

Možnosti systémové léčby karcinomu prostaty

MUDr. Kamil Belej, Ph.D., FEBU, MUDr. Ondřej Kaplan

Urologické oddělení, Ústřední vojenská nemocnice, Praha

Systémová léčba karcinomu prostaty spočívá v podávání látek ovlivňujících primární nádor i metastatická ložiska. Jejím základem je hormonální léčba, doplněná o prevenci a terapii kostních změn a případnou chemoterapii. V článku je uveden souhrn současného stavu problematiky a možnosti použití jednotlivých způsobů léčby.

Klíčová slova: karcinom prostaty, hormonální léčba, bisfosfonáty, chemoterapie.

Possibilities in systemic therapy of the prostate cancer

Systemic therapy of the prostate cancer comprises an application of the medication influencing primary tumor and also metastases. This treatment is based on the hormonal therapy combined with prevention and therapy of the bone changes and in some cases chemotherapy. Current status in this field and possible use of the certain treatment modalities are summarized in the article.

Key words: prostate cancer, hormonal therapy, bisphosphonates, chemotherapy.

Urolog. pro Praxi, 2009; 10(3): 168–174

Hormonální léčba

Strategii použití hormonální léčby jsme popsali v jiném článku (1) a dále budou uvedeny jen údaje související s jejím praktickým použitím a indikacemi, včetně možných režimů podání.

Antiandrogeny

Cyproteronacetát (CPA) byl prvním steroidním antiandrogenem zavedeným do klinické praxe. Z hlediska farmakodynamického působí dvojitým mechanismem: inhibuje sekreci gonadotropinů (progesteronový antigonadotropní účinek) a blokuje androgenní receptor na buněčné úrovni, což způsobuje pokles hladiny testosteronu, dihydrotestosteronu, estradiolu, FSH a LH. Byl prokázán i slabý glukokortikoidní účinek, který pravděpodobně nemá vliv na léčbu karcinomu prostaty, ale projevuje se v interakcích s jinými léky. Při aplikaci CPA dochází ke ztrátě libida a potence v důsledku snížení koncentrace testosteronu, což je důležité zejména u mladších pacientů. CPA může způsobit i kardiovaskulární nežádoucí účinky, které se však vyskytují v menším rozsahu než při léčbě diethylstilbestrolem. Mezi další účinky patří gynekomastie, hepatotoxicita a alopecie. Ke kontraindikacím patří onemocnění jater, Dubin-Johnsonův/Rotorův syndrom, v minulosti zjištěný nebo stávající nádor jater, těžké chronické deprese, těžký diabetes mellitus s cévními změnami, srpkovitá anémie, trombembolické příhody (i v anamnéze) a dekompenzovaná arteriální hypertenze. Důležitá je informace, že CPA snižuje účinek perorálních antidiabetik a inzulínu. Při dlouhotrvající léčbě (> 1–3 měsíce) je potřeba u nemocných s diabetes mellitus sledovat pečlivěji glykemii, jaterní testy (AST, ALT, bilirubin), krevní tlak u nemocných s hyper-

tenzí a psychický stav pacientů s depresí. CPA se používá při maximální androgenní blokádě nebo sekundární hormonální léčbě a v prevenci návalů horka a „flare up“ fenoménu po kastraci. Nadále zůstává i jako účinná alternativa při nesnášenlivosti nesteroidních antiandrogenů při recidivě karcinomu prostaty po lokální léčbě nebo u metastatického karcinomu prostaty.

Nesteroidní antiandrogeny se váží na steroidní receptory v jádru buňky. V cílových tkáních inhibují vychytávání androgenů a inhibují vazbu na androgenní receptor a blokují tak androgenní stimulaci. Nesteroidní antiandrogeny obecně (podobně jako steroidní látky) nezpůsobují „flare up“ efekt, metabolický syndrom a neovlivňují ani kostní metabolismus. Ve srovnání s cyproteronacetátem nemá léčba významné nežádoucí účinky na kardiovaskulární systém. Při léčbě nesteroidními antiandrogeny je zachováno libido a potence, jako důsledek vzestupu hladiny testosteronu, dihydrotestosteronu, estradiolu a LH.

První používanou látkou je flutamid. Je kontraindikován při těžší poruše funkce jater a léčba by neměla být započata u pacientů, u nichž hodnoty transamináz převyšují 2–3× horní hranici normálu. U všech pacientů musí být pravidelně sledovány jaterní testy a je potřeba je odebrat kdykoliv při prvních příznacích poruchy jater (pruritus, žloutenka, flu-like syndrom, atd.). Je indikován při maximální androgenní blokádě nebo sekundární hormonální léčbě. Lze jej použít jako alternativu při nesnášenlivosti bicalutamidu při recidivě karcinomu po lokální léčbě.

Další látkou z této skupiny je nilutamid. Při jeho použití je důležité, že aplikace může být

spojena s disulfiramovým efektem (intolerance alkoholu) a dále s poklesem rychlosti adaptace na přechod světlá–tma. Nežádoucí účinky jsou však reverzibilní a po přerušení léčby rychle vymizí. U pacientů může dojít k rozvoji intersticiální pneumonie s možnou progresí v plicní fibrózu. Před podáním u nemocných s dechovými potížemi musí proto být provedeno plicní vyšetření a pacienty nutno upozornit, aby dýchací obtíže hlásili lékařům. Dále je třeba monitorovat jaterní funkce – jsou-li hodnoty jaterních testů 3× vyšší než horní hranice normy, je nutné léčbu ukončit. Poruchy zraku mohou zhoršit schopnosti řízení motorových vozidel nebo obsluhy strojů. Nilutamid inhibicí cytochromu P 450 (CYP450) v játrech zvyšuje hladiny současně podávaných antagonistů vitamínu K, diazepamů a teofylinu. Nilutamid je určen pro maximální androgenní blokádu nebo sekundární hormonální léčbu.

Poslední látkou z této skupiny je bicalutamid. Kromě gynekomastie mají při jeho použití největší význam jaterní změny různého stupně, které se ve studiích většinou objevily do 6 měsíců od začátku léčby a jsou přechodného rázu. Proto se doporučuje pravidelné sledování jaterních testů. Bicalutamid je kontraindikován při přecitlivělosti na účinnou látku. Nutno poznamenat, že inhibuje cytochrom P450–3A4 (ten metabolizuje kolem 60 % xenobiotik i endogenních látek), takže je třeba opatrnost při současném podávání léčiv, které jsou metabolizovány převážně touto cestou (např. cyklosporinu, astemizolu, terfenadinu, blokátorů kalciového kanálu, cisapridu). Současné podávání jiných inhibitorů CYP450 (např. cimetidinu, ketokonazolu) vede ke zpomalenému odbourávání bicalutamidu a tím k jeho vyšší účinnosti. Podobně jako fluta-

mid vytěšňuje z vazby na bílkoviny krevní plazmy zvláště kumarinová antikoagulantia, proto je nutno v případě současné antikoagulační léčby warfarinem pečlivě monitorovat protrombinový čas (INR). Jelikož použití bicalutamidu přineslo výrazný posun v hormonální léčbě, bude jeho použití v léčbě karcinomu prostaty probráno podrobněji.

Jak již bylo uvedeno, je flutamid a nilutamid indikován v rámci maximální androgenní blokady nebo sekundární hormonální léčby. Z dostupných studií vyplývá, že monoterapie nilutamidem a flutamidem nemá stanovené indikace, a tudíž ji nelze použít v běžné klinické praxi (2). Naopak bicalutamid je možno kromě uvedených indikací, kdy se používá v dávce 50 mg denně, při monoterapii použít. Na základě studií, hodnotících účinnost dávek bicalutamidu podle snížení hladiny PSA, byla stanovena jeho dávka pro monoterapii, a to 150 mg 1x denně. V rámci klinického hodnocení byla tato dávka srovnávána s hormonální ablací (orchiektomií nebo goserelinacetátem v dávce 3,6 mg podaným každých 28 dnů) u nemocných s lokalizovaným, lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem prostaty. U nemocných s metastatickým karcinomem prostaty byla po průměrné době sledování 1,9 roku prokázána významně lepší účinnost kastrace. Na základě uvedených výsledků byla studie v této skupině přerušena a všichni nemocní podstoupili kastraci. V podrobnější analýze souboru léčeného bicalutamidem se zjistilo, že do určité vstupní hladiny PSA (< 400 ng/ml) bylo přežívání stejné jako ve skupině s kastrací. Zjištění lze vysvětlit klinickou účinností antiandrogenu, která je dána celkovým počtem přítomných androgenních receptorů a průnikem léku do tkáně nádoru – což závisí na jeho celkovém objemu a (většinou) odpovídající hladině PSA. V současnosti tudíž není doporučeno jeho použití u nemocných se vzdálenými metastázami.

U nemocných s lokalizovaným nebo lokálně pokročilým karcinomem prostaty se na základě povzbudivých prvních výsledků pokračovalo podle programu EPC (Early Prostate Cancer). V něm se hodnotí účinnost bicalutamidu v uvedené dávce, podávané jako doplněk standardní léčby (radikální prostatektomie, radioterapie, sledování). Program zahrnuje tři probíhající randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studie u více než osmi tisíc mužů. První analýza byla provedena po průměrném tříletém sledování (3), druhá po více než pěti letech (4) a poslední v loňském roce po průměrném sledování 7,4 roku (5). Čtvrtá a poslední

analýza byla plánována na konec roku 2008 a bude zveřejněna v dohledné době. Primárními výslednými ukazateli hodnocení léčby bylo celkové přežití a přežití bez objektivní progresy onemocnění (PFS, progression-free survival). Při celkovém hodnocení se zjistilo, že bicalutamid snížil riziko objektivní progresy onemocnění o 21 % ve srovnání se samostatnou standardní léčbou, ale nebyl zjištěn rozdíl v celkovém přežití. Snížení rizika objektivní progresy bylo nejméně výrazné u nemocných s nízkým rizikem lokální recidivy nebo generalizace. Z praktického hlediska je důležité, že podání bicalutamidu v dávce 150 mg denně nezměnilo žádný ze sledovaných parametrů u nemocných s lokalizovaným karcinomem prostaty bez ohledu na užitou standardní léčbu (6), tzn. ani při pozorném sledování. Naproti tomu byl u všech typů použité základní léčby zlepšen PFS u lokálně pokročilého karcinomu. Kromě toho bylo při použití radioterapie nebo watchful waiting v kombinaci s bicalutamidem zjištěno statisticky významné zlepšení celkového přežití. Výsledky použití kombinace radioterapie a bicalutamidu přinesly nový standard v adjuvantní léčbě, jelikož doposud byly v hormonální léčbě používány jen LH-RH analogy nebo orchiektomie. Kombinace s radikální prostatektomií u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty tento účinek nepřinesla. Je otázkou, co v tomto ohledu přinese závěrečné hodnocení souboru a podrobnější analýza podle dalších prognostických faktorů jako jsou Gleasonovo skóre nebo PSA v době zahájení léčby. V rámci studie byl zároveň hodnocen vliv léčby na kvalitu života a výskyt nežádoucích účinků hormonální léčby. Dotazník hodnotící kvalitu života za 12 měsíců od zahájení léčby obsahoval několik položek. Z devíti hodnocených parametrů byla ve dvou položkách (libido, fyzická kondice) zjištěn statisticky významný rozdíl v neprospěch kastrace. Nemocní s metastatickým onemocněním hodnotili vliv léčby podobně.

LH-RH analogy

Pro praktické použití LH-RH analog je důležité uvést několik důležitých skutečností. LH-RH analogy mají delší biologický poločas než přirozený hormon, déle se váží na receptory v hypofýze a působí jako superagonisté. Kastraci hladiny testosteronu je dosaženo do 1–2 týdnů od zahájení léčby, ale k inhibici růstu buněk těmito látkami dochází ještě před dosažením kastračních hladin testosteronu. Samotný účinek léčby LH-RH analogy je srovnatelný s chirurgickou kastrací. Považuje se za standardní způsob

hormonální léčby karcinomu prostaty a poskytuje výhody ireverzibilní kastrace. Obecně se ale léčba LH-RH analogy považuje za finančně náročnou alternativu bilaterální orchiektomie, navíc s potřebou aspoň přechodné kombinace s antiandrogeny. Léčba LH-RH agonisty přináší i několik problémů souvisejících s dosažením kastračních hladin testosteronu. Nejvýznamnější je výskyt fenoménu vzplanutí („flare-up“ phenomenon), tzn. úvodního vzestupu hladiny testosteronu trvajícího 1 až 2 týdny, který může stimulovat růst nádoru. Proto LH-RH agonisty nelze použít v úvodní monoterapii u mužů s příznaky nebo komplikacemi metastatického onemocnění. Dalším závažným faktem je potenciálně neúplný kastrační účinek a možnost kolísání hladin androgenů při léčbě depotními preparáty LHRH agonistů (tzv. „miniflare“ fenomén). V práci posuzující kastrační účinek LH-RH agonistů se uvádí, že existuje část mužů jenž má po monoterapii LH-RH agonisty hodnoty testosteronu nad kastrační hladinou (7). Zároveň bylo potvrzeno, že nemocní léčení depotními LH-RH analogy s kastrační hladinou testosteronu mohou mít intermitentní vzestupy PSA při změnách hladiny testosteronu. Tato situace však nenastává u každého pacienta a vyskytuje se jen u hormonálně závislého karcinomu prostaty. Změny hladin testosteronu závisí na molekulárních charakteristikách androgenního receptoru a na rezistenci vůči androgenům, kterou indukují růstové faktory. Nejdůležitější podmínkou hodnocení účinnosti medikamentózní kastrace při léčbě LH-RH analogy musí být tedy sledování hladin testosteronu a dosažení jejich trvalého snížení pod kastrační hodnotu. To platí i při vzestupu hladiny PSA po dlouhodobějším podávání LH-RH analog, jelikož může vzniknout tolerance nebo i rezistence k jejich podávání na základě zatím blíže nepopsaných mechanismů. Při dosažení kastračních hladin stačí monoterapie LH-RH analogy. V opačném případě je indikováno doplnění androgenní blokady o léčbu antiandrogenem nebo orchiektomie. Tyto údaje nebyly ověřeny ve studii a vychází z doporučení National Comprehensive Cancer Network (8).

Intermitentní androgenní blokáda

Další důležitou kapitolou je možnost přerušované hormonální léčby. Ta má, zejména u metastatického karcinomu prostaty pouze paliativní účinek, a jednou z možností, jak snížit zátěž nemocných při zachované účinnosti léčby, může být intermitentní androgenní blokáda (IAB). Účinná reverzibilní androgenní blokáda je

možná jen pomocí léků a její zavedení podpořila dostupnost LH-RH analogů a antiandrogenů. Výhody IAB zahrnují snížení výskytu nežádoucích účinků, snížení nákladů na léčbu a potenciálně i oddálení vzniku hormonální rezistence onemocnění. Jejím cílem je potlačení růstu nádoru při snížených hladinách testosteronu a obnovení sexuálních funkcí v období vysazení léčby.

Princip IAB spočívá v zahájení účinné suprese androgenů po zjištění diagnózy karcinomu prostaty, která obvykle trvá 6–9 měsíců. Potom následuje vysazení léčby a další sledování pacientů v pravidelných intervalech. Opakovaná měření hladiny PSA umožňují zachycení progresu onemocnění po vysazení léčby. Léčba se obnoví v případě, že sledované laboratorní hodnoty (PSA) dosáhnou hranice pro nasazení léčby. Období podávání léčby a jejího vysazení se označuje jako jeden cyklus léčby. K potlačení účinku androgenů v rámci IAB lze použít různé způsoby léčby, tzn. monoterapii LH-RH analogy, nesteroidními antiandrogeny nebo jejich kombinací. Princip IAB předpokládá, že trvalé a dlouhodobé snížení hladiny androgenů vede k rychlejšímu vzniku hormonální rezistence. IAB by tak měla umožnit obnovení citlivosti buněk k androgenům po vysazení hormonální léčby a přispět k prodloužení doby do vzniku hormonální rezistence. V současnosti ale neexistují žádné klinické údaje potvrzující tuto hypotézu. Trvalá léčba má významné nežádoucí účinky a vliv na kvalitu života asymptomatických pacientů. IAB by měla rovněž umožnit minimalizaci nežádoucích účinků léčby při zachované účinnosti. Důležitou otázkou zůstává, jestli může IAB zlepšit délku přežití.

Ve všech publikovaných studiích byla potvrzena účinnost léčby v dalších cyklech u nemocných, kteří zareagovali na první cyklus. Kromě toho bylo potvrzeno obnovení libida a subjektivní zlepšení celkového stavu v době vysazení léčby (9).

Použití IAB je založeno na několika teoretických předpokladech a klinických zkušenostech.

K teoretickým předpokladům indikace IAB lze zahrnout hypotézu o zachování schopnosti apoptózy a diferenciací kmenových buněk při změnách hladin androgenů. Mezi fakta, potvrzená v klinických studiích a podporující použití IAB patří poznatek, že účinek hormonální léčby závisí na agresivitě a rychlosti odstranění androgenů (10). Někteří nemocní mají dlouhodobou remisi po 1 cyklu a IAB přináší zvýšení kvality života bez významných nežádoucích účinků. Na druhou

stranu může hormonální léčba způsobit trvalý pokles hladiny testosteronu, která se po vysazení léčby nezvýší, a tito nemocní z IAB nemají prospěch (11). Mezi nejasnostmi související s použitím IAB patří doba trvání hormonální léčby a monitorování odpovědi na léčbu. Hormonální léčba by se měla podávat do dosažení maximálního stupně apoptózy způsobené kastrací a měla by se ukončit před vznikem hormonální rezistence karcinomu. Nejvýraznější pokles PSA v průběhu tří měsíců od zahájení léčby pravděpodobně souvisí se snížením jeho tvorby v buňkách reagujících na hormonální léčbu, ale zánik těchto buněk nastává až po 8–9 měsících. Nemožnost dosažení normálních hodnot PSA v průběhu podávání léčby se obecně považuje za nepříznivý prognostický faktor. Nelze však určit, do jaké míry se na hladině PSA mohou u některých pacientů podílet jiná onemocnění prostaty ovlivňující hladinu PSA. V současnosti není k dispozici

způsob ověřování citlivosti buněk na hormonální léčbu a neexistují žádné prognostické faktory hodnotící reakci nádoru na snížení hladiny androgenů. K dalším nejasnostem patří optimální délka vysazení léčby a kritéria pro její obnovení. Navíc nebyla zatím vyloučena možnost progresu nádoru v době vysazení léčby a rozvoj hormonální rezistence.

V současnosti neexistují žádná doporučení týkající se indikací IAB. Všechny provedené studie hodnotily malý počet vybraných pacientů, měly krátkou dobu sledování a nebyly randomizované. Navíc je nelze srovnávat, protože se lišily vstupními kritérii, jako jsou stádium nádoru, druh podávané léčby a compliance nemocných. Základní podmínkou úspěšnosti IAB byla rychlá reakce na zahájení hormonální léčby a compliance pacientů. Nejvhodnějšími kandidáty pro IAB jsou nemocní s malým objemem nádoru. Patří mezi ně muži s asymptomatickou

recidivou karcinomu po předchozí kurativní lokální léčbě a pacienti s postižením uzlin nebo vzdálenými metastázami a snížením PSA pod 4 ng/ml po zahájení hormonální léčby. Nevhodní jsou nemocní s velkoobjemovým onemocněním a progredujícím nebo symptomatickým karcinomem. Potenciálními kandidáty pro IAB mohou být nemocní s lokalizovaným karcinomem odmítající radikální léčbu. IAB je bezpečná forma léčby a v prospektivních studiích se nevyskytla žádná neočekávaná událost. Ve většině studií dosáhla doba vysazení téměř 50 % trvání léčby a významně se tak snížila i cena léčby (12). Nemocní s IAB uvedli zlepšení celkového stavu, kvality života a obnovení libida v době vysazení léčby. Průměrná doba do klinické progrese odpovídala výsledkům dlouhodobé kontinuální léčby u stejné skupiny pacientů. Do zveřejnění definitivních výsledků probíhajících studií se IAB považuje za alternativní postup a není indikována v běžné klinické praxi (13).

Kostní změny u karcinomu prostaty

Další důležitou oblastí jsou kostní změny, jež mohou nastat u nemocných s karcinomem prostaty. Zahrnují nejenom metastatické postižení, ale i důsledky hormonální léčby. Karcinom prostaty postihuje kosti v 75–85 %. Jedná se o prototyp nádoru s osteoblastickou aktivitou, způsobující nadměrnou novotvorbu kosti, která je ale méněcenná. Kostní hmota vznikající působením nádoru roste velmi rychle a má nehomogenní strukturu, odlišnou od normální kosti. Zvýšená hustota kosti, viditelná na rentgenovém snímku, odpovídá ve skutečnosti sklerotizaci postižené kosti a nevzniká jen působením osteoblastů. Jedná se o komplexní proces, zahrnující interakce kostního mikroprostředí s nádorovými buňkami prostřednictvím četných aktivačních a inhibičních faktorů. Vzniká tak začarovaný kruh autonomní kostní přestavby. Histopatologické studie prokázaly, že v místech osteoblastické aktivity buněk karcinomu prostaty probíhá zvýšené vychytávání vápníku, které musí být kompenzováno zvýšenou resorpcí kalcia ze střeva a zvýšenou aktivitou osteoklastů v místech s normální kostí. Samotná podstata změny kostní tkáně kolem metastázy karcinomu prostaty spočívá v nerovnováze mezi kostní resorpcí a novotvorbou, při níž převažuje osteoblastická aktivita. U osteolytických metastáz jiných nádorů nebo při osteoporóze naopak nastává nerovnováha ve prospěch resorpce kostí s nedostatečnou osteoplazií. Metastázy karcinomu prostaty obvykle postihují kosti s dobrým prokrvením, což jsou u dospělého muže hlavně kosti osového

skeletu s křetvornou kostní dřevinou (lebka, obratle, žebra, pánevní kosti). Postižení končetinových kostí se považuje za nepříznivý prognostický faktor. Celkový rozsah metastáz odpovídá prognóze nemocného z hlediska doby do selhání léčby a přežívání. Metabolismus kostí ovlivňuje i hypogonadismus – jeden z nejvýznamnějších rizikových faktorů osteoporózy u starších mužů. Doprovází kastraci léčbu v jakékoliv formě a nevyskytuje se při léčbě bicalutamidem (14). Na rozdíl od přímého postižení karcinomem se většinou jedná o difúzní postižení všech kostí. U nemocných s karcinomem prostaty se nejčastěji jedná o syndrom s rychlým obratem kostní hmoty (15). Patogenetický proces odpovídá zvýšené rezorpci kostí (zvýšená aktivita osteoklastů) při obvyklé novotvorbě (normální aktivita osteoblastů). Tyto změny vedou k významné remodelaci kostí, způsobují snižování hustoty kostí a u některých nemocných vzniká osteopenie nebo osteoporóza (16). Snížení hladiny androgenů dále přináší účinky ovlivňující pohybový aparát, endokrinní a kardiovaskulární systém a zahrnují i poruchy duševního stavu. Testosteron je spojen s udržováním tělesné hmotnosti a rozložením tukové tkáně, přičemž snížení androgenů způsobuje ztrátu hmotnosti a zvýšení objemu tuku v těle. Všechny uvedené změny přispívají ke zhoršení pohyblivosti nemocných a doplňují komplex rizikových faktorů.

Léčba kostních změn je často kombinovaná. K možnostem paliativní léčby kostních metastáz karcinomu prostaty patří hormonální a analgetická léčba, aplikace bisfosfonátů, radioterapie, aplikace radioizotopů, chemoterapie a ortopedické pomůcky nebo operace. Jelikož zatím nejsou jednoznačně určeny všechny faktory ovlivňující vznik osteoporózy a stanovena účinná léčba, je potřeba dbát na preventivní opatření. Nejvhodnějším způsobem je fyzická aktivita a rehabilitace odpovídající možnostem nemocného. Další prevencí je dobrá výživa, omezení příjmu alkoholu, zákaz kouření a minimalizace užívání léků ovlivňujících pozornost a pohybový aparát. V neposlední řadě je vhodné odstranění překážek (kluzkých povrchů, schodů ...) a ulehčení pohybu (madla, úchyty, noční osvětlení, berly ...). Z farmakologického hlediska se kromě látek ovlivňujících nádorové onemocnění doporučuje několik skupin léků, které nepřímo působí na kostní metabolismus. Při prokázané osteoporóze se podávají preparáty obsahující vápník (1200–1500 mg/den) a vitamin D (400–800 m.j./den) (27). Výhodou této léčby při dlouhodobém užívání je její nízká cena, dobrá snášenlivost a bezpečnost.

Bisfosfonáty jsou látky podobné pyrofosfátu, což je normální součást kosti. In vitro inhibují precipitaci fosforečnanu vápenatého, blokují jeho přeměnu na hydroxyapatit, zpomalují agregaci krystalů hydroxyapatitu do větších shluků a zpomalují jejich rozpouštění. Liší se od pyrofosfátu tím, že kromě fyzikálně-chemické vazby na povrch kosti působí toxicky na osteoklasty. Po průniku do krve se bisfosfonáty selektivně dostávají do míst zvýšené kostní přestavby a váží se na místa s „odhalenou“ kostní anorganickou matrix. Jsou to oblasti s největší aktivitou osteoklastů, kde tyto buňky způsobují uvolnění bisfosfonátů z povrchu kostí. Po oddělení od okolní kosti se bisfosfonát dostává aktivním transportem (pinocytózou) do cytoplazmy osteoklastu. Určitá koncentrace léku v buňce způsobí útlum činnosti osteoklastu a následně jeho apoptózu (18). Bisfosfonáty tak pravděpodobně umožňují přerušení circulus vitiosus patologické kostní přestavby. Nicméně přesné mechanismy inhibice kostní rezorpce nejsou zcela známy. Laboratorně se účinek bisfosfonátů projeví jako změna sérové koncentrace kalcia, fosforu nebo hořčíku a vylučování kalcia a dalších markerů kostní přestavby močí (19). Vzhledem k přítomnosti kostní rezorpce u metastáz karcinomu prostaty působí bisfosfonáty i na osteoblastické metastázy. Protože novotvorba kosti a její rezorpce jsou spojeny, je kostní tvorba také snížena, ale méně než rezorpce, což vede k progresivnímu přírůstku kostní hmoty.

Během léčby bisfosfonáty se tvoří normální kost, ve které je látka inkorporována do kostní matrix, kde je inaktivní. Ve studiích in vitro bylo prokázáno, že bisfosfonáty snižují adhezi nádorových buněk ke kosti, snižují aktivitu osteoklastů, zabraňují vylučování látek „přitahujících“ maligní buňky ke kosti a urychlují apoptózu nádorových buněk, nacházejících se na kostní matrix. Odpovídají tomu i výsledky klinických studií, ve kterých nastalo zlepšení kostních bolestí dříve, než se mohl projevit účinek léku na samotnou kostní přestavbu. Bisfosfonáty jsou k dispozici v perorální a parenterální formě. Po perorálním podání je rezorpce z gastrointestinálního traktu nízká a biologická dostupnost je 1–3 %. Jelikož se bisfosfonáty vstřebávají ze střeva na základě prosté difuze, nejlépe se vstřebávají látky s malou molekulou (dichlorometylen bisfosfonát – klodronát). Tento fakt vychází z nízké lipofility látek (nerozpustnosti v tucích) a negativního náboje molekuly, což zabraňuje využití aktivních forem transportu stěnou střevní. Díky silné afinitě látek k vápníku a dalším dvojmocným kationtům (hořčík, železo, hliník) je jeho ab-

sorpce zanedbatelná, pokud je užíván s nápoji, jídlem nebo léky, které tyto kationty obsahují. Při perorální léčbě se vyskytují zejména gastrointestinální nežádoucí účinky, které vyžadují částečné omezení režimu nemocného. Omezení jsou důležitá zejména u skupiny perorálních bisfosfonátů obsahujících dusík v postranním řetězci (alendronát a risedronát). Takzvané „jednoduché“ bisfosfonáty (klodronát) mají mnohem menší výskyt nežádoucích gastrointestinálních účinků, protože obsahují v postranním řetězci jednoduché ligandy. Perorální bisfosfonáty se musí užívat až poté, co pacient vstane (tedy ne vleže) a musí se užívat s plnou sklenicí čisté vody. Pacient nesmí tabletu žvýkat nebo nechávat rozpustit v ústech, jinak může dojít ke vzniku orofaryngeální ulcerace. Po požití tablety nesmí znovu lehnout až do doby po prvním jídle a nesmí jíst alespoň 30–60 minut po požití tablety. Z výše uvedených důvodů se lék užívá buď před spaním – a to nejméně dvě hodiny po večerním jídle – nebo ráno na lačný žaludek hodinu před snídaní. Ke zvýšení gastrointestinální tolerance lze, pokud je to nutné, denní dávku rozdělit na několik dávek. V závislosti na preparátu vedou nežádoucí účinky k přerušení léčby až u pětiny nemocných. Z výše uvedených údajů vyplývají i kontraindikace perorální léčby:

- a) abnormality jícnu, které zpomalují jeho vyprazdňování, jako jsou striktury nebo achalázie
- b) akutní ezofagitida a jícnové vředy
- c) akutní vředová choroba žaludku a duodena
- d) neschopnost stát nebo sedět vzpřímeně alespoň 30 minut
- e) přecitlivělost na jakoukoliv složku přípravku nebo léčba jinou látkou z této skupiny.

Parenterální podání minimalizuje výskyt dyspepsie, je účinnější, ale zároveň náročnější na aplikaci. Většinou se aplikuje v počáteční fázi léčby k dosažení rychlejšího účinku, dále při udržovací léčbě v případě intolerance perorálních forem, nebo při kontraindikaci perorálního podání. Přípravky se ředí infuzními roztoky, které nesmějí obsahovat vápník (fyziologický roztok nebo 5% roztok glukózy). Aplikuje se pomalou i. v. infuzí a infuzní kanyla by měla být pečlivě zavedena do větší žíly, aby se minimalizovala možnost vzniku lokálních nežádoucích reakcí. Bisfosfonáty jsou vylučovány především ledvinami. Během léčby je potřeba dodržet dostatečný příjem tekutin, sledovat funkci ledvin a při mírném a středním stupni renální insuficience dávku redukovat. Při těžké renální insuficienci je podání bisfosfonátů kon-

traindikováno. Z praktického hlediska je navíc důležité, že dávkování bisfosfonátů se liší podle jednotlivých indikací a je potřeba se řídit doporučeními výrobce. Obecně lze konstatovat, že dávky používané v léčbě osteoporózy různé etiologie nebo Pagetovy nemoci jsou mnohem menší než dávky podávané u kostních změn při maligních onemocněních. Například v prevenci a léčbě osteoporózy stačí podat kyselinu zoledronovou jednou ročně (20), v prevenci kostních metastáz karcinomu prostaty jednou za 3 měsíce a u metastazujícího onemocnění (včetně komplikací) jednou za měsíc (21). Vyplývá to z patofyziologické podstaty procesů, narušujících strukturu kosti a metabolismu buněk zapojených do těchto změn.

Chemoterapie

Progreduje-li nádor po hormonální léčbě, rozvinul se hormonálně nezávislý nádor neboli nádor nereagující na hormonální léčbu. V této fázi je obvykle indikována chemoterapie. V minulosti se karcinom prostaty považoval za chemorezistentní, ale tento názor je v současnosti považován za zastaralý. Vyplývá to z pozorování, že počet pozitivních odpovědí na chemoterapii karcinomu prostaty se neliší od počtu odpovědí na léčbu u solidních nádorů, považovaných za chemosenzitivní. V chemoterapii karcinomu prostaty bylo vyzkoušeno několik druhů látek s cytostatickým účinkem. Mezi nejvýznamnější jistě patří estramustinfosfát, derivát 17- β -estradiolfosfátu vázaný na molekulu dusíkatého yperitu. Mezi další léky zkoušené v kombinaci s estramustinem patří doxorubicin a vinkaalkaloidy.

Další látkou používanou v chemoterapii karcinomu prostaty je derivát antrachinonu mitoxantron, původně určený k léčbě akutní myeloidní leukémie. Deriváty antracyklinu jsou spojeny s kardiotoxicitou, ta je ale nižší než u doxorubicinu. Příkladem randomizované studie s mitoxantronem byla práce CALGB (Cancer and Leukemia Group B), hodnotící 242 nemocných s hormonálně rezistentním karcinomem prostaty bez předchozí chemoterapie (22). Nemocní dostávali samotný hydrokortison nebo hydrokortison s mitoxantronem. Později se začal používat prednison pro jeho lepší farmakologické vlastnosti. Nemocní léčení mitoxantronem uváděli dlouhodobé zlepšení fyzického a sociálního stavu, celkové kvality života, anorexie, obostipace a dalších příznaků. Dobré výsledky stran subjektivního zlepšení a minimálního výskytu závažných nežádoucích účinků vedly FDA (Food and Drug Administration, USA) k povolení

používání mitoxantronu a prednisonu u nemocných s příznaky metastatického hormonálně rezistentního karcinomu prostaty. Tato kombinace byla ve své době jediným oficiálně schváleným protokolem chemoterapie. Výraznou změnu znamenala studie hodnotící použití docetaxelu u nemocných s generalizovaným karcinomem prostaty ve dvou režimech podání, srovnanou s kombinací mitoxantron a prednison. Původní studie (23) i další analýzy (24) potvrdily účinnost léčby docetaxelem, podávaným každé 3 týdny, z hlediska výskytu a trvání biochemické odpovědi, snížení bolesti, prodloužení doby do vzniku bolesti a zlepšení kvality života nemocných. Výsledky nebyly závislé na věku nebo celkovém stavu nemocných hodnocených pomocí skóre Karnofského. Jako nepříznivé prognostické faktory byly stanoveny přítomnost viscerálních metastáz, snížená hladina hemoglobinu, zvýšená hladina alkalické fosfatázy a vysoké Gleasonovo skóre. Příznivým faktorem byla biochemická progresse jako jediná známka hormonální rezistence. V současnosti je aplikace docetaxelu v režimu popsaném ve studii standardem chemoterapie karcinomu prostaty.

Literatura

1. Belej K, Kaplan O. Hormonální regulace a možnosti jejího ovlivnění v léčbě karcinomu prostaty. *Klin Farmakol Farm* 2007; 21(3–4): 114–118.
2. Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373: 301–308.
3. See WA, Wirth MP, McLeod DG, et al. Bicalutamide ("Casodex") 150 mg as immediate therapy either alone or as adjuvant to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: first analysis of the Early Prostate Cancer Program. *J Urol* 2002; 168(2): 429–435.
4. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with non metastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of follow-up. *J Urol* 2000; 164: 1579–1582.
5. Iversen P, Roder MA. The Early Prostate Cancer program: bicalutamide in nonmetastatic prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008; 8(3): 361–369.
6. McLeod DG, Iversen P, See WA, et al. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006; 97(2): 247–254.
7. Oefelein MG, Cornum R. Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone levels and a treatment decision algorithm. *J Urol* 2000; 164: 726–729.
8. Mohler J, Prostate Cancer Panel Members. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Prostate Cancer, v. 2. 2009. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate.pdf.
9. Dušek P, Kawaciuk I, Jarolím L, Teršipová L. Intermitentní androgenní suprese u karcinomu prostaty – desetileté zkušenosti. *Vybrané otázky onkologie XI*. Praha: Galén, 2007: 77–79.

10. Seruga B, Tannock IF. Intermittent androgen blockade should be regarded as standard therapy in prostate cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5(10): 574–576.
11. Tunn U. The current status of intermittent androgen deprivation (IAD) therapy for prostate cancer: putting IAD under the spotlight. *BJU Int* 2007; 99(Suppl 1): 19–22.
12. Matoušková M, Hanuš M. Cena hormonální léčby karcinomu prostaty – Farmakoekonomické aspekty indikací léčby. *Urolog. pro Praxi* 2008; 9(1): 24–27.
13. Conti PD, Atallah AN, Arruda H, et al. Intermittent versus continuous androgen suppression for prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 17(4): CD005009.
14. Sieber PR, Keiller DL, Kahnoski RJ, et al. Bicalutamide 150 mg maintains bone mineral density during monotherapy for localized or locally advanced prostate cancer. *J Urol* 2004; 171: 2272–2276.
15. Hatano T, Oishi Y, Furuta A, et al. Incidence of bone fracture in patients receiving luteinizing hormone-releasing hormone agonists for prostate cancer. *BJU Int* 2000; 86: 449–452.
16. Tuck SP, Francis RM. Testosterone, bone and osteoporosis. *Front Horm Res* 2009; 37: 123–132.
17. Smith MR. Osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Urology*, 2002; 60(Suppl 3A): 79–86.
18. Drake MT, Clarke BL, Khola S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(9): 1032–1045.
19. Lein M, Wirth M, Miller K, et al. Markers of bone turnover in men with metastatic prostate cancer treated with zoledronic acid for detection of bone metastases progression. *Eur Urol* 2007; 52: 1381–1387.
20. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809–1822.
21. Kolombo I, Kolombová J, Vlášek T. Místo bisfosfonátů při skeletovém postižení v uroonkologii. *Urolog. pro Praxi* 2006; 5: 228–242.
22. 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: 2506–2513.
23. 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: 1502–1512.
24. Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 242–245.

MUDr. Kamil Belej, Ph.D., FEBU

*Urologické oddělení, ÚVN
U Vojenské nemocnice 1200
169 02 Praha 6-Střešovice
belejkam@uvn.cz*

