

Našli jsme optimální sekvenci v léčbě metastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty?

Tomáš Svoboda

Onkologická a radioterapeutická klinika FN Plzeň

Narůstající incidence karcinomu prostaty představuje velmi významný socioekonomický problém. U části pacientů dojde k progresi nebo relapsu onemocnění a jeho léčba androgenní deprivací postupně selhává, nádor přechází do fáze kastročně rezistence. V současnosti v této situaci můžeme použít dva základní léčebné postupy – paliativní chemoterapii docetaxelem či cabazitaxelem a moderní léčbu cílenou na androgenní receptory v podobě abirateron acetátu (AA) a enzalutamidu (ARTA). Cílenou alfa terapii, tj. radium-223, lze sekvencně uplatnit v případě, že nelze z některých důvodů využít chemoterapii nebo zmíněnou ARTA léčbu. Aktuální indikace přípravku radium-223 říká, že ho lze aplikovat v monoterapii nebo v kombinaci s analogem hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH) k léčbě dospělých pacientů s mCRPC, symptomatickými metastázami v kostech a bez známých viscerálních metastáz, jejichž onemocnění progreduje po nejméně dvou předchozích liniích systémové léčby mCRPC (jiné než analogy LHRH) nebo kteří nejsou způsobilí pro žádnou dostupnou systémovou léčbu mCRPC. Problémem tedy není počet použitých terapeutických linií, kdy většina pacientů je v dobrém celkovém stavu schopna absolvovat 2–3 řady, ale spíše volba optimální sekvence jednotlivých možností. Výhoda převedení z chemoterapie na ARTA a naopak nebyla dosud jednoznačně objasněna a o posloupnosti jednotlivých strategií v klinické praxi je vedena rozsáhlá diskuze.

Klíčová slova: karcinom prostaty, kastročně rezistence, androgenní deprivace, docetaxel, cabazitaxel, abirateron acetát, enzalutamid, radium-223.

Have we found an optimal sequence in the treatment of metastatic castrationally-resistant prostate cancer?

Growing incidence of prostate cancer introduce a very important socioeconomic problem. Some patient proportion will develop disease progression or relapse and its androgen deprivation treatment successively fail while the tumor pass into castration resistant phase. At present, two main and basic treatment methods can be used in this situation – palliative chemotherapy by docetaxel or cabazitaxel and modern androgen receptor targeted agents treatment (ARTA) in the form of abirateron acetate (AA) or enzalutamide. Targeted alpha therapy, i.e. radium-223, can be sequenced if chemotherapy or ARTA treatment can not be used for some reason. The current indication of radium-223 suggests that it can be Xofigo monotherapy or in combination with luteinising hormone releasing hormone (LHRH) analogue is indicated for the treatment of adult patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC), symptomatic bone metastases and no known visceral metastases, in progression after at least two prior lines of systemic therapy for mCRPC (other than LHRH analogues), or ineligible for any available systemic mCRPC treatment. Number of treatment lines used is not the really problem when a large group of patients in a good shape is still able to undergo 2-3 of them, but more likely the choice of optimal sequence particular possibilities. The advantage of treatment switch from chemotherapy to ARTA or the other way around was not definitely solved until now and a large debate about the sequence of each single strategy is ongoing.

Key words: prostate cancer, castration resistency, androgen deprivation, docetaxel, cabazitaxel, abirateron acetate, enzalutamide, radium-223.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., svobodat@fnplzen.cz

KOC FN Plzeň, alej Svobody 923/80, 323 00 Plzeň-Lochotín

Cit. zkr: Onkologie 2018; 12(5): 217–223

Článek přijat redakcí: 22. 9. 2018

Článek přijat k publikaci: 15. 10. 2018

Úvod

Karcinom prostaty patří díky své incidenci, která narůstá zřejmě nejrychleji ze všech solidních nádorů, k velkým problémům moderní onkologie. Přestože máme k dispozici dvě metody radikální léčby lokalizovaného a lokálně pokročilého onemocnění – aktinoterapii a chirurgii, jejichž výsledky se neustále vlivem modernizace používaných technologií a jejich lepšího zvládnutí odborným personálem zlepšují, lze očekávat, že v budoucnosti bude i přesto narůstat počet nemocných, u kterých dojde k relapsu nebo diseminaci nádoru. Jelikož je karcinom prostaty primárně hormonálně senzitivní, je jisté na prvním místě v jakémkoliv zařazení – neadjuvantním, adjuvantním, léčbě recidivy nebo metastatického onemocnění – vždy nutno zvažovat možnost androgenní deprivace. K ní lze pouze poznamenat, že zcela dominantní postavení v jejím rámci mají LH-RH analogy či antagonisty a význam antiandrogenů je velice limitovaný, víceméně na druhou linii hormonální léčby, kdy jsou k LH-RH analogu po jeho selhání přidány do kompletní, maximální androgenní blokády. V každém případě dojde u takto chronicky léčeného pacienta postupně k úplnému vymizení odpovědi na jakoukoliv endokrinní blokádu a onemocnění přejde do stavu kastrací rezistence. Příčin je celá řada a patří k nim zejména zvýšení syntézy androgenů v nádorovém mikroprostředí, aktivace signální dráhy androgenních receptorů (AR) vlivem mutace, nadměrná aktivace receptorů přes absenci ligandu, amplifikace nebo overexprese genu pro AR, překřížení s jinými signálními drahami a další. I v tomto stavu však zůstává signální dráha androgenních receptorů nesmírně významná a její přetrvávající aktivace je i nadále spojena s progresí onemocnění. Důsledkem kastrací rezistence je pak stoupající hodnota PSA, rovněž ovlivněná androgeny regulovaným genem.

V současnosti máme již dlouhou dobu k dispozici jinou léčebnou metodu, chemoterapii. Ta byla testována i u nádorů nemetastatických, ovšem jen s minimálním přínosem, naopak je však zatížena značnou toxicitou.

Bezpochyby s úlevou odborná veřejnost i pacienti přijali zprávu o výborné účinnosti nové generace léčiv označovaných jako ARTA (látek cílených na androgenní receptory). Jejich představiteli majícími již úhradu plátcí zdravotní péče jsou abirateron acetát a enzalutamid.

U pacientů, kteří progredují čistě do kostí, je vhodnou léčbou radium-223, které má velmi specifický a jedinečný mechanismus účinku, kdy má přímo cytotoxický efekt na nádorové buňky a současně ovlivňuje vnitřní mikroprostředí nádorů, přičemž dochází k narušení bludného kruhu metastatického růstu. Radium-223 představuje důležitou léčbu ke standardním terapiím (chemoterapie a ARTA). Doporučení léčby primárního nádoru, relapsu či progresse onemocnění a samozřejmě pacientů s generalizací je pravidelně aktualizováno a v jeho rámci je třeba sledovat možnosti volby optimální sekvence jednotlivých postupů (1).

Možnosti systémové léčby mCRCP

Již od roku 2004, kdy došlo ke schválení FDA, byl standardem léčby metastatického kastrací rezistentního karcinomu prostaty docetaxel. Ten podávaný samostatně byl účinnější, než v minulosti používaná kombinace mitoxantronu s prednisonem. Nepatrně lepší výsledky byly dosaženy ve studii kombinující docetaxel s estramustinem, avšak zatímco účinnost byla vyšší jen hraničně, došlo k výraznému nárůstu toxicity, včetně tromboembolických komplikací, což s přihlédnutím k obvyklému věku a stavu pacientů její využití limituje. Přípravek nové generace taxanů, cabazitaxel, je v současnosti indikován v další linii léčby metastatického karcinomu prostaty. Závěry studie FIRSTANA (a rovněž PROSELICA), která jej zkoušela zařadit do linie první před docetaxel, vyzněly negativně. Účinnost obou taxanů je srovnatelná, toxicita se však liší (periferní neuropatie, alopecie, edémy z retence tekutin u docetaxelu vs. neutropenie, průjem a hematurie u cabazitaxelu). Preklinická data rovněž ukazují na nižší účinnost docetaxelu a enzalutamidu na buněčných liniích rezistentních na AA a enzalutamid, avšak možnost stabilní léčebné odpovědi cabazitaxelu u buněk rezistentních na enzalutamid (2). První z těchto skutečností lze doložit závěry studie COU-AA-302, ve které byl pacientům progredujícím po AA podáván docetaxel, přičemž k poklesu PSA o 50 % došlo jen u 27 % z nich, doba na léčbě byla kratší, než ve studii s docetaxelem TAX 327, navíc potřebou centrace u více než 80% nemocných.

Možnosti využití dalších léčiv ze skupiny cytostatik jsou bohužel velmi omezené. Určitý efekt

lze pozorovat u platinových derivátů cisplatiny, karboplatiny a satraplatiny, avšak počet dosažených léčebných odpovědí je nízký a v žádné ze studií nedošlo k prodloužení přežití. Podat lze spíše u pacientů s přítomnou mutací BRCA2.

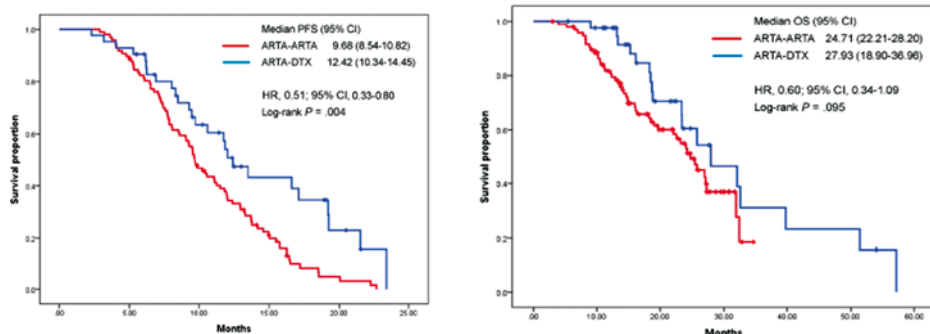
Zvažována byla také možnost rechallenge docetaxelu, ta je však po předchozím podávání ADT a docetaxelu jen minimálně účinná a výhodnější je podat AA či enzalutamid. Naopak efektivita cabazitaxelu je poměrně dobrá i po selhání docetaxelu a při rezistenci na AA a enzalutamid (16). U radia-223 nebyla zaznamenána žádná rezistence a ani předchozí rezistence na AA nemá vliv na účinek radia-223.

Další, novou skupinou léčiv, jsou hormonální přípravky nové generace. Abirateron je představován malou molekulou inhibitoru receptoru enzymu CYP17A1, který brání syntéze steroidních prekurzorů, z nichž v nádorových buňkách vzniká testosteron. Jeden z jeho metabolitů je rovněž silným antagonistou androgenního receptoru. Enzalutamid je inhibitor AR, jehož vazebná kapacita k němu je 50násobně vyšší ve srovnání s bicalutamidem, znesnadňující vazbu AR na DNA a inhibující její koaktivátory a transkripci. Ve svých registračních studiích prokázala obě léčiva vysokou účinnost jak po předchozí léčbě docetaxelem, tak i u nemocných doposud chemoterapií neléčených.

Ukazuje se, že pokud jsou ARTA indikovány v prechemo indikaci, je sekvence ARTA-docetaxel lepší, než ARTA – ARTA (9). Hovoří pro ni prodloužení intervalů přežití PFS a OS (viz graf 1 a 2). Jinou otázkou samozřejmě zůstává zhoršená tolerabilita a kvalita života při podávání chemoterapie.

U řady pacientů je jako primární léčba mCRCP použita chemoterapie (5). V této situaci je hledání nejvhodnějšího postupu další linie mnohem složitější. Po selhání efektu docetaxelu totiž žádný z možných postupů neprokázal jasnou superioritu, a to včetně obou přípravků ARTA. Dokonce lze u některých nemocných s větším efektem pokračovat v další chemoterapii díky cabazitaxelu, který může přispět k prodloužení přežití. Zatímco tedy jednoznačná definice optimální sekvence není ani podle uvedené práce založené na hodnocení výsledků 13 studií se 1016 pacienty možná, jisté se naopak zdá, že trojsekvence je u pacientů nadále v dobrém celkovém stavu lepší, než jen dvousekvence. V ramenech, která po

Graf 1 (PFS, vlevo) a 2 (OS, vpravo). Delší přežití bez progresu i celkové při sekvenci ARTA-docetaxel vs. ARTA-ARTA (podle 9)



docetaxelu zařazují ARTA/ARTA, ARTA/cabazitaxel či cabazitaxel/ARTA tak bylo dosaženo 12měsíčního celkového přežití v 28,5 %, 61,3 % a 76,4 %, nebyly však identifikovány žádné známé prognostické faktory, které je ovlivňují. V případě progresu po dvou liniích léčby je možnost využít také radium-223 jako efektivní terapii pro pacienty s kostními metastázami bez známých viscerálních metastáz.

Diskutována je rovněž problematika ARTA po ARTA. Na první pohled se tento postup jeví jako nelogický, jelikož podávání léčiv stejné skupiny vzájemně po sobě není u většiny nádorových onemocnění běžné. Také u karcinomu prostaty byla v retrospektivních studiích (5) prokázána zkřížená rezistence mezi oběma dostupnými léky cílenými na AR vedoucí k omezenému efektu druhého z nich. To ostatně dokládá i práce na malém souboru pacientů, kdy účinnost enzalutamidu po předchozí léčbě docetaxelem a abirateronem nebyla nikterak závratná (6). Výhodou by však u karcinomu prostaty mohl být odlišný mechanismus účinku abirateronu a enzalutamidu (popsány již dříve), které tuto možnost nevylučují. Pak je na místě se ptát, který preparát podat dříve a který až v další době.

Z předchozích hodnocení víme, že pokud je jako první linie léčby mCRCP použita chemoterapie docetaxelem, lze při progresu a změně na hormonální terapii ARTA velmi dobrého 12měsíčního přežití (78,3 % nemocných). Při ponechání pouze samostatné hormonoterapie činilo pouze 26,1 % a při převedení z AR blokády na chemoterapii 60,5 % (7).

Nedávno publikovali de Bono a kol. (8) závěry své studie na 214 pacientech léčených pro mCRCP enzalutamidem po alespoň 2 letech předchozího abirateronu. U 27 % pacientů došlo k poklesu PSA a medián doby do radiografické progresu činil 8,1 měsíce. Tolerabilita léčby byla

přítomná dobrá. Naopak sekvence v obráceném pořadí, tedy abirateronem po enzalutamid, byla spojena s méně přesvědčivým přínosem. Další hodnocení bude možné na základě výsledků stejně koncipovaných studií prospektivně randomizovaných, které dále probíhají.

Jako další pokračuje také např. studie 2. fáze u ARTA nepředléčených nemocných s mCRCP v dobrém stavu WHO 0–2 randomizovaných k sekvenci ABI/ENZA vs. ENZA/ABI, kdy ke změně preparátu je přistoupeno v době progresu PSA (9). Zatím jsou k dispozici jen předběžné výsledky z první fáze, podle kterých došlo k poklesu PSA po 12 týdnu u 73 % pacientů léčených enzalutamidem a 53 % s abirateronem ($p = 0,004$), doba do progresu byla srovnatelná 8,0 vs. 7,4 měsíce, výsledky po změně léku zatím dostupné nejsou.

Podobný úkol si vytýčili Maughan a kol. v své retrospektivní studii (10), ve které porovnali parametry přežití u 65 pacientů léčených posloupností ABI-ENZA a 16 léčených sekvencí opačnou. Medián kombinovaného PFS 19,5 vs. 13,0 měsíce (v multivariační analýze s HR 0,37 a $p < 0,001$) byl statisticky významný, hodnocení mediánu OS 33,3 vs. 29,9 (HR 0,57, $p = 0,098$) měsíce však již bylo spojeno pouze s trendem ve prospěch první z uvedených možností. Stejným způsobem ve prospěch abirateronu následovaného enzalutamidem dopadlo i hodnocení přežití bez progresu PSA (17,5 vs. 12,3 měsíce (HR 0,44, $p = 0,002$).

Další publikovaná práce (11) zahrnovala 108 nemocných: 49 v rameni ABI-ENZA a 59 léčených ENZA-ABI. Odpověď představovaná vyšším počtem pacientů s poklesem PSA alespoň o 50 % byla spojena s první léčebnou možností (kombinované PSA-PFS 18,4 vs. 12,8 měsíce, HR 0,44, $p = 0,0091$). K prodloužení OS však opět nedošlo a lepší léčebný efekt této sekvence

s dosažením stejného celkového přežití dokládá i další studie (12).

Diskuze

K rozhodnutí, zda zahájit léčbu mCRCP chemoterapií nebo ARTA, lze použít řadu faktorů. Nevhodnost k podávání docetaxelu např. definují velká kritéria (hypersenzitivita na léčbu, hladina leukocytů $< 1,5$ či těžší hepatopatie s 3,5násobnou elevací transamináz; stačí přítomnost 1 z nich) a malá kritéria (již přítomná polyneuropatie, věk nad 75 let, celkový stav ECOG 2 a vyšší, ale i DM léčený PAD či na inzulinu nebo další závažnější komorbidity typu hypertenze, kardiovaskulární, demence apod.; stačí přítomnost 2 z nich – dle Modré knihy ČOS).

To jsou ostatně hlavní faktory ovlivňující volbu vlastní léčebné sekvence. Spolu s nimi zvažujeme rozsah a lokalizaci postižení, závažnost symptomatologie, očekávané přežití a samozřejmě přání pacienta. Mnohem menší význam mají proti tomu např. hodnoty PSA nebo PSA-DT.

Velmi zajímavě vyznívají zprávy popisující rezistenci k ARTA vlivem přítomnosti splice varianty genu pro androgenní receptor AR-V7. Lze ji detekovat i v cirkulujících nádorových buňkách. Ačkoliv je tato informace z pohledu možné indikace podávání těchto léčiv a získání léčebné odpovědi velmi důležitá, není stanovení AR-V7 zatím standardní součástí klinické praxe. Pro určení optimální sekvence léčby mCRCP je bezpochyby důležité, že pokud po selhání jednoho z preparátů ARTA následuje chemoterapie taxanem, lze dokumentovat reverzi AR-V7 pozitivitu na její negativitu a tudíž je možno očekávat odpověď na podávání druhého z ARTA v další linii (13). Tím by se tento postup s vložením cytostatika mezi oba ARTA preparáty mohl jevit jako nejlepší. V případě výskytu čistě kostních metastáz je dobré zvážit 5měsíční léčbu radiem-223.

Abirateron a enzalutamid jsou testovány ve studiích (IMAAGEN, STRIVE) u kastročně rezistentních, ale nemetastatických nádorů. Ve druhé z nich bylo v rameni s enzalutamidem dosaženo proti bicalutamidu výrazného prodloužení PFS (19,4 vs. 5,7 měsíce, $p < 0,001$). V nejbližší době lze očekávat rozšíření léčebných možností, neboť v rámci této lékové skupiny probíhá řada studií s dalšími zástupci cílenými na AR – inhibitory CYP17A1 orteronelem a seviterolenem či antagonisty AR apalutamidem a darolutamidem.

Obr. 1. Příklad oligometastatického postižení karcinomem prostaty – solitární ložisko ve skeletu. Bez ohledu na stav kastrace senzitivity nebo rezistence lze indikovat pouze lokální léčbu RT (zdroj: KZM FN Plzeň) místo nasazení nebo sekvenční změny léčby systémové



Dalšími možnostmi ovlivnění metastatického, kastrace rezistentního karcinomu prostaty, je u primárního nebo dominantního postižení skeletu podávání bisfosfonátů (především zoledronátu, ale u některých pacientů lze využít i starší generace těchto léčiv s výhodou p.o. podávání – ibandronatu nebo dokonce nedusíkatého klodronatu) či RANKL inhibitoru denosumabu. Nelze však především u těch nejmodernějších a neúčinnějších pominout řádné ošetření chrupu před zahájením této léčby, souběžné podávání vápníku a vitamínu D, sledování možné nefrotoxicity a řádné poučení nemocných stran rizika vzniku osteonekrózy. Nejistá je délka podávání, obvykle s doporučením aplikace alespoň po dobu 2 let, i když i po vzniku skeletálních událostí mohou zabránit rozvoji dalších.

Novou možností je u tohoto typu metastatického postižení (dominantně skelet) aplikace radia-223. Zatím jako jediné radiofarmakum prokázalo u pacientů s mCRPC (ve dvojité zaslepené, randomizované studii fáze III ALSYMPCA) signifikantní prodloužení přežití oproti placebu (14). Nutno připomenout, že dnes neexistuje žádný známý mechanismus rezistence na záření alfa a ve spojení s terapií alfa rezistence nebyla v preklinických modelech popsána, přičemž abirateronová rezistence zde nezhoršovala účinnost tohoto přípravku (15). Podle posledních závěrů by však neměla být léčba prováděna současně s podáváním ARTA a na základě nového souhrnu údajů o přípravku je kombinační léčba s abirateronem/prednisonem nebo prednisonem kontraindikována. Kombinace s enzalutamidem je stále ve fázi klinických studií.

Velkou výzvu představuje v dnešní době imunoterapie, která u řady nádorových onemocnění postupně přebírá úvodní linie jejich

léčby. U karcinomu prostaty nejsou ještě studie natolik pokročilé, abychom byli schopni tuto léčebnou metodu do jakéhokoliv algoritmu zahrnout. Na vině rozcházejících se a nedostatečně přesvědčivých výsledků může být velmi povlnný vývoj a diseminace nádorů prostaty, jejich nízká mutační nálož a značná heterogenita nádorových buněk. K vyřešení aktuální otázky hledání optimální sekvence léčby mCRCP nám tedy zatím tato metoda nepomůže, ale na výsledky studií s ipilimumabem, nivolumabem, atezolizumabem, pembrolizumabem i avelumabem se těšit můžeme.

Asi u 20 % případů mCRCP lze zjistit změny v opravě DNA, způsobené převážně mutacemi BRCA2 a ATM genů. V této skupině nemocných byla potvrzena vysoká účinnost PARP inhibitoru olaparibu vedoucí k vyššímu počtu léčebných odpovědí (88 % vs. 6 %) a prodloužení přežití (13,8 vs. 7,5 měsíce, $p = 0,05$) (2). Zatím sice nemá přiznanou úhradu v této indikaci, lze ji však očekávat pro další linie léčby a stejně tak možnou změnu v současně použitelných sekvencích léčby. Dalšími léčivy této skupiny jsou veliparib, rucaparib, niraparib a talazoparib. Studovány jsou i alterace dalších drah, např. PI3K-Akt, která hraje specifickou roli u PTEN deficientního mCRCP a je spojena s horší účinností abirateronu, na rozdíl od nádorů s přítomností fúze genů TMPRSS/ERG. Možná budeme zanedlouho do léčebných sekvencí mCRCP zařazovat také další nejčastěji studované léky, kupř. známý TKI cabozantinib nebo XPO-1 inhibitor selinexor (16).

Nesmíme však zapomenout na relativně běžné situace s průkazem pouze oligometastatického postižení (obr. 1). Je otázkou, zda vždy zvažovat sekvenční použití další systémové modalit. V praxi se stále více uplatňuje konzervativnější přístup, v jehož rámci dochází k významnému uplatnění metod léčby lokální – chirurgie nebo radioterapie – s ponecháním celkové léčby až na dobu další progresu. Mnoho pacientů tak může dlouhodobě profitovat z méně náročné terapie a oddálením systémového léčení využít velmi dobré kvality života v mezidobí.

Závěr

Díky narůstajícím možnostem účinné léčby metastatického kastrace rezistentního karcinomu prostaty je nutné hovořit o volbě nejvhodnějších sekvencí. Ačkoliv máme k dispozici léčiva různých typů a mechanismů účinku, neznamená

to, že množství jejich vzájemných kombinací je neomezené. Velkou roli hraje totiž zkřížená rezistence, kdy za optimální nelze považovat podávání např. ARTA po ARTA a prokázána byla rovněž nižší účinnost docetaxelu po předchozí léčbě abirateronem. Jiné práce naopak dokládají účinnost ARTA po předlčení docetaxelem, a to i v případě zahájení léčby mCRCP druhým z ARTA přípravků.

Je tedy jasné, že v běžné praxi budeme řešit volbu léčebného postupu pro cca 3–4 následné linie, pozdější jsou při zhoršujícím se stavu, narůstající symptomatologii a klesající tolerabilitě pacientů spíše nereálné. Dnes máme k dispozici 2 účinná cytostatika – docetaxel jako aktuální standard 1. linie a cabazitaxel a 2 léky skupiny ARTA – abirateron acetát a enzalutamid. Pokud nám onemocnění progreduje po nejméně dvou předchozích liniích systémové léčby mCRCP (chemoterapie a ARTA) nebo u pacientů, kteří nejsou momentálně způsobili pro žádnou dostupnou systémovou léčbu, lze využít radium-223.

Z dalších možností je dosud velkou neznámou zařazení imunoterapie (přičemž Sipuleucel-T své místo v Evropě zřejmě nenajde, PD-L1 inhibitory zatím plně nepřesvědčily), příznivěji se jeví léky typu PARP inhibitorů.

Hlavním problémem tedy zůstává definice pacienta vhodného pro daný typ léčby. Účinnost jednotlivých sekvencí je v současnosti prospektivně sledována v řadě probíhajících klinických studií. Dosud však až na výjimky (mutace některých genů, přítomnost splice varianty AR-V7) nemáme k dispozici jednoznačné biomarkery predikující pravděpodobnost dosažení léčebné odpovědi.

U pacientů s masivním postižením viscerálních orgánů je obecně vhodné zvažovat zahájení léčby chemoterapií, jejímž standardem, jak bylo uvedeno, nadále zůstává docetaxel s možností pokračování cabazitaxelem, většinou je však z hlediska kvality života u pacientů s metastatickým kastrace rezistentním karcinomem prostaty preferováno zahájení podávání jedním z preparátů ARTA. Zřejmě vhodnější je abirateron acetát, vzhledem k nutnosti suplementace kortikoidem však je třeba zvážit, zda pacient není zatížen současně postižením kardiovaskulárního aparátu nebo diabetik. Enzalutamid v další linii je spojen s větším benefitem, než při použití těchto možností ARTA v pořadí obráceném. Problematická účinnost ARTA po ARTA není

zatím jednoznačně dořešena, uvedený postup s předsunutím abirateronu před enzalutamid je zřejmě mírně účinnější, avšak k prodloužení celkového přežití proti sekvenci opačné v žádné ze studií nepřispěl, jako vhodnější se proto jeví

tyto linie oddělit chemoterapií. I při ní však jsou aplikovány kortikoidy a vlivem většího spektra závažnějších nežádoucích účinků je třeba její indikaci pečlivě zvažovat. Stejně tak zařazení radia-223 je vhodné v případě progresu do skeletu.

V každém případě aktuální léčebné možnosti představují obrovský potenciál, jsou významným přínosem proti ještě nedávne minulosti a jsou povzbuzením pro všechny pacienty s mCRCP.

LITERATURA

1. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *EUR UROL* 71. 2017: 630–642.
2. Lorente D, Fizazi K, Sweeney CH, et al. Optimal Treatment Sequence for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol Focus* 2. 2016: 488–498.
3. Matsubara N, et al. *Clin Genitourin Cancer*. 2017; 15(6): e1073–e1080.
4. Maines F, Caffo O, Vecchia A, et al. Sequencing new agents after docetaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015; 96(3): 498–506.
5. Kazutaka S, Yasuhisa F. Antitumor Activity and Safety of Enzalutamide After Abiraterone Acetate: Seeking the Optimal Treatment Sequence for Castration-resistant Prostate Cancer Patients. *Eur Urol* 2018; 74: 46–47.
6. Hoshi S, Numahata K, Ono K, et al. Treatment sequence in castration resistant prostate cancer: A retrospective study in the new anti androgen era. *Molecular and clinical oncology*. 2017; 7: 601–603.
7. Katolická J. Pokročilý metastatický kastročně rezistentní karcinom prostaty (mCRPC) v souladu s léčbou ARTA (androgen receptor axis target therapy) a radia 223. *Onkologie* 2017; 11(1): 19–23.
8. de Bono JS, Chowdhury S, Feyerabend S, et al. Antitumor activity and safety of enzalutamide in patients with metastatic castration resistant prostate cancer previously treated with abiraterone acetate plus prednisone for 24 weeks in Europe. *Eur Urol* 2018; 74: 37–45.
9. Chi, et al. ASCO 2017. Abstract 5002. NCT02125357.
10. Maughan BL, et al. Comparing sequencing of abiraterone and enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: A retrospective study. *Prostate*. 2017; 77(1): 33–40.
11. Miyake H, et al. Comparative assesment of efficacies between 2 alternative therapeutic sequences with novel androgen-receptor-axis targeted agents in patients with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2016 Dec 22.
12. Terada N, et al. Exploring the optimal sequence of abiraterone and enzalutamide in patients with chemotherapy-naive castration-resistant prostate cancer: The Kyoto-Baltimore collaboration. *J Clin Oncol* 2017; 35(Suppl 6S): Abstract 219.
13. Nakazawa M, Lu C, Chen Y, et al. Serial blood-based analysis of ARV7 in men with advanced prostate cancer. *Ann Oncol* 2015; 26: 1859–1865.
14. Parker C, Heidenreich A, Nilsson S, et al. Current approaches to incorporation of radium-223 in clinical practice. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2018; 21(1): 37–47.
15. Suominen MI, Fagerlund KM, Rissanen JP, et al. Radium-223 inhibits osseous prostate cancer growth by dual targeting of cancer cells and bone microenvironment in mouse models. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(15): 4335–4346.
16. Nuhn P, Johann S, De Bono, et al. Update on Systemic Prostate Cancer Therapies: Management of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer in the Era of Precision Oncology. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.03>.