

# Nové možnosti a pohľad na liečbu kastračne refraktérneho karcinómu prostaty

MUDr. Radovan Barilla, PhD.<sup>1</sup>, doc. MUDr. Igor Andrašina, CSc.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddelenie onkológie a rádioterapie NsP Štefana Kukuru Michalovce, a. s.

<sup>2</sup>Klinika rádioterapie a onkológie, VOÚ, a. s., Košice

Karcinóm prostaty predstavuje najčastejší zhubný nádor, a je druhou najčastejšou príčinou úmrtia v krajinách západnej civilizácie. Pokročilý karcinóm prostaty spočiatku reaguje na podávanie androgén-deprivačnej terapie (ADT), ale postupne sa mení na kastračno-rezistentné ochorenie. Pochopenie mechanizmov, v rámci ktorých dochádza pri karcinóme prostaty (CAP) k tejto zmene, umožnilo využiť blokovanie extratestikulárnych androgénov a ďalších zúčastnených signálnych dráh na použitie vhodných racionálnych terapeutických postupov. Chemoterapia na báze docetaxelu sa dnes považuje za „zlatý štandard“ v prvej línii chemoterapie u pacientov s metastatickým, kastračne rezistentným karcinómom prostaty s dôkazom predĺženia prežívania. Napriek tomu, prognóza týchto pacientov je zlá a medián prežívania zvyčajne nie je dlhší ako 2 roky. Nedávno boli publikované výsledky klinických štúdií fázy III pri viacerých typov liečby, najmä novými antiandrogénmi, novými taxánmi, imunoterapiou, resp. protilátkami. Najdôležitejšou úlohou v liečbe pokročilého karcinómu prostaty je v súčasnosti multidisciplinárny prístup a optimálna sekvencia liečebných postupov.

**Kľúčové slová:** karcinóm prostaty, androgénna deprivačná terapia, kastračne rezistentný, abirateron, docetaxel, cabazitaxel, chemoterapia, imunoterapia, Sipuleucel-T, Prostavac-VF, cielená liečba, cabozantinib.

## New possibilities and view for treatment of castration resistant prostate cancer

Prostate cancer is currently known as the most common cancer and the second leading cause of death from cancer in men in Western population. Advanced prostate cancer is initially sensitive to androgen-deprivation therapy (ADT) but later on progresses to castration-resistant state. Understanding the mechanisms that transform prostate cancer (PCA) into a castration-resistant state enables investigators to explore suppression of extratesticular androgens and other critical pathways to suggest appropriate and rational therapeutic design. Docetaxel based chemotherapy is established as the standard first line chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant advanced prostate cancer with improved survival. However, prognosis remains poor and median survival is usually not longer than 2 years. Several Phase III studies have been completed recently, e.g. with new antiandrogens, new taxanes, immunotherapy and therapeutic antibodies. Multidisciplinary management and optimization of their role and the most appropriate timing is the most important task in the treatment of advanced prostate cancer.

**Key words:** prostate cancer, androgen-deprivation therapy, castrate resistant, abiraterone, docetaxel, chemotherapy, cabazitaxel, immunotherapy, Sipuleucel-T, Prostavac-VF, cabozantinib.

Onkológia (Bratisl.), 2012; roč. 7 (1): 45–51

## Úvod

Karcinóm prostaty (CAP) je najčastejší zhubný nádor u mužov a je druhou najčastejšou príčinou úmrtia pre zhubný nádor hneď po pľúcnom karcinóme v populácii amerických mužov (1). Jeho incidencia sa zvýšila vďaka zlepšenej diagnostike, a najmä ľahkej dostupnosti stanovovania hladín prostatického špecifického antigénu (PSA). Chirurgická liečba a rádioterapia predstavuje pri lokalizovanom karcinóme liečbu, ktorá sa vykonáva s kuratívnu intenciou. Po zlyhaní chirurgickej liečby má rádioterapia stále potenciál vyliečiť časť pacientov. Rovnako naopak, chirurgická liečba môže byť prospešná u časti pacientov po zlyhaní radiačnej liečby. Avšak, ak ani jedna z týchto liečebných modalít nie je úspešná, žiadne ďalšie liečebné možnosti už kuratívnym potenciálom nedisponujú. Liečba metastatického ochorenia po vyčerpaní uvedených liečebných možností zvyčajne zahŕňa potlačenie tvorby androgénov. Androgénna depri-

vačná terapia (ADT) sa vykonáva chirurgicky alebo medikamentózne s využitím antiandrogénov ako kompletná androgénna blokáda (CAB), ale nie je už kuratívnu liečebnou metódou (2). Jej optimálne načasovanie je dnes predmetom rozsiahlych diskusií. Ku konverzii na kastračne rezistentný nádor (progresia ochorenia napriek kastračným hladinám testosterónu) dochádza skôr či neskôr u všetkých, takto chorých pacientov.

## Mechanizmus vzniku kastračne refraktérneho karcinómu prostaty

V procese premeny karcinómu prostaty na kastračne refraktérnu chorobu sa môžu uplatňovať viaceré mechanizmy, pričom medzi najdôležitejšie patria: **1. nadmerná expresia androgénnych receptorov (AR), 2. poškodenie štruktúry alebo funkcie AR, 3. intratumorálna produkcia androgénov nádorovými bunkami, 4. aktivácia AR bez závislosti od**

**ligandu za účasti rastových faktorov, 5. mechanizmy nezávislé od AR (3).**

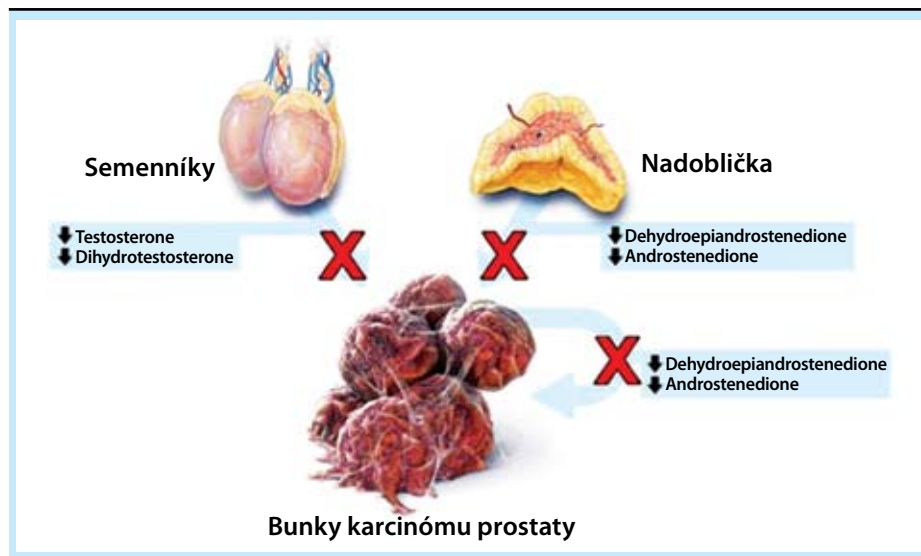
Ukázalo sa, že gén pre AR a dysregulácia proteínov počas progresie je pri zmene na kastračne refraktérny karcinóm prostaty (CRPC) najdôležitejším momentom (4). Nadmerná expresia androgénnych receptorov vedie k ich aktivácii napriek nízkym hladinám cirkulujúcich androgénov (5). Ďalším dôležitým faktorom je mutácia AR, ktorá znižuje receptorovú špecificitu a umožňuje ich aktiváciu, spôsobenú non-androgénymi ligandami, endogénnymi steroidmi, ba dokonca antiandrogénmi (6). Okrem toho, nadmerná expresia enzýmov zahrnutých v androgénnej syntéze steroidov, môže viesť u CRPC k zvýšeným hladinám intratumorálnych androgénov (7). Inou možnosťou konverzie na CRPC je neuroendokrinná diferenciácia karcinómu, ku ktorej dochádza asi u 40 % prípadov, najmä v pokročilej fáze choroby (6). Neuroendokrinné bunky totiž predstavujú terminálnu fázu diferenciá-

cie androgén non-dependentných klonov. Okrem toho, prítomnosť neuroendokrinných peptidov alteruje mikroprostredie a napomáha rastu kastročne rezistentných nádorových buniek. Inou možnou príčinou progresie ku kastročne refraktérnemu karcinómu je génová alterácia. PTEN (fosfatáza tenzín homológ) tumor supresorový gén býva pri karcinóme prostaty podobne ako pri karcinóme obličky často mutovaný, čo býva spojené s chýbajúcim eliminačným efektom PI3-K (fosfatidylinozitol 3 kinázy) s následnou nadprodukciou AKT. Bolo zistené, že pacienti s mutáciou PTEN u včasných štádií CAP majú vyššie Gleasonove skóre a zvýšené riziko vzniku metastáz (8). Medzi ďalšie možné príčiny vzniku CRPC patrí strata imunitnej regulácie a nadmerná nádorová angiogenéza (9, 10).

### Nové antiandrogény a inhibítory ich syntézy

Karcinóm prostaty je zo všetkých zhubných nádorov najviac senzitívny na hormonálnu manipuláciu. Metaanalýza zahŕňajúca 5 000 pacientov z viacerých klinických štúdií zistila, že riziko úmrtia pre karcinóm prostaty v horizonte 10 rokov sa znižuje až o 1/3, ak sa androgénna blokáda začne bezprostredne po stanovení diagnózy namiesto začatia podávania v období progresie karcinómu prostaty (11). Táto blokáda sa však týka iba testikulárnych androgénov, ktoré tvoria asi 60 % prostatických androgénov (12). Hoci sú dnes GnRH agonisty považované za štandard pri supresii testikulárnych androgénov, biochemické pozorovania dejov v prostatickom tkanive potvrdili, že k tvorbe androgénov dochádza aj v samotnej prostate z dehydroepiandrosterónu (DHEA), teda prekursoru, ktorý sa tvorí v oblasti zóny reticularis kôry nadobličiek (12, 13). DHEA je konvertovaný rôznymi mechanizmami na aktívne androgény vo viacerých periférnych tkanivách, vrátane prostaty (15). Po kastrácii u mužov vo veku 69 – 80 rokov dochádza k zníženiu hladiny testosterónu o 97 %. Avšak celkové množstvo androgénov vrátane metabolitov (tzv. celkový androgénny pool), teda optimálna metóda zisťovania celkovej androgénnej aktivity v cirkulácii, je redukovaná iba o 60 %, teda 40 % ich je stále k dispozícii, aby stimulovali prostatické nádorové tkanivo k rastu a proliferácii (14). Tieto androgény, syntetizované v prostate, uplatňujú svoju aktivitu väzbou na androgénne receptory bez preniknutia väčšieho množstva do extracelulárneho prostredia a do periférnej cirkulácie. Aktívne androgény, syntetizované v periférnych tkanivách, sú metabolizované na neaktívne komponenty (hlavne glukuronidy) pred uvoľnením do cirkulácie, čím sa bráni stimulácii iných tkanív. Pritom hladiny testosterónu v metastatickom tka-

**Obrázok 1.** Mechanizmus účinku abirateron acetátu



nive CAP u pacientov po bilaterálnej orchiektómii sú vyššie ako v primárnom CAP u mužov, ktorí orchiektómiu nepodstúpili (22). Androgénna blokáda sa považuje už 70 rokov za účinnú prvú líniu liečby pri metastatickom karcinóme prostaty (16). Avšak berúc na zreteľ, že po kastrácii stále ostáva v prostate asi 40 % aktívnych androgénov, núka sa logicky myšlienka využiť terapeuticky ďalšiu blokádu za účelom zlepšenia liečebných výsledkov a predĺženia prežívania. V nijakej štúdií sa nepodarilo preukázať, že by chirurgická alebo chemická kastrácia samotná viedla k predĺženiu prežívania u pacientov s metastatickým karcinómom prostaty (17), pričom jej efekt je lepší u pacientov s minimálnym postihnutím. Kombinovaná androgénna blokáda (CAB) je marginálne lepšia ako kastrácia samotná, pokiaľ ide o prežívanie bez choroby aj celkové prežívanie, avšak za cenu vyššej toxicity (17). Konverzia CAP na CRPC u pacientov s metastatickým ochorením je častá a donedávna sa považovala za dôvod na ukončenie androgénnej blokády. V skutočnosti ale nádorové bunky ostávajú senzitívne a sú schopné rastu aj pri veľmi nízkych hladinách androgénov, ktoré majú pôvod v nadobličkách. Skutočnosť, že časť pacientov odpovedá na ďalšiu androgénnu blokádu je známa už viac ako 40 rokov. Zaujímavá je najmä skutočnosť, že pomerne veľká časť pacientov odpovedá na tzv. „vynechanie androgénov“ poklesom PSA o 90 % alebo viac, asi u 47 % pacientov, avšak takto navodená liečebná odpoveď je zvyčajne krátka (18, 19). Pre tento fakt existujú dve možné vysvetlenia: 1. vznik hypersenzitivity androgénnych receptorov, 2. vnútrobunkové zmeny, ktoré zapríčinia, že antiandrogény začnú pôsobiť ako parciálny agonista pri zvýšených hladinách androgénnych receptorov (20, 21). Je známe, že intratumorálna syntéza hormónov býva spojená s nadmernou

expresiou niektorých enzýmov, vrátane CYP17, čo môže viesť ku kastročne refraktérnemu stavu, a tiež, že kontinuálna a špecifická inhibícia CYP17 (17 alfa hydroxyláza alebo C17,20-lyáza), kľúčového enzýmu syntézy androgénov a estrogénov, môže navodiť u progredujúcich pacientov s CRPC sekundárnu odpoveď (23). Ketokonazol, nešpecifický CYP inhibitor, mierne inhibuje jeho aktivitu, a vo vysokých dávkach má nepochybne protinádorový účinok u týchto pacientov. Na niektorých pracoviskách sa dostal do používania ako „off label“ liečba (24). Avšak vyššej miere jeho používania bráni signifikantná toxicita asi u 2/3 liečených pacientov.

Skutočnosť, že ku pokračovaniu aktivácie androgénových receptorov dochádza aj u CRPC, viedla k vývoju nových preparátov schopných inhibovať CYP17, blokovat' extragonadálny zdroj tvorby steroidov a brániť intratumorálnej tvorbe androgénov a estrogénov. Dôležitou skutočnosťou je, že syntéza glukokortikoidov zostáva zachovaná, čo vysvetľuje, že u pacientov nedochádza k vzniku nadobličkovej nedostatčnosti. Avšak blokáda CYP17 vedie k objaveniu sa vysokých hladín adrenokortikotropného hormónu (ACTH) a klinických symptómov z toho vyplývajúcich. To je však možné ovplyvniť nízkymi dávkami glukokortikoidov. Abirateron acetát je perorálny, selektívny, ireverzibilný inhibitor CYP17, vďaka ktorému dochádza k inhibícii syntézy androgénov a estrogénov mechanizmom reverzibilnej inhibície CYP17 (25). Mechanizmus jeho účinku znázorňuje obrázok 1.

V klinickej štúdií fázy I, II (COU-AA-001) u pacientov s CRPC bol podávaný abirateron acetát raz denne v dávke 250 – 2 500 mg s cieľom zistiť jeho efektívitu a toxický profil (26). Priaznivý bezpečnostný profil bol pozorovaný vo všetkých dávkach. Najčastejšie prejavy toxicity boli pozorované v súvislosti s nadmernou mineralokortikoidnou aktivitou, a to hypertenzia,

**Tabuľka 1.** Fáza III klinickej štúdie COU-AA-301

	Abirateron (n = 797)	Placebo (n = 398)	HR (95 % CI)	p
OS, mesiace	14,8	10,9	0,646 (0,54 – 0,77)	< .0001
TTP, mesiace	10,2	6,6	0,58 (0,46 – 0,73)	< .0001
rPFS, mesiace	5,6	3,6	0,67 (0,58 – 0,78)	< .0001
PSA odpoveď				
Celkovo	38,0 %	10,1 %		< .0001
Potvrdené	29,1 %	5,5 %		< .0001

*Vysvetlivky: CI – confidence interval, PSA – prostate-specific antigen, rPFS – progression-free survival podľa rádiografického dôkazu; TTP – time to tumor progression*

hyperkalémia a opuchy predkolení. Tieto vedľajšie prejavy boli potláčané podávaním eplerenonu. Spironlakton sa nepodával, keďže je známe, že môže aktivovať AR. U žiadneho pacienta sa nevyvinula nadobličková nedostatočnosť. Rovnako bola pozorovaná protinádorová efektivita spojená s poklesom PSA, zaznamenanými rádiografickými odpoveďami a ústupom symptómov choroby. V tejto štúdii sa u 66 % pacientov zistil pokles PSA viac ako 30 %, u 38 % bola pozorovaná parciálna odpoveď podľa RECIST kritérií. Podobné výsledky boli pozorované aj v klinickej štúdii COU-AA-002 (27). Do ďalšieho klinického skúšania bola odporúčaná dávka 1 000 mg denne kontinuálne. U pacientov nepredliečených docetaxelom bol pokles PSA pozorovaný u 60 – 80 % pacientov a pacienti zo štúdie COU-AA-001, predtým nepredliečení docetaxelom, ďalej dostávali uvedenú dávku. Pokles PSA viac ako 30, 50 a 90 % bol pozorovaný u 80, 70 a 26 % pacientov. Okrem toho, rádiografická odpoveď potvrdená nezávislou komisiou bola pozorovaná u 37 % pacientov a taktiež sa potvrdili ďalšie dôkazy efektivity v zmysle poklesu počtu cirkulujúcich tumorózných buniek (CTC) a normalizácie laktátdehydrogenázy (LDH). Boli realizované 2 klinické štúdie fázy II, ktorých sa zúčastnilo 47 a 54 pacientov, predtým liečených docetaxelom (28, 29). V štúdii COU-AA-003 sa zistili pokles PSA o 30, 50 a 90 % u 68, 51 a 15 %, parciálna remisia podľa RECIST kritérií bola prítomná u 27 %. V štúdii COU-AA-004, kde časť pacientov bola okrem docetaxelu predliečená aj ketokonazolom, PSA pokles o viac ako 50 % bol u 36 % pacientov, 45 % u ketokonazolom nepredliečených a 26 % u ketokonazolom predliečených pacientov. Parciálna remisia sa zistila u 28 % chorých. Prevažná väčšina vedľajších prejavov bola stupňa 1, 2, najčastejšie nauzea, vracanie a únava. Tieto povzbudivé výsledky viedli k náboru a realizácii klinickej štúdie fázy III. Veľká multicentrická, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia COU-AA-301 zahŕňala 1 195 pacientov, v minulosti predliečených docetaxelom, randomizovaných v pomere 2 : 1, ktorí boli liečení abirateronom alebo placebom, v oboch ramenách v kombinácii s nízkou dávkou prednizonu (prednizolonu) (30). Pacienti liečení aktívnou terapiou v kombinácii s pred-

nizonom pri interim analýze dosiahli prežívania vyššie o 3,9 mesiaca, čo bolo štatisticky jasne signifikantné. Podľa najnovších analýz bolo prežívania 15,8 vs. 11,2 mesiacov v prospech skupiny pacientov liečených abirateronom. Aj sekundárne ciele dosiahli štatistickú signifikáciu, čas do progresie 10,2 vs. 6,6 mesiacov, objektívna odpoveď podľa kritérií RECIST 14,0 vs. 2,8 % a celkovo pokles PSA 38,0 vs. 10,1 %. Vedľajšie prejavy boli mierne vyššie v skupine s abirateronom (55 vs. 43 %). Nebol pozorovaný signifikantný rozdiel v miere kardiálnych komplikácií (13 vs. 11 %). Kardiálne úmrtia boli pozorované v minimálnej miere, bez rozdielu podľa skupiny liečených, 1,1 vs. 1,3 %. Výsledky klinickej štúdie sú uvedené v tabuľke 1.

Pri analýze údajov chorých liečených abirateronom sa ukazuje, že pacienti s vyššími hladinami androstendiónu a DHEA úvodne dosiahli lepšie výsledky ako pacienti s nízkymi hladinami (31). Nesteroidné AR antagonisy (flutamid, bicalutamid, nilutamid) sú považované za štandardnú liečbu pokročilého karcinómu prostaty tri desaťročia. Avšak, trvanie odpovede u nich je často kratšie ako 4 mesiace, ich väzba na AR je reverzibilná a paradoxne prítomný agonizmus sa vyskytuje asi u 10 – 15 % pacientov (32). MDV3100 je nový perorálny antagonist, ktorý blokuje väzbu testosterónu k AR, zabraňuje ich transportu do jadra a inhibuje väzbu na DNA. Vo februári 2012 boli prezentované údaje zo štúdie fázy III AFFIRM, ktorá porovnávala preparát MDV3100 s placebom u pacientov, ktorí boli predliečení docetaxelom. V štúdii sa dosiahlo signifikantné predĺženie mediánu celkového prežívania z 13,6 mesiaca na 18,4 mesiaca. V klinickej štúdii fázy I/II Prostate Cancer Clinical Trial Consortium 140 pacientov s CRPC bolo liečených týmto preparátom v dávke vyššej ako 60 mg denne. Bol pozorovaný pokles PSA o viac ako 50 % u 50 – 60 % pacientov bez docetaxelu alebo po liečbe docetaxelom, ktorí boli predliečení jednou alebo viacerými líniami hormonálnej liečby. Pokles PSA o viac ako 90 % bol reportovaný u 10 – 30 % pacientov, čo bolo spojené aj s poklesom CTC a rádiograficky potvrdenou remisiou (33).

## Nové možnosti konvenčnej chemoterapie

Taxány predstavujú skupinu cytostatík s potvrdenou účinnosťou u viacerých solídnych nádorov, vrátane karcinómu prostaty. Docetaxel predstavoval donedávna jediné cytostatikum s dôkazom predĺženia prežívania u CRPC v klinických štúdiách fázy III. V štúdii Souhtwest Oncology Group 9916 pacienti, ktorí boli liečení docetaxelom a estramustifosfátom každé 3 týždne, dosiahli medián času do progresie 6,3 mesiacov a celkové prežívania 17,5 mesiacov (34). Ale po tejto terapii dochádza napokon vždy k progresii choroby a niektorí pacienti na túto liečbu vôbec neodpovedajú. Boli popísané viaceré mechanizmy rezistencie vrátane neprimeranej expresie viacerých transmembránových molekulárnych transportérov a mechanizmu multiliekovej rezistencie. V štúdii TAX 327 bol medián prežívania docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne 18,9 mesiacov (35). Na základe uvedených výsledkov sa stal docetaxel „zlatým štandardom“ v liečbe CRPC.

Cabazitaxel je predstaviteľom novej generácie taxánov, s dokázanou protinádorovou aktivitou aj bunkových línii rezistentných na iné cytostatiká, vrátane docetaxelu. Cabazitaxel vyžaduje vehiculum polysorbát 80 a premedikáciu dexametazonom IV, antihistaminikami a antagonistami H<sub>2</sub> receptorov, hoci hypersenzitívne reakcie sú menej časté ako u docetaxelu. V klinickej štúdii fázy I bolo 25 pacientov so solídnyimi tumormi liečených cabazitaxelom v dávke 10 – 25 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne. Hlavnou, dávkou limitujúcou, toxicitou bola neutropénia, iné vedľajšie prejavy boli mierneho až stredného stupňa, a to hlavne nauzea, vracanie, hnačka, neurotoxicita a únava. Boli pozorované aj liečebné odpovede, vrátane docetaxelom predliečených pacientov (36). V klinickej štúdii fázy III TROPIC bolo liečených 755 pacientov, ktorí boli randomizovaní na skupinu liečených cabazitaxelom a skupinu liečených mitoxantronom v pomere 1 : 1. Pacienti boli v minulosti predliečení docetaxelom, a neboli predliečení mitoxantronom s dôkazom progresie podľa RECIST kritérií alebo nárastom PSA, mali výkonnosť stav 0 – 2 ECOG, primerané orgánové funkcie, ejekčnú frakciu ľavej komory viac ako 50 % a chýbanie mozgových alebo leptomeningeálnych metastáz. Cabazitaxel bol podávaný v dávke 25 mg/m<sup>2</sup> a mitoxantróm 12 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne v kombinácii s 10 mg prednizonu denne, maximálne 10 liečebných cyklov. Bol pozorovaný medián prežívania 15,1 mesiacov vs. 12,7 mesiacov v prospech pacientov liečených cabazitaxelom. Okrem primárneho cieľa, aj sekundárne ciele boli lepšie u experimentálnej liečby, medián prežívania bez progresie 2,8 vs. 1,4 mesiacov, liečebná odpoveď 14,4 vs. 4,4 %

a PSA odpoveď 39,2 vs. 17,8 %. Výsledky klinickej TROPIC štúdie sú uvedené v tabuľke 2.

Najčastejšia toxicita stupňa 3 bola neutropénia, febrilná neutropénia a hnačka, vo vyššej miere v skupine s cabazitaxelom. U 1,3 % pacientov v tejto skupine sa zistilo úmrtie na kardiálnu toxicitu (37). Ďalším preparátom, ktorého efektívnosť sa skúmala u pacientov s metastatickým CRPC bola satraplatina, perorálny platínový derivát, a to v rámci klinickej štúdie fázy III SPARC. V tejto štúdii sa liečilo 950 pacientov satraplatinou s prednizonom alebo placebo s prednizonom, približne polovica bola liečená v minulosti docetaxelom. Zistil sa medián prežívania bez progresie 11,1 vs. 9,7 týždňov, ale **(nebol pozorovaný)** žiadny rozdiel v celkovom prežívaní, ktoré bolo 14,1 mesiacov v oboch liečebných skupinách (38).

### Imunoterapia karcinómu prostaty

Konvenčné postupy v liečbe karcinómu prostaty boli založené na inhibícii účinku androgénov a používaní cytostatík. Imunoterapia je nový prístup v terapii, ktorý spočíva v špecifickej aktivácii imunitného systému hostiteľa proti nádoru. Tento mechanizmus liečby pri prostate má svoje logické teoretické predpoklady, keďže bunky CAP exprimujú viaceré antigény, ako je PSA, prostatická kyslá fosfatáza (PAP) a prostatický špecifický membránový antigén (PSMA). Imunoterapia sústreďuje svoj efekt na prostatické nádorové bunky bez ovplyvnenia buniek okolitého prostredia. V prítomnosti cieľového antigénu dochádza najskôr k aktivácii antigén-prezentujúcich buniek (APC), následne dochádza k prezentácii antigénu T lymfocytom, s ich následným účinkom proti danému antigénu s útlmom ich činnosti. Cieľom imunoterapie je podporiť imunitnú odpoveď týchto efektorov, zameranú proti nádorovým bunkám. Za najdôležitejšie APC stimulujúce T lymfocyty sú považované dendritické, teda antigén prezentujúce bunky (DC). Tieto majú schopnosť senzibilizovať naivné T bunky voči novým antigénom a umožňujú vznik tzv. T pomocných buniek (helperov) a podporu protinádorovej odpovede. Dozrievanie a aktivácia APC môže byť stimulovaná cytokínmi, najčastejšie faktorom stimulujúcim kolónie granulocytov a makrofágov (GM-CSF). Cytokíny podporujú tvorbu a diferenciaciu zrelých monocytov a DC z hematopoetických progenitorových buniek (39). Aktivované APC tvoria tiež cytokíny, ktoré spôsobujú aktiváciu naivných T lymfocytov a ich diferenciaciu na efektorové T bunky. Tieto bunky sú schopné produkovať ďalšie, vlastné cytokíny, nevyhnutné pre ich expanziu a prežitie, napríklad interleukín 2 (IL2) a interferón gamma. Tieto lymfocyty následne infiltrujú do miest nádoru,

**Tabuľka 2.** Zhodnotenie efektivity a vedľajších prejavov klinickej štúdie TROPIC

Účinnosť	Mitoxantron (n = 377)	Cabazitaxel (n = 378)	HR (95 % CI)	p
Medián OS (mesiace) (0,59 – 0,83)	12,7 < .0001	15,1	0,70	
Medián PFS (mesiace) (0,64 – 0,86)	1,4 < .0001	2,8	0,74	
Liečebná odpoveď (%) <sup>a</sup>	4,4	14,4	-	.0005
PSA odpoveď (%) <sup>b</sup>	17,8	39,2	-	.0002
Liečebná odpoveď (%) <sup>c</sup>	7,7	9,2	-	.63
Medián TTP (mesiace)	5,4	8,8	0,61 (0,49 – 0,76)	< .0001
Medián času do PSA progresie (mesiace)	3,1	6,4	0,75 (0,63 – 0,90)	.001
Medián času do zjavnej progresie (mesiace)	Not reached	11,1	0,91 (0,69 – 1,19)	.52
<i>Údaje uvedené ako počet pacientov (n) (%)</i>				
<i><sup>a</sup>n pacienti v skupine: mitoxantron, 204; cabazitaxel, 201</i>				
<i><sup>b</sup>n pacienti v skupine: mitoxantron, 325; cabazitaxel, 329</i>				
<i><sup>c</sup>n pacienti v skupine: mitoxantron, 168; cabazitaxel, 174</i>				
<i>Výsledky: CI – confidence interval, HR – hazard ratio, OS – overall survival, PFS – progression-free survival, PSA – prostate-specific antigen, TTP – time to tumor progression</i>				

kde sú prítomné cieľové antigény a sprostredkujú cytolyzu nádorových buniek.

Sipulecel-T je typ imunoterapie, ktorá používa prezentáciu ex vivo antigénu k navodeniu protilátkovej imunitnej odpovede. Získava sa z mononukleárov z periférnej krvi pomocou leukaferézy, ktoré sú následne obohatené APC. Získané bunky sú potom 36 – 44 hodín kultivované ex vivo s fúznym proteínom (PA2024), ktorý spája PAP a GM-CSF(40). GM-CSF pravdepodobne neurýchľuje vyzrievanie DC, aj keď porovnanie buniek získaných leukaferézou obohatených GM-CSF na jednej strane a vakcíny sipulecel-T na druhej strane, zistili významné zvýšenie koncentrácií cytokínov (IL2, interferón gamma) a aktiváciu T-buniek (41). Po 2 dňoch v kultúre dochádza k aktivácii APC nesúcich antigén a ďalších imunitných buniek (vrátane T lymfocytov) obsiahnutých v kultúre, a tieto sú následne spätnou infúziou podávané pacientovi. Predpokladá sa, že tieto APC bunky nesúce antigén stimulujú T bunky k tomu, aby napádali bunky karcinómu prostaty, exprimujúce PAP. Liečba spočíva v podaní troch aferéz a intravenózných infúzií raz za 2 týždne. Sipulecel-T bol skúšaný v rámci fázy III placebo kontrolovanej štúdie D9901, kde bolo zahrnutých 127 pacientov s asymptomatickým metastatickým CRPC v pomere 2 : 1. Primárnym cieľom štúdie bol čas do progresie choroby. Ten sa nepodarilo naplniť, keďže tento ukazovateľ bol 11,7 vs. 10,0 týždňov. Pozoruhodné bolo významné predĺženie celkového prežívania o 4 mesiace v prospech aktívnej liečby oproti placebo (25,9 vs. 21,4 mesiacov), a so štatistickou významnosťou (42). Ďalšia klinická štúdia DD902A, ktorá zahŕňala 98 pacientov, taktiež ukázala zlepšenie celkového prežívania 19,0 vs. 15,3 mesiacov, avšak štatistická

signifikancia nebola dosiahnutá, pričom čas do progresie nebol rozdielny. Štúdia IMPACT randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia fázy III, do ktorej bolo zaradených 512 mužov v pomere 2 : 1, sledovala primárny cieľ predĺženia celkového prežívania. Pacienti mali výkonnosť ECOG 0 – 1, asymptomatickú alebo minimálne symptomatickú chorobu, nijaké patologické fraktúry ani viscerálne metastázy a žiadna chemoterapia v predošlých 3 mesiacoch pred zaradením do klinického skúšania, pričom však Gleasonove skóre mohlo byť akékoľvek. Aj v tejto štúdii sa podarilo preukázať predĺženie celkového prežívania o 4,1 mesiaca (25,8 vs. 21,7 mesiacov), ale tiež sa nezistil rozdiel v parametri času do progresie (14,6 vs. 14,4 týždňa) (43). Tento účinok bol pozorovaný zhodne vo všetkých podskupinách pacientov (nezávisle od GS, počtu kostných metastáz, hladiny PSA, LDH, výkonnosťového stavu či predliečenia chemoterapiou alebo podávania bisfosfonátov). Treba zobrať na zreteľ, že v oboch týchto štúdiách boli zaradení pacienti s CRPC, buď bez alebo s minimálnymi symptómami choroby. Hoci prevažná väčšina z nich nedostávala pred zaradením do štúdie chemoterapiu, časť z nich (18,2 %), ktorá predtým liečbu chemoterapiou podstúpila, z tejto liečby mala taktiež benefit. Výsledky klinických štúdií s imunoterapiou sú uvedené v tabuľke 3.

PROSTVAC-VF je vírusová vakcína tvorená kombináciou rekombinantného vírusu vtáčích a kravských kiahní, ktoré kódujú PSA a trojicu kostimulačných molekúl T-lymfocytov, medzi ktorými patria antigén 3 spojený s funkciou lymfocytov, intercelulárna adhezívna molekula 1 a B7, nazývané ako TRICOM (44). Táto kombinácia vírusov podporuje protinádorovú imunitu viacerými spôsobmi.

**Tabuľka 3.** Vybrané randomizované klinické štúdie s imunoterapiou s karcinómom prostaty

Imunoterapia	Usporiadanie štúdie	Fáza	Cieľová populácia	Antigén	Počet pacientov	Medián OS	p	Odkaz
Sipuleucel-T	IMPACT (D9902B) porovnávajúci sipuleucel-T vs. placebo; randomizácia 2 : 1; prechod do druhého ramena dovolený	III	asymptomatický metastatický CRPC	PAP/GM-CSF	512	25,8 vs. 21,7 mesiaca	0,03	Kantoff a spol.
Sipuleucel-T	D9902A porovnávajúci sipuleucel-T vs. placebo; randomizácia 2 : 1; prechod do druhého ramena dovolený	III	asymptomatický metastatický CRPC	PAP/GM-CSF	98	19,0 vs. 15,3 mesiaca	0,331	Higano a spol.
Sipuleucel-T	D9901 porovnávajúci sipuleucel-T vs. placebo; randomizácia 2 : 1; prechod do druhého ramena dovolený	III	asymptomatický metastatický CRPC	PAP/GM-CSF	127	25,9 vs. 21,4 mesiaca	0,010	Small a spol.
PROSTVAC-VF	TBC-PRO-002 porovnávajúci PROSTVAC-VF vs. placebo; randomizácia 2 : 1; prechod do druhého ramena možný	II	asymptomatický metastatický RPC	PSA	125	25,1 vs. 16,6 mesiaca	0,006	Kantoff a spol.
PROSTVAC-VF	porovnávajúci PROSTVAC-VF vs. PROSTVAC-VF plus GM-CSF	II	metastatický CRPC (bez predchádzajúcej chemoterapie)	PSA	32	26,6 mesiaca (výsledky uvedené pre jednu celkovú skupinu; žiadny prídavný prínos GM-CSF)	nevýznamné	Gulley a spol.

Ako imunogénny vektor, infikované bunky podliehajú nekróze a uvoľňujú PSA, ktorý je spracovaný nezrelými DC, ktoré môžu byť ďalej aktivované proinflatórnymi cytokínmi akútnej fázy, ktoré sa pri nekróze buniek uvoľňujú tiež. Viaceré klinické štúdie včasnej fázy dokázali bezpečnosť týchto vektorov, indukciu špecifických imunitných reakcií proti PSA a zníženie rýchlosti jeho nárastu. V randomizovanej, dvojito zaslepenej, klinickej štúdií fázy II tejto vakcíny u mužov s asymptomatickým CRPC bol primárnym cieľom medián prežívania bez progresie, ktorý podobne ako v štúdiách so sipuleucelom-T sa nepodarilo zlepšiť (v tejto štúdií bol 3,8 vs. 3,7 mesiaca oproti kontrolnému ramenu), ale celkové prežitie podobne ako v štúdiách so sipuleucelom-T sa predĺžiť podarilo (25,1 vs. 16,6 mesiaca), pri znížení počtu úmrtí o 43 % a predĺžení mediánu celkového prežívania o 8,5 mesiacov (45). Cieľom podávania oboch vakcín bola do istej miery populácia pacientov s obmedzenými vstupnými kritériami, výkonnostného stavu 0 - 1 ECOG, bez viscerálnych metastáz a bez používania opioidov na liečbu bolesti. V prípade štúdie s preparátom PROSTVAC-VF boli tiež vylúčení pacienti s Gleasonovým skóre vyšším ako 7. Pacienti teda boli selektovaní tak, aby bola čo najvyššia šanca uplatnenia prínosu vakcín, čo nemusí byť skôr ako rok po ukončení terapie.

### Imunomodulačná liečba a inhibítory angiogenézy

Thalidomid a lenalidomid majú dokázanú protinádorovú aktivitu pri viacerých solídnych nádoroch a hematologických malignitách. Mechanizmus tohto účinku pri CRPC nie je úplne

objasnený, ale nepochybne sa na ňom podieľa antiangiogénny a imunomodulačný mechanizmus (46). Lenalidomid okrem toho inhibuje VEGF indukovanú PI3-K-Akt, čo prispieva k apoptóze. V klinickej štúdií fázy II autori sledovali, či pridanie thalidomidu k docetaxelu zvyšuje jeho protinádorovú efektívitu u CRPC. Pacienti dostávali docetaxel 30 mg/m<sup>2</sup> raz týždenne v trvaní 3 týždňov s následnou týždňovou prestávkou alebo rovnakú dávkovaciú schému docetaxelu s pridaním thalidomidu 200 mg denne. U pacientov s kombinovanou liečbou sa pozoroval pokles PSA o 53 %, zatiaľ čo pri samotnom docetaxele o 37 %. Thalidomid bolo možné kombinovať aj s GM-CSF (47). V klinickej štúdií fázy II, kde sa podával lenalidomid ako monoterapia u pacientov s CRPC bez predchádzajúcej chemoterapie, sa zistil u 38 % pacientov pokles PSA a zlepšenie v parametri zdvojovacieho času PSA. Okrem toho sa zistila rádiografická odpoveď u 63 % pacientov s trvaním 8 mesiacov (48). Takisto sa zistilo, že lenalidomid môže byť bezpečne kombinovaný s docetaxelom s efektívnosťou u chemoterapiou predliečených, aj nepredliečených pacientov.

Už dávnejšie sa pozorovalo, že zvýšenie hladiny VEGF je v priamej korelácii s pokročilým ochorením, progresiou choroby a kratším prežitím pacientov. V klinickej štúdií fázy III na ASCO 2010 boli publikované výsledky klinickej štúdie, kde sa liečilo 1 050 pacientov s CRPC s kastročnými hladinami testosterónu a vynechaním androgénov, s výkonnostným stavom ECOG 0 - 2 a adekvátnymi hepatálnymi a renálnymi parametrami. Pacienti dostávali docetaxel v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> a prednizon 5 mg 2-krát denne každé 3 týždne, pričom jedna sku-

pina pacientov dostávala bevacizumab 15 mg/kg a druhá skupina placebo. Napriek miernemu zlepšeniu v parametri prežívania bez progresie 9,9 vs. 7,5 mesiacov, sa nedosiahlo signifikantné predĺženie celkového prežívania. Okrem toho, v skupine s pridaným bevacizumabom bola pozorovaná zvýšená morbidita a mortalita (49). V klinickej štúdií fázy II sa skúšal multityrozínkinázový inhibítorsunitinib. U pacientov, u ktorých bola zaznamenaná progresia choroby po liečbe docetaxelom, sa zistil medián prežívania bez progresie 19,4 týždňov a rádiografická parciálna remisia u 11 % z 36 zúčastnených pacientov (50). V klinickej štúdií s iným multiTKI sorafenibom, u pacientov s progresiou choroby počas hormonálnej liečby bez predchádzajúcej chemoterapie u 55 pacientov s pokročilým CA bola pozorovaná parciálna remisia u 4,8 % pacientov a stabilizácia choroby v trvaní viac ako 12 týždňov (51).

### Rastové faktory a ich receptory

Nadmerná expresia receptora pre epidermálny rastový faktor (EGFR) u viac ako 40 % pacientov s karcinómom prostaty dáva teoretické predpoklady na použitie EGFR inhibície pri tejto chorobe. V klinickej štúdií fázy II, kde bolo zaradených 29 pacientov, sa sledovala efektívnosť erlotinibu v štandardnej dávke 150 mg denne u pacientov v monoterapii u predtým neliečených pacientov s CRPC. Bol pozorovaný pokles PSA a jednoročné prežitie 58 a 27 %. Celkovo výsledky klinických štúdií v tejto indikácii doteraz nepreukázali veľký prínos erlotinibu, napriek nadmernej expresii EGFR (52). Predklinické štúdie preukázali, že v bunkách karcinómu prostaty sa

nachádzajú vysoké hladiny receptora pre rastový faktor derivovaný z trombocytov (PDGFR). Imatinib mesylát v monoterapii preukázal minimálnu efektívitu v monoterapii CRPC, keďže nemá priamy protinádorový účinok. Ale svojim pôsobením na mikroprostredie môže zvýšiť vychytávanie cytostatika nádorovými bunkami. Jeho kombináciou s docetaxelom a estramustinom je možné výsledky liečby zlepšiť, avšak za cenu vyššej miery toxicity, okrem iného trombembolických príhod (53). Kostné metastázy u kastrovačného refraktérneho karcinómu prostaty sú spojené s nadmernou expresiou c-MET, s významnou aktivitou v procese proliferácie, prežívania a procesu metastázovania. Zistilo sa, že osteoblasty a osteoklasty exprimujú MET a VEGF receptory. Okrem toho, podtyp 2 VEGFR a MET vykazujú v procese neoangiogenézy synergický efekt. Cabozantinib má schopnosť inhibovať ako c-MET, tak aj VEGFR2 receptory, vďaka čomu dokáže blokovat' progresiu osteoblastických aj osteoklastických metastatických lézií. V klinickej štúdií fázy II Smitha s kolektívom sa pozoroval kompletný alebo parciálny ústup kostných lézií u 85 % pacientov a u ďalších sa pozorovala stabilizácia. Najčastejšie vedľajšie prejavy boli únava, znížená chuť k jedlu a hnačka, zvyčajne nezávažného stupňa. Najzávažnejším vedľajším účinkom stupňa 3 bola hypertenzia. Bolo pozorované zníženie markerov kostného obratu. Odpoveď primárneho tumoru na liečbu a pokles PSA však boli minimálne (54).

Nová generácia bisfosfonátov (denosumab), ktoré pôsobia na kostné metastázy karcinómu prostaty inhibíciou RANK mechanizmu, predstavujú samostatnú problematiku a v tomto prehľadnom článku sa im nevenujeme.

### Inhibítory endotelínových receptorov

Endotelíny predstavujú dôležité regulátory angiogenézy a signálnej transdukcie. Svoju funkciu sprostredkujú pôsobením na endotelínové receptory typu A a B (ET). Atrasentan je inhibítorom A typu receptorov. V klinickej štúdií fázy II bolo zistené predĺženie času do zvýšenia PSA v porovnaní s placebom. Na základe týchto výsledkov bola realizovaná klinická štúdia fázy III, kde u 941 mužov s non-metastatickým CRPC bol podávaný atrasentan 10 mg denne alebo placebo. Medián času do progresie bol 764 vs. 671 dní v prospech atrasentanu, ale bez ovplyvnenia celkového prežívania (55). Napriek tomu, mechanizmus inhibície endotelínových receptorov sa v rámci výskumu celkom neopúšťa, keďže sa zistil pomerne významný efekt v ložiskách kostných metastáz CAP. Ďalším podobným preparátom so špecifickou inhibíciou

ET receptorov typu A je zibotentan (ZD4054). V klinickej štúdií fázy II sa liečilo 312 pacientov aktívnou liečbou v dávke 10 mg alebo 15 mg alebo placebom. Zistilo sa predĺženie prežívania liečených pacientov, a to 23,5, 24,5 a 17,3 mesiacov pre placebo, 10 mg a 15 mg aktívnej liečby, v parametri do progresie boli výsledky podobné. Liečba bola dobre tolerovaná (56).

### Záver

V minulosti sa nepredpokladalo, že bunky karcinómu prostaty dokážu syntetizovať androgény, a teda terapeutické ovplyvnenie androgénov tvorených v semenníkoch sa považovalo za optimálny terapeutický prístup. Avšak údaje získané pri sledovaní metastatického CAP, najmä CRPC potvrdili, že vznik rezistencie na androgénnu blokádu po podávaní GnRH a antiandrogénmi neznamena, že by androgény a ich pôsobenie na androgénne receptory stratilo dôležitú úlohu pri ďalšej progresii choroby. Nový mechanizmus hormonálnej manipulácie ovplyvnením aj androgénov nadobličkového pôvodu a androgénov, syntetizovaných v bunkách CAP (abirateron) sa dostáva do štandardných terapeutických postupov, zatiaľ na základe výsledkov klinických štúdií u pacientov predliečených docetaxelom. Rovnako aj nové formy taxánov (cabazitaxel) iste prispievajú k predĺženiu prežívania tejto populácie pacientov. Rovnako sa ukazuje, že imunoterapia (sipuleucel-T) je ďalšou možnosťou terapeutického prístupu k týmto pacientom, najmä v prípade asymptomatickej choroby. Pri hodnotení uvedených liečebných postupov sa otvárajú viaceré zaujímavé otázky. Efektívnosť konvenčnej chemoterapie štandardne koreluje s biochemickou odpoveďou PSA, čo nemožno povedať v prípade cielej terapie. U pacientov liečených sorafenibom, u ktorých došlo k nárastu hladín PSA, zároveň bolo možné preukázať rádiografickú odpoveď. V klinických štúdiách s imunoterapiou sa pozoruje predĺženie celkového prežívania, ale nie času do progresie, a je známe, že k rozvinutiu terapeutickú odpoveďu je potrebný dlhší časový interval. Niektoré preparáty cielej liečby v kombinácii s docetaxelom nepreukázali významnejšiu efektívnosť alebo mali nepriateľný toxický profil a v ich vývoji sa neplánuje pokračovať (bevacizumab, atrasentan, zibotentan). Hoci metastatický CRPC naďalej ostáva inkurabilným ochorením, nové liečebné možnosti prinášajú nesporný pokrok. V budúcnosti sa najdôležitejšou úlohou ukazujú najmä hormonálnej liečby a imunoterapie, možno ešte pred chemoterapiou u asymptomatických, resp. minimálne symptomatických pacientov a ur-

čiť, ktorý z dvoch účinných taxánov by mal zaujať miesto v prvej línii liečby.

### Literatúra

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2011, 61: 69–90.
2. Huggins C, Hodges CV. Studies in prostatic cancer. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 2002, 167: 948–951.
3. Petrylak DP. Hormone-refractory prostate cancer. *New horizons. Rev Urol* 2003, 5; (Suppl 6): S54–S58.
4. Chen CD, Welsbie DS, Tran C, et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med* 2004, 10: 33–39.
5. Taplin ME, Bublej GJ, Shuster TD, et al. Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostatic cancer. *N Engl J Med* 2004, 332: 1393–1398.
6. Debes JD, Tindall DJ. Mechanisms of androgen-refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1488–1490.
7. Grossmann ME, Huang H, Tindall DJ. Androgen receptor signaling in androgen-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1687–1697.
8. Schmitz M, Grinard G, Margue C, et al. Complete loss of PTEN expression of as possible early prognostic marker for prostate cancer metastasis. *Int J Cancer* 2007, 120: 1284–1292.
9. Fox WD, Higgins B, Maiese KM, et al. Antibody to vascular endothelial growth factor slows growth of an androgen-independent xenograft model of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 3226–3231.
10. Duque JL, Loughlin KR, Adam RM, et al. Plasma levels of vascular endothelial growth factor are increased in patients with metastatic prostate cancer. *Urology* 1999; 54: 523–527.
11. Peto R, Dalesio O: Abstract 328. Prezentácia v rámci ECCO 12, Copenhagen, 2003.
12. Labrie F, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists in the treatment of prostate cancer. *Endocr. Reviews* 2005; 26: 361–379.
13. Belanger B, et al. Comparison of residual C-19 steroids in plasma and prostatic tissue of human, rat and guinea pig after castration: unique importance of extratesticular androgens in men. *J Steroid Biochem* 1989; 32: 695–698.
14. Labrie F, et al. Androgen glucuronides, instead of testosterone, as the new markers of androgenic activity in women. *J Steroid Biochem. Mol Biol* 2006; 99: 182–188.
15. Labrie F. Multiple intracrine hormonal targets in the hormone prostate cancer: opportunities and challenges. *BJU Int* 2007; 100: 48–51.
16. Huggins C, Hodges CV. Studies of prostatic cancer. I. Effect of castration, estrogen and androgen injections on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1; 1941: 293–307.
17. Denis LJ, et al. Maximal androgen blockade: final analysis of EORTC phase III trial 30853. *Eur Urol* 1998; 33: 144–151.
18. Collinson MP, Daniel F, Tyrrell CJ, Teasdale C. Response of the carcinoma of the prostate to withdrawal of flutamide. *Br J Urol* 1993; 72: 662–663.
19. Herrada J, Dieringer P, Logothetis CJ. Characterization of patients with androgen-independent prostate carcinoma whose serum prostate specific antigen decreased following flutamide withdrawal. *J Urol* 1993; 155: 620–623.
20. Chen CD, et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med* 2004; 10: 33–39.
21. Harris WP, Mostaghel EA, Nelson PS, Montgomery B. Androgen deprivation therapy: progress in understanding mechanisms of resistance to and optimizing androgen depletion. *Nat Clin Pract Urol* 2009; 6: 76–85.
22. Mizokami A, et al. The adrenal androgen androstendiol is present in prostate cancer tissue after androgen deprivation therapy and activates mutated androgen receptor. *Cancer Res* 2004; 64: 765–771.

- 23.** Attard G, Beldegrun AS, de Bono JS. Selective blockade of androgenic steroid synthesis by novel lyse inhibitors as atherapeutic strategy for treating metastatic prostate cancer. *BJU Int* 2005; 96: 1241–1246.
- 24.** Small EJ, Halabi S, Dawson NA, Stadler WM, Rini BI, Pictus J, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketokonazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB9583). *J Clin Oncol* 2004, 22: 1025–1033.
- 25.** Ang JE, Olmos D, de Bono JS. CYP17 blockade by abiraterone: Further evidence for frequent continued hormone-dependence in castration-resistant prostate cancer. *Br J Cancer* 2009, 100: 671–675.
- 26.** Attard G, Reid AH, Yap TA, et al. Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4563–4571.
- 27.** Ryan CJ, Smith RM, Fong L, et al. Phase I clinical trial of the CYP17 inhibitor abiraterone acetate demonstrating clinical activity in patients with castration-resistant prostate cancer who received prior ketokonazole therapy. *J Clin Oncol* 2010, 28: 1481–1488.
- 28.** Reid AH, Attard G, Danila DC, et al. Significant and sustained antitumor activity in post-docetaxel, castration resistant prostate cancer with the CYP17 inhibitor abiraterone acetate. *J Clin Oncol* 2010, 28: 1489–1495.
- 29.** Danila DM, Morris MJ, de Bono JS, et al. Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010, 28: 1496–1501.
- 30.** de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1995–2005.
- 31.** Attard G, Swennenhuis JF, Olmos D, et al. Characterization of ERG, AR and PTEN gene status in circulating tumor cells from patients with castration resistant prostate cancer. *Cancer Res* 2009, 69: 2912–2918.
- 32.** Small EJ, Halabi S, Dawson NA, Stadler WM, Rini B, Pictus J, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol* 2004, 22: 1025–1033.
- 33.** Scher HI, Fizazi K, Saad F. Effect of MVD3100, an androgen receptor signaling inhibitor (ARSI), on overall survival in patients with prostate cancer postdocetaxel: Results from the phase III AFFIRM study. *JCO Vol 30, No 5, Suppl* (February 10 2012) LB1.
- 34.** Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustin compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004, 351: 1513–1520.
- 35.** Tannock IF, de Witt R, Berry WR, et al. TAX327 investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004, 351: 1502–1512.
- 36.** Mita AC, Denis LJ, Rowinsky EK, et al. Phase I and pharmacokinetic study of XRP6258 (RP116258A) a novel taxane, administered as a 1-hour infusion every three weeks in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2009, 15: 723–730.
- 37.** de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: A randomised open-label trial. *Lancet* 2010, 376: 1147–1154.
- 38.** Sterberg CV, Whelan P, Hetherington J, et al. Genitourinary Tract Group of EORTC. Phase III trial of satraplatin, an oral platinum plus prednisone vs prednisone alone in patients with hormone refractory prostate cancer. *Oncology* 2005, 68: 2–9.
- 39.** Markowitz S, Engleman EG: Granulocyte macrophage colony-stimulating factor promotes differentiation and survival of human peripheral blood dendritic cells in vitro. *J Clin Invest* 1990, 85: 955–961.
- 40.** Small EJ, Fratesi P, Reese DM, et al. Immunotherapy of hormone-refractory prostate cancer with antigen-loaded dendritic cells. *J Clin Oncol* 2000, 18: 3894–3903.
- 41.** Sheikh NA, Wesley JD, Chadwick E, et al. Characterization of antigen specific T-cell activation and cytokine expression induced by sipuelcel-T. 2011 Genitourinary Cancer Symposium, Orlando, FL, February 17–19, 2011 (Abstr. 155).
- 42.** Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, et al. Placebo controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuelcel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006, 24: 3089–3094.
- 43.** Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuelcel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010, 363: 411–422.
- 44.** Madan RA, Arlen PM, Mohebtash M, et al. Prosvac-VF: A vector-based vaccine targeting PSA in prostate cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2009, 18: 1001–1011.
- 45.** Kantoff PW, Schuetz TJ, Blumenstein BA, et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a poxoviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010, 28: 1099–1105.
- 46.** Siisung TM, Thordardottir S, Gardner ER, Figg WD. Current status of thalidomide and CG-5013 in the treatment of metastatic prostate cancer. *Anticancer agents. Med Chem* 2009, 9: 1058–1069.
- 47.** 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.
- 48.** Nabhan C, Tolzien K, Kelby S, Lestingi T. Single agent activity of lenalidomide in chemotherapy-naive castration-resistant prostate cancer (CRPC) in ASCO/GU Proceedings 2010, 104: (Abstract 161).
- 49.** Kelly W, Halabi S, Carducci MA, George DJ, et al. *J Clin Oncol* 2010, 28: 18s (Abstr. LBA4511).
- 50.** Sonpavde G, Periman PO, Bernold D, et al. Sunitinib malat for metastatic castration-resistant prostate cancer following docetaxel based chemotherapy. *Ann Oncol* 2010, 21: 319–324.
- 51.** Steinbild K, Mross D, Marrant D, Koberle C, et al. *JCO* 2006, ASCO Annual Meeting Proceedings Part I, Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), 2006 (Abstract 3094).
- 52.** Nabhan C, Lestingi TM, Galvez A, et al. Erlotinib has moderate single agent activity in chemotherapy-naive castration-resistant prostate cancer: final results of a phase II trial. *Urology* 2009, 74: 665–671.
- 53.** Lin AM, Rini B, Derynck MK, et al. A phase I trial of docetaxel/estramustine/imetinib in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clin Genitourinary Cancer* 2007, 5: 323–328.
- 54.** Smith DC, et al. Phase II study of cabozantinib (XL184) in a cohort of patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and measurable soft tissue disease. *ASCO GU* 2011, Abstract 127.
- 55.** Nelson JB, Love W, Chin JL, et al. Phase III, randomized, controlled trial of atrasentan in patients with non metastatic, hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2008, 113: 2478–2487.
- 56.** James ND, Borre M, et al. Safety and efficacy of the specific endothelin A receptor antagonist ZD4054 in patients with hormone-resistant prostate cancer and bone metastases who were pain free or mildly symptomatic: a double blind, placebo controlled, randomised, phase II trial. *Eur Urol* 2009, 55: 1112–1123.

**MUDr. Radovan Barilla, PhD.**

Oddelenie onkológie a rádioterapie NsP  
Štefana Kukuru Michalovce, a. s.  
Špitálska 2, 071 01 Michalovce  
barilla14@stonline.sk



# Best of ASCO®

A program licensed by the American Society of Clinical Oncology

## Annual Meeting '12

### Collaborating to Conquer Cancer

[www.asco.org](http://www.asco.org)

# Best of ASCO® Slovakia 2012

Best of ASCO® Meeting

Licensed by the American Society of Clinical Oncology

20. October 2012 | Holiday Inn, Bratislava, Slovakia



**SLS**  
SLOVENSKÁ LEKÁRSKA SPOLOČNOSŤ

**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION