v rameni s abirateronem podávaným s prednisonem ve srovnání placeba a prednisonu (medián 15,8 vs. 11,2 měsíců, HR 0,74) (10). Mimo jiné se jako statisticky významná prokázala doba do progresu PSA (8,5 vs. 6,6 měsíců), radiologický nálezn bez progresu (5,6 vs. 3,6 měsíců) a rychlost odesvy PSA (29,5 % vs. 6,5 %). Kromě hypokalemie a hypertenze se mezi nežádoucími účinky léčby abirateronem objevuje zejména retence tekutin a zhoršení jaterních funkcí (12). U pacientů, kteří nebyli léčeni chemoterapií a měli pouze mírné symptomy nebo neměli symptomy žádné, byla účinnost abirateronu prokázána v randomizované dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii fáze III (COU-AA-302). 1 088 pacientů bylo randomizováno do ramene s abirateronem vs. placebo. Medián celkového přežití byl výrazně vyšší v rameni s abirateronem podávaným s prednisonem, než v rameni s placebem podávaným v kombinaci s prednisonem (medián 34,7 vs. 30,3 měsíců, HR 0,81, $p = 0,81$). Mezi nejčastějšími nežádoucími účinky bylo poškození srdce (8 % v rameni s abirateronem vs. 4 % v rameni s placebem), zvýšení alaninaminotransferázy nebo hypertenze (13). Abirateron (Zytiga®) je hrazen v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem u pacientů s mCRPC se stavem výkonnosti dle ECOG 0–2 dříve léčených docetaxelem, u kterých došlo na léčbě docetaxelem k progresi onemocnění. Léčba je hrazena do progresu onemocnění. Dále je abirateron hrazen u pacientů s mCRPC se stavem výkonnosti dle ECOG 0–1, kteří jsou asymptomatictí, či pouze mírně symptomatictí po selhání androgen-deprivační léčby a kteří nebyli dosud léčeni chemoterapií. Léčba je hrazena do progresu onemocnění.

Enzalutamid (Xtandi®) má jiný mechanismus účinku než abirateron. Enzalutamid se váže na androgenní receptor na vazebné místo pro androgeny, čímž zabraňuje vazbě androgenů, vede k inhibici translokace receptoru do jádra a k inhibici vazby receptoru na jadernou DNA.

Ve studii AFFIRM bylo 1 199 mužů s CRPC, kteří byli předléčeni docetaxelem a kteří byli randomizováni do dvou ramen (enzalutamid 160 mg v jedné denní dávce vs. placebo). Ze studie vyplývá, že enzalutamid výrazně prodlužuje přežití ve srovnání s placebem (18,4 vs. 13,6 měsíců, HR 0,63) (14). Enzalutamid je poměrně dobře tolerován. Mezi nežádoucí účinky patří únava (34 % vs. 29 %), průjem (21 % vs. 18 %), vyrážka (20 % vs. 10 %) (12). Další studie fáze III PREVAIL testovala účinnost enzalutamidu u pacientů s mCRPC, kde bylo 1 717 mužů, kteří nebyli předléčeni docetaxelem. Pacienti byli randomizováni do ramene s enzalutamidem nebo do ramene s placebem. Pacienti léčení enzalutamidem měli signifikantně vyšší přežití, než pacienti v rameni s placebem (32,4 vs. 30,2 měsíců, HR 0,71). Dále z výsledků studie vyplývá, že pacienti léčení enzalutamidem měli signifikantně nižší riziko radiologické progresu (12 měsíců bez radiologické progresu 65 % vs. 14 %, HR 0,19) (15). Enzalutamid (Xtandi®) je hrazen u pacientů s CRPC se stavem výkonnosti dle ECOG 0–2, kteří byli předléčeni docetaxelem, léčba je hrazena do progresu onemocnění.

Imunoterapie

Rakovina prostaty se zdá být ideálním cílem pro vývoj terapeutických vakcín, neboť nádorové buňky exprimují na svém povrchu mnoho antigenů a jsou charakterizovány pomalým růstem. Pomalý růst nádoru a velký počet povrchových antigenů by mohly umožnit imunitnímu systému, aby měl dostatek času na vyvolání účinné imunitní odpovědi. Mezi povrchovými antigeny je třeba zmínit prostatickou alkalickou fosfatázu (prostatic acid phosphatase – PAP), PSA a prostatický specifický membránový antigen (prostate-specific membrane antigen – PSMA). Mnoho nádorů, včetně karcinomu prostaty, vyvolává chabou imunitní odpověď. Tento fakt byl přičítán zejména snížené imunogenicitě, kvůli které rakovina prostaty unikala imunitnímu systému. Autologní dendritické buňky mohou být použity k dodání antigenů pro *in vivo* aktivaci T-buněk. Dendritické buňky se získávají leukaferézou a jsou považovány za účinné antigeny prezentující buňky, které iniciují antigen specifickou imunitní odpověď. Sipuleucel-T je autologní dendritická vakcína, která je určena pro zvýšení imunitní odpovědi zprostředkovanou T-buňkami namířenou proti PAP. Přípravuje se z periferních mononukleárních buněk získaných leukaferézou. Tyto získané buňky jsou vystaveny *ex vivo* imuno-

genu (PA2024), který obsahuje PAP fúzovaný na lidské granulocyty a makrofágy stimulující faktor. Po třech dnech jsou tyto aktivované buňky vpraveny zpět pacientovi do krevního oběhu. Infuze aktivovaných dendritických buněk se opakuje ve dvoutýdenních cyklech celkem ve třech aplikacích. Účinnost sipuleucel-T byla demonstrována v dvojitě zaslepené multicentrické randomizované studii IMPACT, které se účastnilo 512 asymptomatických, či pouze minimálně symptomatických pacientů s CRPC. Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1 k léčbě se sipuleucelem-T vs. placebo. Výsledkem studie bylo prodloužení přežití o 4,1 měsíců ve prospěch sipuleucel-T (25,8 vs. 21,7 měsíců, $p = 0,03$). Bohužel vakcína nemá výrazný vliv na hladinu PSA nebo na radiologický čas do progresu onemocnění. Mezi nežádoucí účinky je možné zařadit zejména nauzeu, horečku, bolesti hlavy, únavu nebo infuzí indukovanou zimnici (16). Sipuleucel-T (Provenge®) je schválený v léčbě pouze v USA, v České republice tato vakcína prozatím není k dispozici.

Imunoterapie zažívá v posledních letech v onkologii renesanci. Mimo vakcínu Sipuleucel-T probíhá testování rekombinantní PROSTVAC-VF vakcíny. Tato vakcína používá geneticky upravený virus drubežích neštovic, který obsahuje kopii lidského PSA. Vakcína obsahuje „koktejl“ imunitních adjuvans pro posílení imunitní odpovědi. PROSTVAC-VF je aktuálně testován ve fázi III klinického testování (studie NCT01322490).

V terapii CRPC byl zkoušen i ipilimumab. Jedním z nejdůležitějších inhibičních kostimulačních signálů, které omezují účinnost T-buněk, je CTLA-4 antigen (Cytotoxic T-lymphocyte Associated Protein 4). Ipilimumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti CTLA-4, která se váže na CTLA-4 receptor T-buněk a zvyšuje tím imunitní odpověď. Nicméně u pacientů s CRPC byl ipilimumab testován v randomizované studii a neprokázal zlepšení celkového přežití. Byl podáván v dávce 10 mg/kg ve čtyřech cyklech opakujících se každé tři týdny. Ve srovnání s placebem u pacientů předléčených docetaxelem zvýšil ipilimumab celkové přežití o 1,2 měsíce (11,2 vs. 10 měsíců, HR 0,85; $p = 0,053$) (17). V současné době probíhají u pacientů s CRPC studie s pembrolizumabem, nivolumabem a atezolizumabem. Tyto monoklonální protilátky zaměřené na PD-1 protein (programmed death protein) a PD-L1 ligand (programmed death ligand 1) prokázaly významný klinický účinek u pacientů

s pokročilým melanomem, karcinomem ledvin a u nemalobuněčného karcinomu plic. Z těchto studií v léčbě CRPC prozatím nejsou výsledky.

Radium-223

Radium-223 (Xofigo®) je první alfa zářič, u kterého se potvrdilo prodloužení celkového přežití, a který zlepšuje kvalitu života u pacientů s CRPC. Radium-223 má indikaci u pacientů se symptomatickými kostními metastázami, bez viscerálních metastáz, bez ohledu na to, jestli byli předléčeni docetaxelem, či nikoli. Radium-223 má poločas rozpadu 11,4 dnů a rozkládá se na radon-219. Při svém rozkladu radium vyzařuje vysokoenergetické alfa záření, které indukuje dvojitě zlomy DNA. Benefit radia byl zkoumán ve studii ALSYMPCA, do které bylo zařazeno 921 pacientů. Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1; 614 pacientů do ramene s radium (injekce 50 kBq/kg) a 307 pacientů do ramene s placebem (injekce fyziologického roztoku). Dávky se opakovaly ve čtyřtýdenních cyklech po 6 injekcích. Z výsledků studie vyplývá, že radium-223 významně prodloužuje celkové přežití o 3,6 měsíců (14,9 měsíců vs. 11,3 měsíců při srovnávání radia a placebo, HR 0,7; $p < 0,001$). Hlavní nežádoucí účinky jsou hematologická toxicita (trombocytopenie, neutropenie) a reakce v místě aplikace radiofarmaka (18). Xofigo® je indikován k léčbě dospělých mužů s CRPC, symptomatickými kostními metastázami a bez významných viscerálních metastáz po předchozí léčbě docetaxelem nebo u pacientů, kteří nejsou schopni léčbu docetaxelem podstoupit.

Kostní metastázy

V léčbě kostních metastáz se užívá denosumab (Xgeva®) a kyselina zoledronová (Zometa®). Kyselina zoledronová se řadí mezi bisfosfonáty a podává se v intervalu 3 až 4 týdnů. Kyselina zoledronová může být nefrotoxická a nelze ji tudíž podávat při clearance kreatininu nižším než 30 ml/

minutu. Benefit kyseliny zoledronové byl prokázán v rámci klinické studie s 643 muži, kteří progredovali na androgen deprivační léčbě. Muži byli rozděleni do ramene s kyselinou zoledronovou (v dávce 4 mg a 8 mg) a do ramene s placebem. Pro výrazný výskyt renální insuficience bylo podávání kyseliny zoledronové sníženo pouze na 4 mg. Podávání se opakovalo každé tři týdny. Bylo prokázáno snížení výskytu kostních příhod ve prospěch kyseliny zoledronové (39 % vs. 49 %), dále se prokázalo prodloužení intervalu do rozvoje kostních příhod (488 vs. 321 dní) (19). Denosumab je plně humanizovaná monoklonální protilátka inhibující RANK ligand (receptor activator of nuclear factor kappa-B), klíčový faktor vedoucí k aktivaci osteoklastů. V rámci klinické studie bylo prokázáno, že denosumab je účinnější než kyselina zoledronová. Jednalo se o III. fázi dvojitě zaslepené studie, ve které bylo 1901 mužů rozděleno do ramene s denosumabem (dávka 120 mg) a s kyselinou zoledronovou (dávka 4 mg), podávání každé 4 týdny. Primárním cílem této studie bylo zjištění času do první kostní příhody (patologická fraktura, potřeba radioterapie pro bolesti, potřeba operace, míšní komprese). Výskyt těchto příhod byl u denosumabu později (20,7 vs. 17,1 měsíců, HR 0,82), naopak v prodloužení celkového přežití nebyl prokázán signifikantní rozdíl. Oba dva léky jsou velice dobře tolerovány. Osteonekróza čelisti byla mírně vyšší v souvislosti s podáváním denosumabu (2,3 % vs. 1,3 %), stejně jako výskyt hypokalemie (13 % vs. 6 %), nicméně výsledky nebyly signifikantní (20). Kyselina zoledronová (Zometa®) je v síle 4 mg hrazena u pacientů s hyperkalcemií a destrukcí kostí. Denosumab (Xgeva®) je hrazen v prevenci kostních metastáz u dospělých pacientů s nádorovým onemocněním s osteolytickými, osteoblastickými či smíšenými kostními metastázami.

Diskuze

Z výše uvedeného vyplývá, že máme k dispozici poměrně širokou škálu účinných léků

a i když nás úhradové vyhlášky ze strany plátců zdravotní péče omezují (často více než bychom si sami přáli), naskýtá se nám tu poměrně široké pole působnosti, které léky a hlavně v jaké sekvenci zvolíme. Hlavním vodítkem je pro nás výkonnostní stav nemocného, symptomy nemoci a jeho komorbidit. Současná doporučení odborných společností (ESMO, NCCN, EAU, ČOS) nenadřazují konkrétní sekvenci nad ostatními. Z dostupné literatury rovněž vyplývá, že nelze vytvořit jednoznačný závěr, která sekvence léků je lepší než druhá. K tomu abychom mohli vytvořit hodnověrný závěr, by byla potřeba randomizovaná prospektivní studie srovnávající jednotlivé sekvence head to head, ne jen retrospektivní data z různých pracovišť či registrů. Postupovat bychom vždy měli individuálně s přihlédnutím na potřeby daného pacienta. Pokud není nemocný fit na chemoterapii, pak jej budeme léčit pomocí ARTA či v sekvenci s Radium-223. Měli bychom však mít na paměti, že největšího benefitu a prodloužení délky života můžeme dosáhnout maximálním využitím léčebných modalit, které máme k dispozici. Na druhou stranu však v jiném případě může být spíše žádoucí přijatelná kvalita života než prodloužení délky života za každou cenu. Toť pak skutečné umění onkologie.

Závěr

Léčba CRPC změnila díky registraci nových molekul za posledních 10 let zcela svou podobu. Volbu jejich optimální léčebné sekvence však komplikuje jednak jejich dostupnost, cena, ale také individuální zkušenost daného lékaře. Rozhodující by v daný moment měl být především výkonnostní stav pacientů, komorbidit a v neposlední řadě také preference samotného pacienta. Doufejme, že se v brzké době dočkáme i prediktivních biomarkerů, které nám usnadní výběr nejhodnějšího preparátu či lékové sekvence u konkrétního pacienta.

LITERATURA

1. Epidemiologie zhoubných nádorů [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2016–12–10]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. ISSN 1802–8861.
2. Sohn E. Screening: Diagnostic dilemma. *Nature*. 2015; 528(7582): S120–122.
3. Giri VN, Beebe-Dimmer JL. Familial prostate cancer. *Semin Oncol*. 2016; 43(5): 560–565.
4. Humphrey PA, et al. Histological variants of prostatic carcinoma and their significance. *Histopathology*. 2012; 60(1): 59–74.
5. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. AU- ESTRO- SIOG Gu-

- idelines on Prostate Cancer. [cit. 2016–12–10]. Dostupné z: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016.pdf>
6. 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.
7. Petrylak DP, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(15): 1502–1512.
8. Di Lorenzo G, Buonberba C, Faiella A, et al. Phase II study of docetaxel re-treatment in docetaxel-pretreated castration-resistant prostate cancer. *BJU Int*. 2011; 107: 234–239.
9. Meisel A, von Felten S, Vogt DR, et al. Severe neutropenia during cabazitaxel treatment is associated with survival benefit in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): A post-hoc analysis of the TROPIC phase III trial. *Eur J Cancer*. 2016; 56: 93–100.
10. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel tre-

atment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010; 376(9747): 1147–1154.

11. Kentepozidis N, Soultati A, Giassas S, et al. Paclitaxel in combination with carboplatin as salvage treatment in patients with castration-resistant prostate cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012; 70: 161–168.

12. 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.

13. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a ran-

domised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015; 16(2): 152–160.

14. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol*. 2017; 71(2): 151–154.

15. 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.

16. 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.

17. Beer TM, Kwon ED, Drake CG, et al. Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Ipilimumab Versus Placebo in Asymptomatic or Minimally Symptomatic Patients With Metastatic

Chemotherapy-Naïve Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2017; 35(1): 40–47.

18. Sartor O, Coleman R, Nilsson S, et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15(7): 738–746.

19. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94(19): 1458–1468.

20. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer*. 2012; 48(16): 3082–3092.