

Prehľad liečby kastračne rezistentného karcinómu prostaty (CRPS)

MUDr. Jana Obertová

II. onkologická klinika LF UK, Národný onkologický ústav, Bratislava

Karcinóm prostaty je veľmi heterogénne ochorenie. Iničiálnou liečbou metastatického štádia je androgén deprivačná terapia, v prípade rozvoja kastračne rezistentného ochorenia je zlatým štandardom chemoterapia kombináciou docetaxelu s prednizonom, ktorá predlžuje prežívanie pacientov. Donedávna neexistovala štandardná 2. líniová liečba. Na podklade výsledkov najnovších klinických štúdií je v súčasnosti alternatívou kabazitaxel a abirateron. Cieľom článku je prezentovať aktuálny prehľad liečby CRCP na podklade výsledkov štúdií fázy III.

Kľúčové slová: karcinóm prostaty, kastračne rezistentný, androgénna deprivácia, chemoterapia, kabazitaxel, docetaxel, abirateron.

Overview of treatment of castration-resistant prostate cancer

Prostatic cancer is a very heterogenic disease. Initial treatment of metastatic disease is androgen deprivation therapy, however upon the time eventually all cases develop castrat resistant disease (CRCP). In CRPC the combination of docetaxel with prednisolone is considered to be the gold standard first line therapy with prolongation of overall survival. Until recently there was not standardly defined second line treatment. According to the international guidelines of today cabazitaxel and abirateron is recommended as second line therapy. The objective of this article is to present a review of the therapy of CRPC upon results from randomised phase III clinical trials.

Key words: prostatic cancer, castrat resistant, androgen deprivation, chemotherapy, cabazitaxel, docetaxel, abirateron.

Onkológia (Bratisl.), 2012; roč. 7(4): 257–262

Úvod

Karcinóm prostaty vo vyspelých krajinách je druhá najčastejšia malignita u mužov a druhá najčastejšia príčina úmrtia na nádorové ochorenie. Celosvetovo sa odhaduje 900 000 nových prípadov a 258 000 úmrtí v roku 2008 (1). V súčasnosti je v USA podľa SEER programu (The National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End results) odhadované celoživotné riziko vzniku karcinómu prostaty u mužov 16 %, s celoživotným rizikom úmrtia na túto chorobu okolo 2,8 % (2). Na Slovensku je situácia podobná, u mužov v incidencii je na druhom mieste po nádoroch pľúc a v mortalite na treťom mieste, za rok 2006 bolo dokumentovaných 1 355 nových prípadov s mortalitou 501 prípadov (3).

Karcinóm prostaty je veľmi heterogénne nádorové ochorenie. Mnoho mužov s touto diagnózou prežíva bez liečby desiatky rokov, zatiaľ čo iní podľahnú chorobe napriek intenzívnej liečbe veľmi rýchlo, mnohokrát v priebehu niekoľkých mesiacov. Aj medzi mužmi vyžadujúcimi systémovú liečbu je vysoká variabilita v odpovedi: niektorí pacienti odpovedajú na androgénnu depriváciu aj desiatky rokov, zatiaľ čo malá časť nereaguje vôbec a podobné rozdiely v efektívnosti sú pozorované aj pri chemoterapii (4).

V súčasnosti kombinácia klinického štádia (rozsah tumoru), výška sérovej hladiny prostatického špecifického antigénu (PSA) a histologický grading (Gleasonovo skóre) patria medzi najdô-

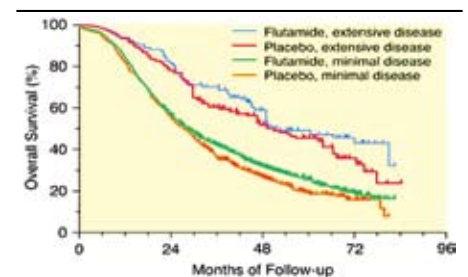
ležitejšie kritériá na výber liečby. Základom liečby lokálneho štádia je radikálna prostatektómia alebo rádioterapia, s prípadnou kombináciou s androgén deprivačnou terapiou (ADT) v neoadjuvantnom alebo adjuvantnom režime, ktoré majú kuratívny cieľ. V prípade recidívy po chirurgickej liečbe má stále rádioterapia kuratívny potenciál a vice versa: po zlyhaní rádioterapie chirurgická extirpácia ešte môže pacienta vyliečiť. V prípade progresie alebo rozvoja metastatického štádia je základom liečby androgénna deprivácia, ktorá môže fungovať niekoľko rokov. Základom ADT je blokovanie tvorby testosterónu kastráciou, či už chirurgickou (bilaterálna orchiektómia), alebo medikamentóznou (podávanie agonistov alebo antagonistov LHRH). V prípade kombinácie s periférnymi antagonistami androgénov sa táto liečba nazýva kompletná alebo maximálna androgénna blokáda (CAB/MAB). Toxicita hormonálnej liečby je mierna (dominujú návaly, strata libida, erektilná dysfunkcia, úbytok kostnej denzity) a akceptovateľná aj u pacientov vo vyšších vekových skupinách, u ktorých sa ochorenie vyskytuje najčastejšie. Prognóza závisí od rozsahu a kinetiky choroby. Analýza pacientov liečených orchiektómiou ± flutamidom na začiatku PSA éry preukázala odhadované celkové prežívanie 30 mesiacov s mediánom prežívania bez progresie (PFS) 18,6 mesiaca (s výlučením elevácie PSA ako progresie) (5). Medián prežívania pacientov s minimálnou chorobou definovanou ako postihnutie axiálneho skeletu

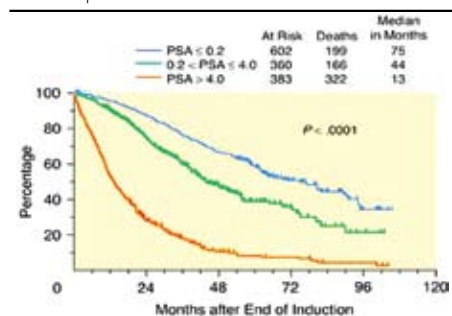
(panva a/alebo chrbtica) a/alebo lymfatických uzlín bolo 51 mesiacov s PFS 46 mesiacov, zatiaľ čo pacienti s extenzívnou chorobou definovanou ako prítomnosť viscerálnych metastáz a/alebo postihnutie apendikulárneho skeletu (dlhé kosti, lebka, rebrá ± axiálny skelet) preživali 27,5 mesiaca s PFS 16 mesiacov (obrázok č. 1).

Pokles PSA pri ADT pri metastatickom karcinóme prostaty sa začal považovať od konca 90. rokov za dôležitý prognostický faktor, avšak až veľká štúdia s 1 345 pacientmi kvantifikovala jeho pokles a potvrdila jeho význam (6). ADT s poklesom PSA do 7 mesiacov \leq 0,2 ng/ml je spojený s lepšou prognózou (celkové prežívanie 75 mesiacov) oproti pacientom s poklesom medzi 0,2 – 4 ng/ml (44 mesiacov) a pacientom s poklesom $>$ 4 ng/ml (13 mesiacov) obrázok č. 2.

V prípade progresie ochorenia napriek dosiahnutej a trvajúcej kastračnej hladine testosterónu ($<$ 50 ng/dl) sa ochorenie stáva kastračne rezistentným.

Obrázok 1. Krivka prežívania v závislosti od rozsahu ochorenia: minimálna verus extenzívna choroba



Obrázok 2. Krivka prežívania v závislosti od veľkosti poklesu PSA

Kastračne rezistentný karcinóm prostaty

Sekundárne hormonálne manipulácie

Napriek chýbaniu kontrolovanej randomizovanej štúdie preukazujúcej benefit na prežívanie sa často používajú ďalšie liečebné možnosti nazývané sekundárne hormonálne manipulácie. Najčastejšie ide o pridanie periférneho antiandrogénu, ak mal pacient len sólo kastračnú liečbu, alebo v prípade CAB vysadenie periférneho antiandrogénu. Približne u 15 – 35 % pacientov je pozorovaná odpoveď v trvaní 3 – 5 mesiacov (7-11). Ďalšie v súčasnosti čoraz menej uplatňované hormonálne manipulácie sú podávanie estrogénov, kortikoidov alebo 1. generačných inhibítorov CYP17 (ketokonazol, aminoglutetimid), posledne menované s vysokou mierou toxicity u viac ako 2/3 pacientov.

Chemoterapia

1. líniová liečba

Do začiatku 90. rokov 20. storočia bola cytotoxická chemoterapia u mužov s CRPC považovaná za relatívne neefektívnu. V raných klinických štúdiách objektívne odpovede boli 10 – 20 % s mediánom prežívania nepresahujúcim 12 mesiacov (12, 13).

Hodnotenie liečebnej odpovede bolo komplikované nepresne stanovenými kritériami posudzujúcimi účinok terapie. Väčšina mužov s CRPC má kostné metastázy, ktoré sa ťažko posudzujú podľa štandardných onkologických kritérií na odpoveď vychádzajúcich z merania mäkkotkanivových lézií. Dôsledkom toho, okrem indikátorov klinického benefitu ako zlepšenie bolesti, spotreby analgetík a kvality života, boli zakomponované aj iné ciele do hodnotenia efektivity liečby: predovšetkým meranie hladín PSA s kvantifikovaním poklesu, ktoré sa zaviedlo koncom 90. rokov a medzi najnovšie skúmané prístupy patrí meranie počtu cirkulujúcich nádorových buniek (14 – 17). Pri hodnotení efektu liečby treba počítať aj s možným fenoménom prechodnej elevácie PSA zväčša počas prvých

Tabuľka 1. Porovnanie štúdie SWOG 9916 a TAX 327

	režim	PSA<50 %	RR	TTP	OS	HR pre úmrtie
SWOG 9916 (n = 770)	docetaxel + estramustin	50 %	17 %	6,3 mes.	17,5 mes.	0,80 p = 0,02
	mitoxantron + prednizon	27 %	11 %	3,2 mes.	15,6 mes.	
TAX 327 (n = 1 006)	docetaxel (3t) + prednizon	45 %	12 %	7,9 mes.	18,9 mes.	0,76 p = 0,009
	docetaxel (1t) + prednizon	48 %	8 %	8,2 mes.	17,4 mes.	
	mitoxantron + prednizon	32 %	7 %	7,8 mes.	16,5 mes.	

8 týždňov s následnou PSA odpoveďou vyskytujúcim sa u 7 – 40 % pacientov od začatia chemoterapie (18). Tieto problémy spojené s presným hodnotením efektu systémovej liečby pri metastatickom ochorení sú dôvod, že jednou zo všeobecne akceptovaných podmienok na zavedenie nového lieku do štandardného používania stále zostáva predĺženie celkového prežívania.

Mitoxantron

Koncom 90. rokov prvý chemoterapeutický režim, ktorý sa začal používať vo väčšej miere u pacientov s CRPC, bola kombinácia mitoxantrónu s prednizonom. Dve randomizované štúdie preukázali, že kombinácia mitoxantrónu s kortikoidom v porovnaní s kortikoidom samotným dokáže zlepšiť kvalitu života pacientov s CRPC s lepšou úľavou bolesti, ale bez vplyvu na celkové prežívanie (19, 20).

V roku 1996 bola FDA (The United States Food and Drug Administration) schválená do liečby CRPC a je historicky považovaná za prvý štandardný chemoterapeutický režim, proti ktorému sa následne porovnávali novšie režimy.

Docetaxel

V roku 2004 dve štúdie s použitím docetaxelu s prednizonom alebo estramustínom preukázali signifikantné predĺženie prežívania oproti pacientom liečeným kombináciou mitoxantrónu s prednizonom. Obe štúdie sú zhrnuté v tabuľke č. 1. Pre lepší toxický profil bola kombinácia docetaxelu s prednizonom akceptovaná za štandardný 1. líniový chemoterapeutický režim pri CRPC (21, 22).

2. líniová liečba

Donedávna neexistovala štandardná 2. líniová liečba CRPC. Mitoxantron má určitú efektívitu u pacientov s progresiou po docetaxeli, podobne aj vinkalkaloidy ako vinorelbín, vinblastín v kombinácii s estramustínom alebo kortikoidom, avšak tieto nikdy neboli testované v tomto klinickom štádiu v rámci fázy III štúdií a v 2. líniovej liečbe CRPC sa používajú iba na základe výsledkov dosiahnutých u chemoterapiou nepredliečených pacientov.

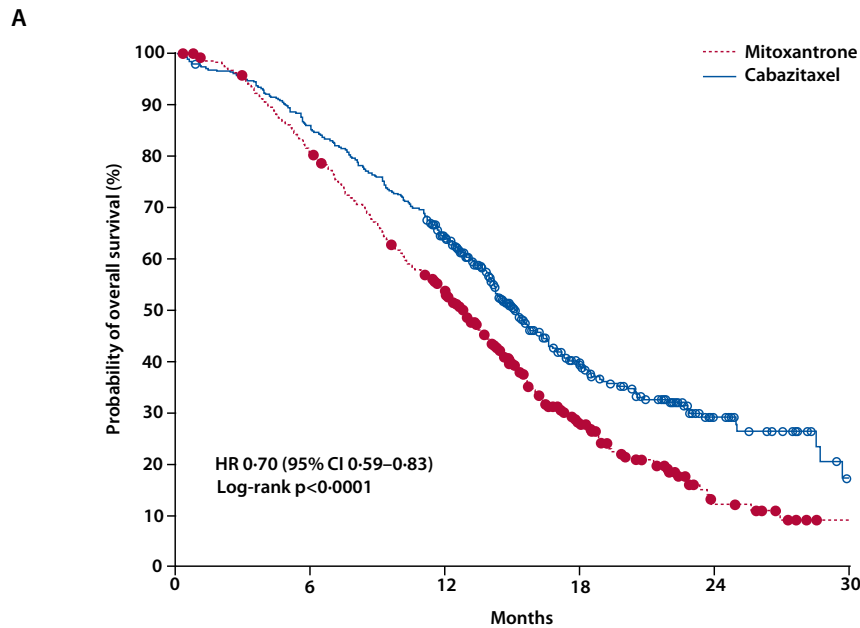
Kabazitaxel

Prvý liek, ktorý dokázal predĺženie prežívania pacientov v 2. línii, je kabazitaxel, údaje boli prvýkrát prezentované na ASCO 2010. Kabazitaxel je nový semisyntetický taxánový derivát fungujúci ako mikrotubulový stabilizátor. V predklinických štúdiách preukázal rovnakú efektívitu ako docetaxel na nádorové modely senzitivne na taxány a zároveň účinnosť aj na nádorových modeloch rezistentných na taxány doteraz používané v klinickej praxi. Štúdia fázy III TROPIC, do ktorej bolo zaradených 755 pacientov, porovnávala kabazitaxel v dávke 25 mg/m² každé 3 týždne s prednizonom 10 mg/deň s kontrolným ramenom mitoxantron 12 mg/m² s prednizonom (24). Primárnym cieľom štúdie bolo predĺženie prežívania, sekundárne ciele boli predĺženie prežívania bez progresie, objektívna odpoveď, PSA odpoveď (pokles ≥ 50 %), odpoveď na bolesť, celková bezpečnosť (toxicita). Do štúdie mohli byť zaradení pacienti s CRPC, ktorých ochorenie sprogredovalo po liečbe obsahujúcej docetaxel, pacienti nesmeli byť predliečení mitoxantrónom. Do štúdie bolo zaradených 30 % pacientov predliečených ≥ 2 líniami chemoterapie.

Medián prežívania pacientov liečených kabazitaxelom bol signifikantne dlhší 15,1 mesiaca oproti 12,7 mesiaca liečených mitoxantrónom. Riziko úmrtia bolo znížené o 30 % (HR = 0,70 [95 % CI: 0,59 – 0,83], p < 0,0001) v prospech kabazitaxelu (obrázok č. 3A). Štatisticky významné rozdiely sa dosiahli aj v ďalších ukazovateľoch. Objektívna odpoveď (14,4 v. 4,4 %) i PSA-odpoveď (39,2 v. 17,8 %), sa pozorovali vo vyššom počte u pacientov liečených kabazitaxelom, bol dlhší čas prežívania bez progresie (2,8 v. 1,4 mesiaca, HR 0,74 [95 % CI: 0,64 – 0,86], p < 0,0001) a čas do progresie tumoru (8,8 v. 5,4 mesiaca, HR 0,61 [95 % CI: 0,49 – 0,76], p < 0,0001). Jediným ukazovateľom, v ktorom sa nedosiahol štatisticky významný rozdiel bolo ovplyvnenie bolesti (9,2 v. 7,7 %). Tu treba mať na pamäti, že kontrolné rameno nebolo s placebom.

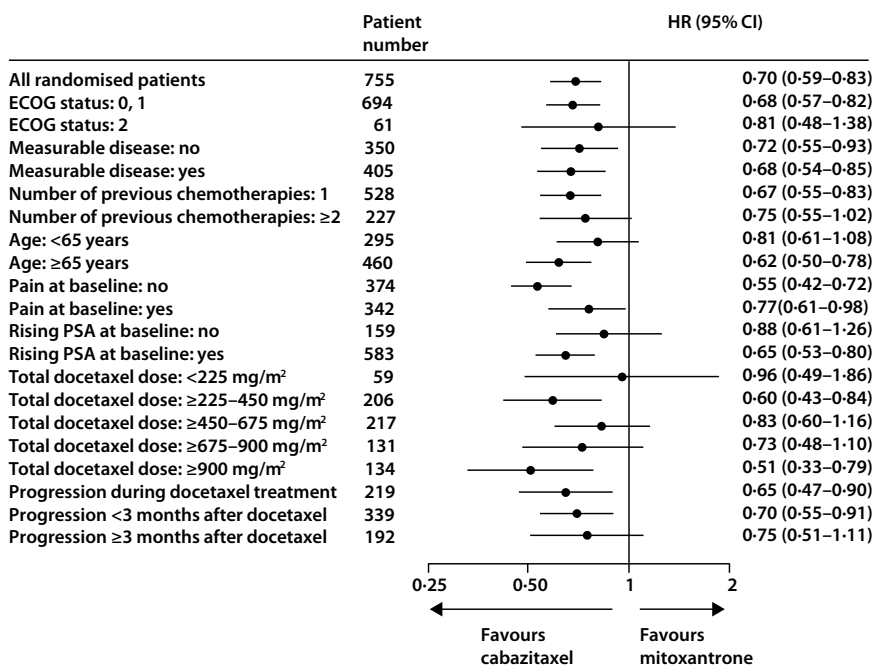
Subanalýza preukázala výraznejší benefit u pacientov s agresívnejšou chorobou s priamou progresiou (29 %) počas liečby docetaxelom (HR 0,65), prípadne do 3 mesiacov (45 %) od ukončenia docetaxelu (HR 0,70) v porovnaní s pacientmi s progresiou po > 3 mesiacoch (HR 0,75), ako aj u pacientov s vysokou kumulatívnou dávkou do-

Obrázok 3a: Celkové prežívanie pacientov liečených v štúdií TROPIC. B. Subanalýza štúdie TROPIC.



Number at risk	0	6	12	18	24	30
Mitoxantrone	377	300	188	67	11	1
Cabazitaxel	378	321	231	90	28	4

B



etaxelu (18 %) > 900 mg/m² (HR 0,51). Z liečby mali rovnaký úžitok pacienti z mladšej (< 65 rokov), ako aj staršej vekovej skupiny (> 65 rokov). Detaily subanalýzy sú na obrázku č. 3B.

Najčastejšou toxicitou kabazitaxelu bola myelosupresia, s počtom st. ≥ 3 neutropénií 82 %, leukopénií 68 %, anémii 11 % a trombocytopénií 4 %. Napriek vysokému percentu neutropénií počet febrilných neutropénií bol len 8 %. Až 18 pacientov (5 %) v ramene s kabazitaxelom zomrelo do 30 dní od poslednej dávky, z toho 7 (2 %) v dôsledku neutropénií a jej konsekvencií oproti 9 pacientom (2 %) v kontrolnom rame-

ne s 1 úmrtím v neutropénií. Tieto úmrtia boli zaznamenané počas iniciálnej fázy štúdie a po odporúčaní štúdiovej komisie u rizikových pacientov podávať profylaxiu s rastovým faktorom už nebolo zaznamenané ďalšie úmrtie v dôsledku febrilnej neutropénií. Z nehematologickej toxicity dominujúcou bola hnačka 47 %, z toho st. ≥ 36 %, nauzea 34 % a eméza 23 %, avšak len výnimočne závažného stupňa (2 %). Periférna neuropatia bola u 14 % pacientov, avšak len výnimočne dosiahla závažný stupeň (st. ≥ 31 % (3 pacienti)).

V tejto štúdií bolo zaradených 25 % pacientov s viscerálnymi metastázami, 54 % mali merateľnú

chorobu, čo potvrdzuje veľa zaradených pacientov so zlou prognózou. Tieto faktory, ako aj infiltrácia kostnej drene a predchádzajúca chemoterapia sa môžu podieľať na vysokom počte neutropénií a febrilných neutropénií aj v kontrolnom ramene. Historické porovnanie so štúdiami s mitoxantronom v 1. líniovej sekvencii zaznamenalo podstatne menej neutropénií st. 3 – 4 22 % v štúdií TAX 327 v porovnaní s 58 % v štúdií TROPIC.

Kabazitaxel v kombinácii s prednizonom bol FDA (17. 6. 2010) a EMA (17. 3. 2011) schválený u pacientov s CRPC po predchádzajúcej liečbe docetaxelom. V liečbe sa odporúča profylaxia na prevenciu hypersenzitívnych infúzných reakcií a profylaxia s rastovým faktorom na prevenciu febrilnej neutropénií u pacientov nad 65 rokov, predchádzajúcou extenzívnou rádioterapiou, zlým výkonnostným stavom, predchádzajúcou febrilnou neutropéniou, prípadne inými rizikovými faktormi.

V súčasnosti prebieha aj štúdia s kabazitaxelom v 1. línií porovnávajúcom sa s docetaxelom.

Abirateron

Zlepšené pochopenie biológie CRPC viedli k rozvoju nových prístupov, ktoré sú prínosom aj u pacientov s CRPC s progresiou po chemoterapii na báze taxánu, ako aj tých, ktorí nie sú kandidátmi na chemoterapiu. Blokáda syntézy androgénov pomocou enzýmov cytochrómu P450 CYP17, ktorý je kľúčový v tvorbe testosterónu, prebieha okrem semenníkov v nadobličkách a prostatickom nádorovom tkanive a predstavuje novú perspektívnu liečebnú modalitu (25).

Abirateron je steroidný ireverzibilný inhibitor enzýmu 17-alfa-hydroxysteroid-dehydrogenázy (CYP17), ktorý v štúdií COU-AA-301 fázy III preukázal signifikantný benefit aj na celkové prežívanie u pacientov predliečených taxánom (26). Tisícstodeväťdesiatpäť pacientov predliečených docetaxelom bolo randomizovaných 2 : 1 na liečbu abirateron 1 000 mg/deň + prednizon 10 mg/deň verzus prednizon. Nárast PSA nebol sólo kritériom na ukončenie liečby. Primárnym cieľom štúdie bolo predĺženie prežívania, sekundárne ciele boli PSA odpoveď, čas do PSA progresie, predĺženie prežívania bez progresie, odpoveď rádiografická a na bolesť, celková bezpečnosť (toxická). Do štúdie bolo zaradených aj 30 % pacientov predliečených dvoma líniami chemoterapie, 10 % pacientov malo postihnutie pečene, 45 % lymfatické uzliny.

Liečba abirateronom signifikantne predĺžila celkové prežívanie (HR 0,65 [95 % CI: 0,45 – 0,77], p < 0,001) 14,8 mesiaca oproti 10,9 mesiaca na placebo (obrázok č. 4), rádiografické PFS 5,6 v. 3,6 mesiaca (HR 0,67 [95 % CI: 0,59 – 0,78], p < 0,001), dosiahla vyššiu celkovú odpoveď (14,0 v. 2,8 %), PSA

odpoveď (29,1 % v. 5,5 %, $p < 0,001$), signifikantnú úľavu bolesti (44 v. 27 %) s mediánom trvania zlepšenia 10,3 v. 5,6 mesiaca a 2-násobné predĺženie času do vzniku skeletárnej udalosti (9,9 v. 4,9 mesiaca). Details subanalýzy sú na obrázku č. 5.

Toxicita vyplýva z mechanizmu účinku s kompenzačným nárastom ACTH mediovaným hypotalamickou odpoveďou na parciálnu adrenokortikálnu inhibíciu. ACTH uvoľnenie môže spôsobiť nárast mineralokortikoidnej produkcie, čo vedie k hypertenzii a hypokaliémii. Ak je abirateron podávaný spolu s prednizonom, pacienti zväčša nemajú príznaky z adrenálnej insuficiencie a takisto redukuje exces z ACTH mediovej stimulácie. Najčastejšou toxicitou boli retencia tekutín a edémy 31 %, nauzea 30 %, eméza 21 %, hypokaliémia 17 %, hnačka 18 %, boli mierneho stupňa a len výnimočne (do 1 – 3 %) závažného stupňa. Hypertenzia bola u 10 %, z toho závažná len výnimočne (1 %).

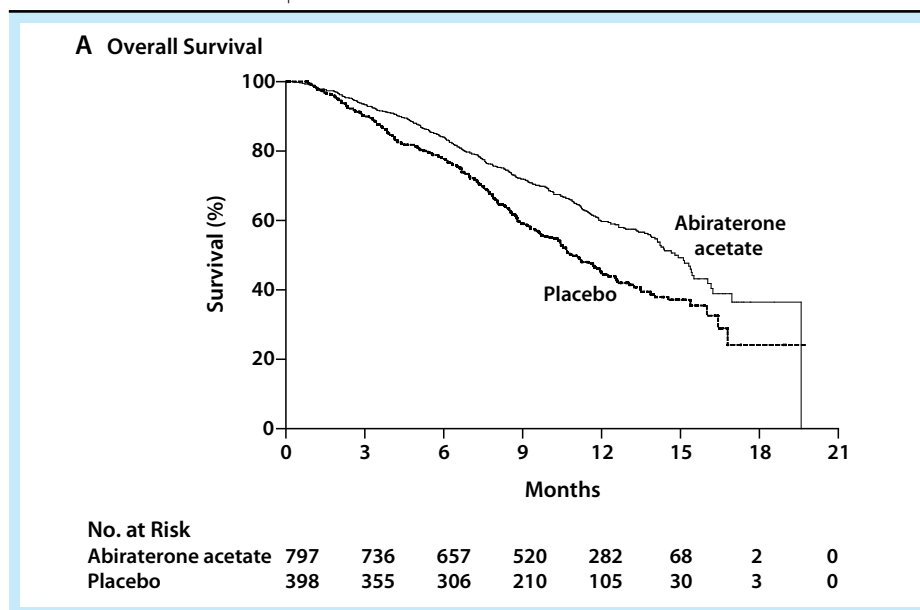
Abirateron prináša aj nové pohľady v hodnotení odpovede na liečbu. Počiatková zvýšená izotopová aktivita na kostnom skene naznačujúca progresiu ochorenia by mala byť interpretovaná s opatrnosťou po začatí liečby abirateronom. V klinickej štúdií fázy II až 12 pacientov z 23 (52 %) zaznamenalo zhoršenie nálezu sprevádzané poklesom PSA > 50 %, u 11 z týchto 12 následný kostný sken preukázal zlepšenie alebo stabilizáciu (27).

Abirateron v kombinácii s prednizonom bol FDA (28. 4. 2011) a EMA (5. 9. 2011) schválený na liečbu CRPC po predchádzajúcej chemoterapii obsahujúcej docetaxel.

Na ASCO 2012 boli prezentované výsledky preliminárnej analýzy zo štúdie fázy III COU-AA-302 porovnávajúca abirateron (AA) + prednizon (P) proti placebo (PL) + prednizon u pacientov s CRPC ešte neliečených chemoterapiou s randomizáciou 1 : 1 (28). Primárnym cieľom bolo stanovenie OS a rádiografického PFS (rPFS). Abirateron signifikantne predlžuje rPFS (nedosiahnuté v. 8,3 mes.) so silným trendom predĺženia celkového prežitia (nedosiahnuté v. 27,2 mes.), so signifikantným benefitom na všetky sekundárne ciele (tabuľka č. 2). Tolerancia liečby je akceptovateľná: st. 3/4 hypertenzia 3,9 v. 3 %, hypokaliémia 2,4 v. 1,9 %, ALT↑ 5,4 v. 0,7 %, AST↑ 3,0 v. 0,9 %. Nezávislá monitorovacia komisia na podklade benefitu v prospech abirateronu odporučila odslepenie štúdie a preradenie pacientov z placebového ramena na liečbu abirateronom (43 %). Výsledky tejto štúdie naznačujú možnosť predradit' liečbu abirateronom pred chemoterapiu.

Obdobné štúdie prebiehajú aj s konkurenčným nesteroidným reverzibilným inhibítorom CYP17 orteronelom (29).

Obrázok 4. Krivka celkového prežívania v štúdiu s abirateronom



Tabuľka 2. Výsledky preliminárnej analýzy štúdie COU-AA-302

	AA + P (median, mes.)	PL + P (median, mes.)	HR (95% CI)	p
rPFS	nedosiahnutý	8,3	0,43 (0,35, 0,52)	< 0,0001
OS	nedosiahnutý	27,2	0,75 (0,61, 0,93)	0,0097
čas do užívania opiátov (nádorová bolesť)	nedosiahnutý	23,7	0,69 (0,57, 0,83)	0,0001
čas do iniciácie chemoterapie	25,2	16,8	0,58 (0,49, 0,69)	< 0,0001
čas do deteriorácie ECOG-PS	12,3	10,9	0,82 (0,71, 0,94)	0,0053
čas do PSA progresie	11,1	5,6	0,49 (0,42, 0,57)	< 0,0001

MDV3100

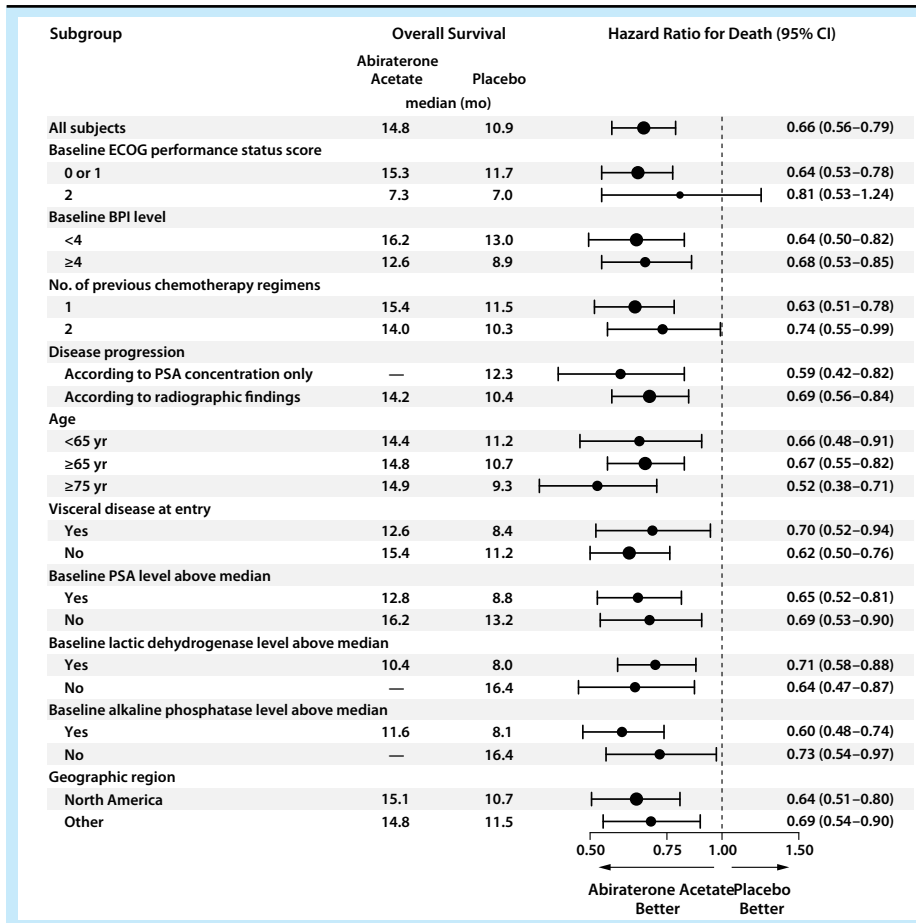
Pri progredujúcom CRPC je častou molekulárnou zmenou nadmerná expresia androgénových receptorov (AR). MDV3100 je nový špecifický antagonist androgénového receptora blokujúceho androgénnu signalizáciu na viacerých úrovniach. Inhibuje väzbu na androgénový receptor, nukleárnu transláciu AR a inhibuje asociáciu AR s DNA v jadre. Údaje zo štúdie AFFIRM fázy III s MDV3100 160 mg/deň s randomizáciou 2 : 1 s 1 199 mužmi s CRPC predliečených docetaxelom, prezentované prvýkrát na GU ASCO 2012 preukázali signifikantné predĺženie celkového prežívania 18,4 mesiaca oproti placebo s mediánom 13,6 mesiaca (HR 0,63 [95 % CI: 0,53 – 0,75], $p < 0,0001$), s rádiografickým PFS 8,3 v. 2,9 mesiaca (HR 0,40 [95 % CI: 0,35 – 0,47], $p < 0,0001$) (30). MDV3100 bol dobre tolerovaný bez rozdielu v počte nežiaducich účinkov medzi ramenami.

V súčasnosti prebieha štúdia PREVAIL (NCT01212991) u asymptomatických alebo minimálne symptomatických pacientov s metastatickým karcinómom prostaty ešte neliečených chemoterapiou (29).

Iné liečebné modality

Sipuleucel-T

Sipuleucel-T je z autológnych pacientových dendritických buniek pripravená vakcína, posilňujúca T bunkovú imunitnú odpoveď na prostatickú kyslú fosfatázu. V štúdií fázy III IMPACT bolo randomizovaných v pomere 2 : 1 proti placebo 512 pacientov s asymptomatickým alebo minimálne symptomatickým CRPC, len malá časť (18,2 %) bola predliečená chemoterapiou (31). Bolo dosiahnuté signifikantné predĺženie celkového prežívania 25,8 mesiaca oproti placebo 21,7 mesiaca (HR 0,78, $p = 0,03$), aj keď PFS nedosiahlo signifikanciu (14,6 v. 14,4 týždňa). Toxicita bola mierneho stupňa a vyplývala z podania vakcíny (trúška, horúčka, nauzea, cefalea) s ústupom zvyčajne do dvoch dní. Absencia objektívnych parametrov na meranie odpovede na podanie vakcíny sťažuje posudzovanie benefitu u pacienta a následnú potrebu iniciovať ďalšiu liečbu. Sipuleucel-T je registrovaný FDA (29. 4. 2010) aj EMA. Nie je presne zadaný optimálny čas podania Sipuleucelu-T, zdá sa, že

Obrázok 5. Krivka celkového prežívania v štúdií s abirateronom

jeho aplikácia by mohla byť vhodná u relatívne asymptomatických pacientov bez rýchlej progresie ochorenia.

Alfaradin

Alfaradin je rádioizotop Radium-223, ktorý v štúdií fázy III ALSYMPCA s 922 pacientmi s CRPC so skeletárnymi metastázami bez viscerálneho postihnutia s progresiou na docetaxele alebo nevhodnými na chemoterapiu docetaxelom preukázal signifikantné predĺženie celkového prežívania 14,0 mesiaca oproti placebo 11,2 mesiaca (HR 0,70) s redukciami skeletárných udalostí 13,6 v. 8,4 mesiaca (HR 0,61) (32 – 34). Liečba bola dobre tolerovaná s minimálnym nárastom myelosupresie oproti placebo (st. ≥ 3 neutropénie 1,8 v. 0,8 % a trombocytopenie 4 v. 2 %).

Záver

Liečba CRPC za posledné dve dekády priniesla významné pokroky, z prakticky chemorezistentného zmenila ponímanie aspoň na parciálne chemosenzitivné ochorenie a nové spektrum liekov s premietnutím do zlepšenia celkového prežívania pacientov. Nie všetky lieky sú zatiaľ schválené FDA alebo EMA a, žiaľ, na Slovensku nie je ani jeden z týchto „novších“ liekov zakategorizovaný. V súčasnosti nie je známa optimálna sekvencia so zaradením týchto nových liekov a pri heterogenite

ochorenia, akým karcinóm prostaty nepochybne je, zrejme s príchodom nových preparátov sa situácia bude komplikovať. Napriek tomu je potešiteľné hlavne pre pacientov, že sa im ponúka širšie spektrum liečebných alternatív, z ktorých môžu mať prospech so zmysluplným ovplyvnením celkového prežitia a s prijateľným bezpečnostným profilom.

Literatúra

- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69.
- http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/results_single/sect_23table.09_2pgs.pdf
- DIBA ChS. a kol. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2005. National cancer registry, National Health Information Center. Bratislava: NHIC, 2009.
- Zelefsky MJ, Eastham JA, Sarton AO. Cancer of the prostate. 1220-1271. De Vita VT. Jr- Lawrence TS- Rosenberg SA. De Vita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology, volume one. 8th. ed. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins, 2008. ISBN-13 978-0-7817-7207-5.
- Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1998; 339(15): 1036.
- Hussain M, Tangen CM, Higano C, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006; 24(24): 3984.
- Small EJ, Halabi S, Dawson NA, 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.

- Sartor AO, Tangen CM, Hussain MH, et al. Antiandrogen withdrawal in castrate-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group trial (SWOG 9426). *Cancer* 2008; 112: 2393.
- Suzuki H, Okihara K, Miyake H, et al. Alternative nonsteroidal antiandrogen therapy for advanced prostate cancer that relapsed after initial maximum androgen blockade. *J Urol* 2008; 180: 921.
- Labrie F, Dupont A, Giguere M, et al. Benefits of combination therapy with flutamide in patients relapsing after castration. *Br J Urol* 1988; 61: 341.
- Scher HI, Liebertz C, Kelly WK, et al. Bicalutamide for advanced prostate cancer: the natural versus treated history of disease. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2928.
- Eisenberger MA, Simon R, O'Dwyer PJ, et al. A reevaluation of nonhormonal cytotoxic chemotherapy in the treatment of prostatic carcinoma. *J Clin Oncol* 1985; 3: 827.
- Yagoda A, Petrylak D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer. *Cancer* 1993; 71: 1098.
- Scher HI, Kelly WM, Zhang ZF, et al. Post-therapy serum prostate-specific antigen level and survival in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 244.
- Smith DC, Dunn RL, Strawderman MS, Pienta KJ. Change in serum prostate-specific antigen as a marker of response to cytotoxic therapy for hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1835.
- Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1148.
- de Bono JS, Scher HI, Montgomery RB, et al. Circulating tumor cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6302.
- Nelius T, Filleur S. PSA surge/flare-up in patients with castration-refractory prostate cancer during the initial phase of chemotherapy. *Prostate* 2009; 69: 1802.
- Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996; 14(6): 1756.
- Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol* 1999; 17(8): 2506.
- Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(15): 1502.
- Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(15): 1513.
- Sternberg CN, Petrylak DP, Sartor O, et al. Multinational, double-blind, phase III study of prednisone and either satraplatin or placebo in patients with castrate-refractory prostate cancer progressing after prior chemotherapy: the SPARC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(32): 5431.
- 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.
- Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res* 2008; 68: 4447.
- de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1995.
- Ryan CJ, Shah S, Efstathiou E, et al. Phase II study of abiraterone acetate in chemotherapy-naïve metastatic castrati-

on-resistant prostate cancer displaying bone flare discordant with serologic response. Clin Cancer Res 2011; 17: 4854.

28. Ryan CJ, Smith MR, De Bono JS, et al. Interim analysis (IA) results of COU-AA-302, a randomized, phase III study of abiraterone acetate in chemotherapy-naïve patients (pts) with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). J Clin Oncol 30, 2012 (suppl); abstr LBA4518).

29. NIH clinical trials database: <http://clinicaltrials.gov/>.

30. Scher H, Fizazi K, Saad F, et al. MDV3100 improves overall survival in men with prostate cancer post-docetaxel. Results from the phase 3 AFFIRM study. ASCO GU 2012; abstr. LBA1.

31. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2010; 363: 411.

32. Parker C, Heinrich D, O'Sullivan JM, et al. Overall survival benefit and safety profile of radium-223 chloride, a first-in-class alpha-pharmaceutical: Results from a phase III randomized trial (ALSYMPCA) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone metastases. J Clin Oncol 2012; 30: (suppl 5; abstr 8).

33. Sartor A, Heinrich D, Helle SI, et al. Radium-223 chloride impact on skeletal-related events in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone metastases: A phase III randomized trial (ALSYMPCA). J Clin Oncol 2012; 30: (suppl 5; abstr 9).

34. Parker C, et al. Overall survival benefit of radium-223 chloride (Alpharadin) in the treatment of patients with symptomatic bone metastases in castration-resistant prostate can-

cer: A phase III randomized trial (ALSYMPCA). European Multidisciplinary Congress 2011; abstr 1LBA.

MUDr. Jana Obertová

II. onkologická klinika LF UK, Národný onkologický ústav, Bratislava
Klenová 1, 832 01 Bratislava
jana.obertova@nou.sk

Recenzia

Martin Hrubisko a kol.:

Probiotiká ako súčasť imunitného systému človeka

Kolektív autorov pod vedením profesora Martina Hrubiska dal dokopy najaktuálnejšie poznatky z novo sa rozvíjajúceho pododboru mikrobiológie a imunológie, ktorý predstavuje medicína probiotík. Živé mikroorganizmy, ktoré v prípade podávania v dostatočných dávkach prispievajú k zdraviu hostiteľa, si zaslúžia samostatnú publikáciu. Komunikácia ríše mikroorganizmov a makroorganizmu vo svojich bezpečných interakciách sa môže vychýliť z rovnováhy do patologického stavu, ale aj naopak – vhodný „pomer“ a vhodné osídlenie prispieje k udržaniu zdravia, prípadne korekcii prebiehajúceho patologického procesu.

Publikácia v jednotlivých kapitolách vysvetľuje osídľovanie makroorganizmu mikroflórou a jej vplyv na imunitný systém. Venuje sa možnostiam ovplyvňovania jednotlivých chorôb probiotickými baktériami. Aktuálne nielen teoretické, ale aj praktické možnosti liečby alergií, infektov, črevných ochorení, gynekologických zápalov, ale aj iných chorôb, nenechávajú nikoho na pochybách v tom, že probiotiká patria do nášho liečebného arzenálu.

Monografia je plná krásnych, pedagogicky prehľadných obrázkov a schém, ktoré prispievajú k pochopeniu tejto modernej problematiky. Uvádza i návody na výber probiotického preparátu s vhodným zastúpením jednotlivých bakteriálnych kmeňov, ako aj jednotlivé možnosti podávania. Fakty uvádzané v publikácii sa opierajú o mnoho recentných citácií. Kniha je prehľadná, moderne napísaná, s peknou grafickou i logistickou úpravou. Nemala by chýbať v knižnici žiadneho lekára!

doc. MUDr. Peter Pružinec, CSc., mim. prof.

Vydalo Vydavateľstvo Bonus, Bratislava 2012, Vydanie prvé, 215 s., ISBN 978-80-969733-7-8.



PRIHLÁŠKA NA PODUJATIE

Best of ASCO® 2012

20th October 2012, Hotel Holiday Inn, Bratislava

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

PRIEZVISKO, MENO, TITUL (čitateľne): _____

ADRESA PRACOVISKA: _____

TEL., FAX: _____

E-MAIL: _____

REG. Č. SLOVENSKEJ LEKÁRSKEJ KOMORY: _____

ZÁVÄZNÁ OBJEDNÁVKA UBYTOVANIA V HOTELI HOLIDAY INN (DO 5.10.2012)

(Na základe vyplnenej prihlášky Vám bude obratom zaslaná zálohová faktúra na ubytovanie.)

dvojľôžková izba – **99 €** (cena je uvedená s DPH, zahŕňa ubytovanie na 1 noc, raňajky, miestny poplatok)

Mám záujem o ubytovanie z 19. na 20. 10. 2012

áno nie

CHCEM BYŤ UBYTOVANÝ(Á) S: _____

Týmto dávam súhlas spoločnosti SOLEN, s. r. o., na spracovanie mojich osobných údajov, uvedených v tomto dokumente na účel spracovania prihlášok a rozosielanie informačných e-mailov v zmysle zákona č. 428/2002 Z. z. o ochrane osobných údajov a rovnako na poskytovanie údajov tretím osobám v zmysle zákona č. 362/2011 Z. z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach. Tento súhlas je možné kedykoľvek odvolať písomnou formou.

Rezervácia ubytovania je záväzná, zmena je možná bez účtovania storno poplatku do 5. 10. 2012. Po tomto dátume bude naúčtovaný 100 % storno poplatok. V prípade záujmu, je možné uhradiť ubytovanie individuálne na recepcii hotela.

Vyplnenú prihlášku prosíme zasláť na adresu organizátora poštou, mailom, faxom (02/5465 1384). Organizátor: SOLEN, s. r. o., Lovinského 16, 811 04 Bratislava, e-mail: kongres@solen.sk

Akceptujeme aj prihlášku cez web stránku spoločnosti SOLEN, s. r. o. na adrese: www.solen.sk v sekcii Kongresy a semináre. Telefonické prihlásenie na podujatie nie je možné.

Prihlášky zasielajte najneskôr do **5. 10. 2012** (ubytovanie) alebo do **12. 10. 2012** (účast).

Podpis