

Napříč skupinami pacientů je prognosticky nejvýhodnější kombinace metachronních metastáz a málo objemového onemocnění, zatímco kombinace onemocnění s velkým nádorovým objemem a synchronními metastázami má nejhorší prognózu (5). Proto i volba léčby těchto pacientů by měla zohledňovat míru prognostického rizika (6). Léčebné principy jsou však zatím v zásadě stejné pro synchronní a metachronní metastatické onemocnění (6), vzhledem k novým datům z klinických studií je možné, že tento přístup bude brzy změněn.

Hormonální terapie kastrálně senzitivního metastatického karcinomu prostaty

Androgenní deprivativní léčba

Karcinom prostaty je hormonálně dependentní onemocnění. Účinným androgenem, který má vliv na růst nádorových buněk, je dihydrotestosteron (DHT), který vzniká z testosteronu působením enzymu 5α -reduktázy. Testosteron je produkován majoritně Leydigovými buňkami varlete, malé množství vzniká v kůře nadledvin, v buňkách prostaty, a v periferní tukové tkáni konverzí estradiolu. Nádorové buňky samotné jsou hormonálně aktivní. Proto je snižování hladiny androgenů stále základem léčby u mCSPC – tzv. androgen-deprivativní léčba (ADT).

Cílem hormonální léčby je navození androgenní deprivace – tj. snížení hladin cirkulujících androgenů a následné apoptózy buněk primárního nádoru i metastáz. Postupem času se účinek léčby, vlivem selekce klonů nádorových buněk, jejichž růst není závislý na androgenech, snižuje. Následuje vznik rezistence na hormonální léčbu i přes kastrální hladiny testosteronu a následně progresi onemocnění do tzv. metastatického kastrálně rezistentního karcinomu prostaty (mCRPC). Průměrná doba do vzniku mCRPC je kolem 3 let (7).

Existuje celá řada možností ADT zahrnující chirurgickou kastraci (bilaterální orchiektomie) a farmakologickou kastraci. Mezi způsoby farmakologické kastrace se řadí podávání LHRH agonistů, které přes přechodný počáteční flare efekt způsobují down-regulaci hypofyzárních receptorů a snížení tvorby testosteronu. S ohledem na počáteční přechodné

zvýšení sekrece testosteronu je třeba prvních 3–5 dní souběžně podávat antiandrogeny. Zástupci skupiny jsou goserelin, leuprorelin a triptorelin. Další skupinou léků jsou LHRH antagonisté, u kterých chybí počáteční flare efekt a současně mají lepší bezpečnostní profil stran kardiovaskulárních účinků. Mezi zástupce antagonistů LHRH řadíme degarelix a relugolix. Hormonální léky nové generace tzv. ARTA (androgen receptor targeted agents), mezi něž patří abirateron acetát, enzalutamid, apalutamid a darolutamid se podávají perorálně a musí se kombinovat s agonisty či antagonisty LHRH či chirurgickou kastrací. I přes podobné indikace existují mezi léky ze skupiny ARTA významné rozdíly.

Abirateron acetát

Abirateron acetát a jeho aktivní metabolit abirateron jsou antiandrogeny, které blokují tvorbu testosteronu ve varletech, v nadledvinách i v nádoru mechanismem ireverzibilní inhibice CYP17A1. Nežádoucí účinky léčby abirateronem jsou rozvoj hypertenze a hypokalemie, výskyt periferních otoků, retence tekutin, arteriální hypertenze, kardiální komorbidita jako důsledek blokády syntézy kortizolu a zvýšení hladiny ACTH negativní zpětnou vazbou. Proto je nezbytné podávání prednisonu, který působením na kortikoidní receptory tuto zpětnou vazbu blokuje. Významné prodloužení přežití při podávání ADT + abirateron + prednison u pacientů s mCSPC ukázaly výsledky studií LATITUDE a STAMPEDE, které byly publikovány v roce 2017 a následně byla kombinace zařazena do mezinárodních doporučení (8, 9). Abirateron acetát v indikaci mCSPC se podává v dávce 1 000 mg perorálně jednou denně spolu se zavedenou ADT u pacientů se vstupně generalizovaným onemocněním (M1) s vysokým rizikem časně progresi definovaným splněním dvou ze tří tzv. high risk kritérií: GS ≥ 8 , ≥ 3 kostní metastázy, viscerální metastázy (10). Léčba abirateronem má být zahájena do tří měsíců od zahájení ADT (10).

Enzalutamid

Enzalutamid je selektivní nesteroidní antagonist androgenního receptoru (AR). Působí jako vysoce afinitní kompetitivní inhibitor AR, inhibuje translokaci komplexu AR do jádra

a současně i expresi genů stimulovaných androgeny. Podává se perorálně ve formě 40 mg tablet. Doporučená dávka je 160 mg/den, léčba probíhá kontinuálně každý den. Výhodou oproti abirateronu je, že enzalutamid lze užívat i společně s jídlem a bez nutnosti současného podávání kortikoidů (11).

Nejčastější nežádoucí účinky enzalutamidu jsou únava, bolesti kloubů a svalů, bolesti hlavy, návaly, průjem a ztráta hmotnosti. U enzalutamidu bylo zaznamenáno vyšší riziko epileptického záchvatu, zvláště u pacientů s epilepsií či nadměrným příjmem alkoholu. Enzalutamid na rozdíl od abirateronu nemá mineralokortikotropní efekt (11).

Enzalutamid je indikován k léčbě pacientů s mCSPC v kombinaci s ADT bez ohledu na to, zda je nemoc generalizovaná již v době diagnózy nebo k ní došlo po lokoregionální léčbě a bez ohledu na rozsah metastatického onemocnění. Léčba enzalutamidem musí být zahájena do šesti měsíců od zahájení ADT. Nově, od 15. 3. 2023, má v této indikaci v České republice úhradu.

Apalutamid

Apalutamid je selektivní nesteroidní antagonist AR. Mechanismus účinku je obdobný jako u enzalutamidu a podobný je i výskyt nežádoucích účinků (12). Do léčby mCSPC byl zařazen na základě dat ze studie TITAN (13). Apalutamid v dávce 240 mg perorálně denně je indikován k léčbě pacientů s mCSPC v kombinaci s ADT bez ohledu na to, zda je nemoc generalizovaná již v době diagnózy nebo k ní došlo po lokoregionální léčbě a bez ohledu na rozsah metastatického onemocnění (10). V České republice má úhradu u nemocných s mCSPC bez ohledu na rozsah onemocnění, přičemž má být nasazen do 6 měsíců od zahájení ADT.

Darolutamid

Darolutamid je dalším nesteroidním kompetitivním antagonistou AR ze skupiny ARTA (14). Podává se v dávce 600 mg dvakrát denně a je indikován k léčbě dospělých mužů s metastazujícím hormonálně senzitivním karcinomem prostaty v kombinaci s docetaxelem a androgen deprivativní terapií na základě dat studie ARASENS (22). Evropská léčivá agentura EMA schválila podání darolutamidu +