

**PATRIK PALACKA
JÁN SLOPOVSKÝ**

**VYBRANÉ KAPITOLY
Z ONKOLÓGIE**



UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE

Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave

II. onkologická klinika LF UK v Bratislave a NOÚ

JUDr. MUDr. Patrik Palacka, PhD., MPH, MBA, LL.M.

MUDr. Ján Slopovský

Vybrané kapitoly z onkológie

2022

Univerzita Komenského v Bratislave

© JUDr. MUDr. Patrik Palacka, PhD., MPH, MBA, LL.M.

Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave, II. onkologická klinika

2022

Recenzenti:

prof. MUDr. Stanislav Špánik, CSc.

doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc.

Rozsah strán 79; 5,02 AH

1. vydanie, vyšlo ako elektronická publikácia

Vydala Univerzita Komenského v Bratislave

ISBN 978-80-223-5377-9 (online)

Úvod

Vysokoškolská učebnica Vybrané kapitoly z onkológie je určená študentom všeobecného lekárstva na Lekárskej fakulte Univerzity Komenského v Bratislave, avšak užitočné informácie v nich môžu nájsť aj lekári v príprave na špecializačnú skúšku z klinickej onkológie alebo špecialisti v tomto odbore. Z názvu je zrejmé, že učebnica nepokrýva problematiku onkológie v úplnom rozsahu, je zameraná predovšetkým na niektoré lieky používané v onkológii, vrátane nových konjugátov ako enfortumab vedotín, imunoterapie druhej generácie (nivolumab), a vybrané aspekty liečby karcinómu prostaty (metastatické kastročne-senzitívne ochorenie, nemetastatické a metastatické kastročne-rezistentné ochorenie).

OBSAH

1	Niektoré lieky používané v onkológii	6
1.1	Bunka, bunkový cyklus a delenie buniek.....	6
1.2	Cytostatiká.....	9
1.2.1	Alkylačné látky	9
1.2.2	Inhibítory syntézy nukleových kyselín	12
1.2.3	Purínové analógy	12
1.2.4	Pyrimidínové analógy	13
1.2.5	Protinádorové (antracyklínové) antibiotiká	15
1.2.6	Antrachinóny.....	17
1.2.7	Iné protinádorové antibiotiká.....	17
1.2.8	Inhibítory mitózy (alkaloidy z rodu Vinca)	18
1.2.9	Taxány.....	19
1.2.10	Konjugáty.....	20
1.2.11	Epotilóny.....	21
1.2.12	Inhibítory DNA topoizomeráz	22
1.3	Hodnotenie efektu terapie	23
2	Enfortumab vedotín v liečbe pacientov s pokročilým urotelovým karcinómom.....	25
2.1	Predliečení pacienti	26
2.2	Nepredliečení pacienti.....	30
2.3	Najčastejšie nežiaduce účinky a ich manažment.....	31
3	Nivolumab v liečbe karcinómu obličky	35
3.1	Aktivácia imunitného systému a inhibícia kontrolných bodov	35
3.2	Nivolumab v liečbe pokročilého a metastatického svetlobunkového RCC po progresii na inhibítora tyrozín kináz	36
3.3	Nivolumab versus cabozantinib	37
3.4	Nivolumab u nepredliečených pacientov s metastatickým RCC	38
3.5	Prebiehajúce klinické štúdie s nivolumabom	39

4 Prvá línia liečby metastatického kastročne-senzitívneho karcinómu prostaty.....	41
4.1 Pridanie docetaxelu k ADT	41
4.2 Pridanie nových hormonálnych liečob k samotnému ADT a ADT s docetaxelom	43
5 Nemetastatický kastročne rezistentný karcinóm prostaty.....	50
5.1 Apalutamid v liečbe nemetastatického CRPC	50
5.2 Štúdia PROSPER: Enzalutamid v liečbe nemetastatického CRPC	52
5.3 Darolutamid v liečbe nemetastatického CRPC	55
6 Správny výber pacientov a postavenie rádia 223 v liečbe metastatického kastročne- rezistentného karcinómu prostaty.....	58
6.1 Monoterapia rádiom 223	58
6.2 Kombinovaná liečba.....	60
6.3 Monitorovanie terapie	62
6.4 Rádium 223 v sekvencii liečby metastatického CRPC	64
7 Glukokortikoidy v liečbe kastročne-rezistentného karcinómu prostaty (CRPC) a mechanizmy rezistencie na androgénnu blokádu	68
7.1 Deprivácia androgénov (ADT).....	68
7.2 Glukokortikoidy v liečbe CRPC	69
7.3 Glukokortikoidy a abiraterón	71
7.4 Glukokortikoidy a enzalutamid.....	72
7.5 Mechanizmy získanej rezistencie na ADT.....	74

1 Niektoré lieky požívané v onkológii

Táto kapitola je venovaná cytostatikám, s ktorými sa zdravotnícki pracovníci v oblasti klinickej onkológie stretávajú najčastejšie. Text je členený do troch častí - prvá z nich sa venuje popisu štruktúry bunky, bunkového cyklu a procesu bunkového delenia, ktorý je nevyhnutný pre porozumenie mechanizmu účinku jednotlivých liekov. Rozsahovo najväčšia druhá časť má za cieľ popísať jednotlivé lieky rozdelené do skupín podľa mechanizmu účinku, vrátane spôsobu ich aplikácie a najčastejších nežiaducich účinkov. Posledná časť textu sa zaoberá spôsobmi monitorovania terapie a hodnotenie jej efektu u onkologických pacientov.

Pri niektorých liekoch je síce uvedené dávkovanie a spôsoby podávania, čo však v žiadnom prípade neznamená, že pre klinickú prax sú postačujúce výlučne informácie uvedené v tejto učebnici. Pred podaním cytostatickej liečby a pri riešení jej možných nežiaducich účinkov je potrebné vychádzať najmä zo Súhrnu charakteristických vlastností (SPC) každého lieku.

V texte sa používajú primárne generické názvy vychádzajúce z účinnej látky (napr. gemcitabín), avšak pre uľahčenie orientácie v problematike je mnohokrát v zátvorke uvedený aj obchodný názov lieku (napr. Gemzar).

1.1 Bunka, bunkový cyklus a delenie buniek

K **základným štruktúram bunky** patrí plazmatická membrána, cytoplazma a jadro. Stavebnými jednotkami *plazmatickej membrány* sú lipidy (tuky) a proteíny (bielkoviny), pričom touto povrchovou membránou prechádzajú cestou rôznych transportných kanálov a brán menšie molekuly a selektívne aj ďalšie zlúčeniny. Súčasťou štruktúry plazmatickej membrány sú aj molekuly, ktoré umožňujú interakciu (vzájomné pôsobenie) s látkami v okolitom prostredí bunky, čím bunka získava informácie o podmienkach v okolitom prostredí a súčasne sprostredkúva niektoré z vnútrobunkových aktivít.

Cytoplazma vytvára vnútro bunky. Nachádzajú sa v nej množstvo štrukturálne aj funkčne odlišných molekúl, ktorá možno zaradiť do troch skupín - uhľovodíky, lipidy (tuky) a proteíny (bielkoviny). Enzýmy sú katalytické proteíny dôležité pre biochemické reakcie (premenu zložitejšej molekuly na jednoduchšiu alebo naopak). V cytoplazme sa nachádzajú takzvané bunkové organely, ku ktorým patria *mitochondrie* – energetické centrá bunky, v ktorých sa vytvára energia potrebná pre jej fungovanie, ďalej množstvo *ribozómov* potrebných pre proteosyntézu (proces tvorby bielkovín); ribozómy sú často spojené s membránovým systémom, ktorý označujeme ako *endoplazmatické retikulum*. Ďalšou dôležitou bunkovou štruktúrou je *Golgiho aparát* tvorený membránovými cisternami a mechúrikmi (vezikulami). Úloha Golgiho aparátu spočíva v transporte a ukladaní proteínov vytváraných v endoplazmatickom retikule, obnove plazmatickej membrány pri jej poškodení, syntéze mukopolysacharidov tvoriacich ochranný hlien (napríklad na povrchu sliznice žalúdka) a imunoglobulínov dôležitých pre obranné reakcie organizmu. Oddelením od Golgiho aparátu vznikajú *lyzozómy*, v ktorých sa nachádzajú tráviace enzýmy. *Peroxisómy* sú guľovité alebo elipsovité organely ohraničené membránou. Najčastejšie sa vyskytujú v bunkách pečene, obličkových tubulov, epitelu a tukových bunkách, pričom ich hlavnou úlohou je odbúravanie aminokyselín (stavebné jednotky proteínov), mastných kyselín a rôznych toxínov. Bunkám dáva podobu cytoskelet tvorený systémom vlákien a s nimi spojených molekúl. K úlohám cytoskeletu patrí udržiavanie bunkovým organel na svojich miestach, zabezpečenie intracelulárneho transportu (preprava látok vo vnútri bunky) a bunkovej motility (pohybu bunky v prostredí).

Jadro predstavuje rozsiahlu bunkovú štruktúru obklopenú membránou, v ktorej sa nachádza genetická informácia v podobe deoxyribonukleovej kyseliny (*DNA*). Základom štruktúry DNA sú purínové (adenín, guanín) a pyrimidínové (cytozín, tymín) bázy, ktoré sa navzájom párujú. Platí pritom zásada, podľa ktorej sa v DNA môžu viazať výlučne adenín s tymínom a guanín s cytozínom (tzv. komplementárnosť nukleotidov). Spárovaním komplementárnych báz sa vytvorí dvojreťazcová štruktúra DNA, ktorá má najčastejšie tvar pravotočivej dvojzávitnice, tzv. α -helixu (hovoríme o sekundárnej štruktúre DNA). Terciárnou štruktúrou DNA rozumieme priestorové usporiadanie dvojzávitnice, ktorá sa môže stočiť do tzv. superhelixu. Vznik a udržanie terciárnej štruktúry zabezpečujú enzýmy *topoizomerázy*.

Ribonuklová kyselina (*RNA*) predstavuje na rozdiel od DNA pomerne jednoduchú štruktúru, ktorej základom sú opäť purínové (adenín, guanín) a pyrimidínové bázy (cytozín a uracil namiesto tymínu). RNA sú spravidla kratšie jednovláknové reťazce, ktorých najdôležitejšou funkciou je transkripcia (skopírovanie genetickej informácie v časti DNA) a jej prenos na miesto, kde dochádza

k translácii (prekladu) do štruktúry proteínu. Tento proces syntézy (tvorby) proteínov (bielkovín) sa označuje ako *proteosyntéza* a RNA, ktorá sa ho zúčastňuje sa označuje ako mediátorová RNA (mRNA). Okrem mRNA existuje aj transferová (prenosová) RNA (tRNA), ktorá prenáša aminokyseliny na miesto syntézy proteínov a ribozomálna RNA (rRNA).

Bunkový cyklus je sled udalostí v období medzi dvoma deleniami buniek. Pozostáva z dvoch základných fáz, ktorými sú interfáza a M fáza. Interfáza sa ďalej člení na fázu G (z anglického slova *gap* = medzera) 0, kedy je bunka v stave pokoja. Vo fáze s označením G1 dochádza k prvému rastu, následne bunka prechádza do fázy syntézy (S fáza), počas ktorej sa syntetizuje (vytvára) DNA a duplikujú (zdvojujú) chromozómy. Vo fáze G2 sa bunka pripravuje na poslednú fázu, ktorú označujeme písmenom M. Vo fáze M dochádza k samotnej mitóze, teda rovnomernej a presnej distribúcii zdvojených chromozómov do dcérskych buniek a cytokinéze, čiže fyzickému rozdeleniu vzniknutých dcérskych buniek. V bunkách existujú kontrolné systémy zabezpečujúce zastavenie bunkového cyklu pri objavení sa problémov s poškodením DNA. Ak je poškodenie reverzibilné (vratné), bunkový cyklus sa zastaví do okamihu opravy poškodenej DNA a proces následne pokračuje ďalej. V prípade, že oprava možná nie, kontrolné mechanizmy naštartujú proces programovanej bunkovej smrti (hovoríme o tzv. apoptóze).

Pochopenie štruktúry bunky a procesu bunkového cyklu je dôležité pre vysvetlenie mechanizmu účinku cytostatík, ktoré sa používajú v liečbe zhubných nádorov. Niektoré z nich pôsobia fázovo špecificky (napr. antimetabolity), iné sú účinné v celom priebehu bunkového cyklu (napr. alkylačné látky).

1.2 Cytostatiká

1.2.1 Alkylačné látky

Alkylačné látky predstavujú pomerne širokú skupinu liekov používaných v onkológii. V širšom slova zmysle k nim možno zaradiť cyklofosfamid, ifosfamid, busulfan, melfalan, chlorambucil, deriváty nitrozomočoviny, deriváty platiny a iné alkylačné látky (dakarbazín, temozolomid a bendamustín).

Cyklofosfamid (názov lieku Endoxan) sa metabolizuje v pečeni a vylučuje sa prevažne močom. Vedľajším produktom transformácie v pečeni je *akroleín*, ktorý poškodzuje povrchové (urotelové) bunky močových ciest sprevádzané krvácaním a zápalom (tzv. hemoragická cystitída). Riziko výskytu tohto nežiaduceho účinku možno znížiť dostatočnou hydratáciou a súčasným podávaním uroprotektíva mesny (Uromitexan). K ďalším nežiaducim účinkom cyklofosfamidu patrí hematologická toxicita (pokles krviniek), nevoľnosť (nauzea), zvracanie (vomitus), z neskorej toxicity poruchy fertility (plodnosti) a sekundárne malignity. Cyklofosfamid sa používa napríklad v liečbe zhubných nádorov prsníka a hematologických malignít, aplikuje sa intravenózne vo forme 60-minútovej infúzie.

Ifosfamid (názov lieku Holoxan) sa podobne ako cyklofosfamid metabolizuje v pečeni a vylučuje obličkami, pri transformácii v pečeni vzniká tiež *akroleín* zodpovedný za hemoragickú cystitídu ako nežiaduci účinok liečby. Pri rozvoji encefalopatie ako toxicity ifosfamidu sa používa metylénová modrá. Z ďalších nežiaducich účinkov je to najmä hematologická toxicita, nauzea, vomitus a vypadávanie vlasov (alopécia). Ifosfamid sa používa napr. v liečbe zhubných nádorov semenníkov, sarkómov a hematologických malignít.

Chlorambucil (názov lieku Leukeran) sa dobre absorbuje (vstrebáva) z gastrointestinálneho traktu (tráviaca rúra), metabolizuje sa v pečeni a vylučuje obličkami dominantne vo forme derivátov. K nežiaducim účinkom patrí myelosupresia (útlm kostnej drene), hepatotoxicita (poškodenie tkaniva pečene) a gastro-intestinálna toxicita (ulcerácie v ústnej dutine, nauzea, vomitus, hnačka). Používa sa predovšetkým v liečbe lymfómov.

Melfalán (názov lieku Alkeran) sa aplikuje vo forme intravenózneho (vnútrožilového) roztoku, používa sa v liečbe myelómu a ako súčasť predtransplantačných režimov. K nežiaducim účinkom

patrí najmä myelosupresia a gastrointestinálna toxicita (stomatitída, nauzea, vomitus hnačka) a alopecia (vypadávanie vlasov). Melfalán sa používa v liečbe myelómu.

Busulfán (názov lieku Busilvex) patrí medzi estery kyseliny sulfónovej; vylučuje sa močom. Predstavuje fázovo nešpecifické cytostatikum, ktoré pôsobí aj na bunky v G0 fáze, čím sa vysvetľuje ťažký útlm krvotvorby po jeho aplikácii. K ostatným nežiaducim účinkom patrí amenorea (porucha menštruačného cyklu), sterilita, strata libida, hnedá pigmentácia kože, zriedkavá je pľúcna toxicita. Po liečbe busulfánom boli zaznamenané sekundárne malignity, pretože tento liek spôsobuje chromozómové aberácie (odchýlky).

Deriváty nitrózomočoviny okrem svojho alkylačného účinku inhibujú aj opravu poškodenej DNA. K derivátom nitrózomočoviny patria karmustín, lomustín a fotemustín.

Karmustín (názov lieku Carmustine) je fázovo-nešpecifické cytostatikum s čiastočnou účinnosťou aj na bunky v G0 fáze. K nežiaducim účinkom patria hematologická toxicita, nauzea, vomitus, parestézie (pocit mravčenia, pálenia alebo necitlivosti kože), hepatotoxicita a encefalopatia (globálna dysfunkcia mozgu). K neskorým nežiaducim účinkom sa zaraďuje intersticiálna pľúcna fibróza a atrofia obličiek spojená s renálnym zlyhávaním. Vzhľadom na dobrý prienik hematoencefalickou bariérou sa karmustín môže používať v liečbe zhubných nádorov mozgu.

Lomustín (názov lieku Gleostine) sa rýchlo vstrebáva z gastrointestinálneho traktu, užíva sa perorálne vo forme kapsúl. K nežiaducim účinkom patrí nauzea, vomitus a hematologická toxicita. Môže sa použiť v terapii zhubných mozgových nádorov.

Fotemustín (názov lieku Muphoran) dobre preniká, podobne ako ostatné lieky patriace medzi deriváty nitrózomočoviny hematoencefalickou bariérou, takže môže použiť v liečbe pacientov s malígnym melanómom s mozgovými metastázami. Cytotoxické účinky majú metabolity, ktoré sa vylučujú obličkami. K nežiaducim účinkom fotemustínu patrí hematologická toxicita, nauzea, vomitus a prechodné zvýšenie hepatálnych (pečeňových) testov.

K **platinovým derivátom**, ktorých mechanizmus účinku spočíva v inhibícii syntézy DNA následkom vytvárania medzireťazcových a vnútroreťazcových väzieb, patrí cisplatina, karboplatina a oxaliplatina.

Cisplatina (názov lieku Platinol) sa používa v liečbe zhubných nádorov semenníkov, močového mechúra, prostaty, prsníka, krčka maternice a viacerých ďalších malignít. K nežiaducim účinkom patrí nefrotoxicita, ktorá vzniká na podklade poškodenia obličkových tubulov (tubulárna nekróza). V rámci prevencie nefrotoxicity sa pacient hydratuje fyziologickými roztokmi s 7,5% KCl + 10%

MgSO₄ a 10% manitolom (názov lieku Mannitol) deň pred a v deň aplikácie cisplatiny. Z ďalších nežiaducich účinkov sa vyskytuje nauzea a vomitus, neurotoxicita a ototoxicita (poškodenie sluchu). Cisplatina sa aplikuje intravenózne v 60-minútovej infúzii fyziologického roztoku.

Karboplatina (názov lieku Paraplatin) sa používa napr. v terapii zhubných nádorov vaječníkov, močového mechúra a prostaty. Podáva sa intravenózne v najmenej hodinovej infúzii. Z nežiaducich účinkov dominuje hematologická toxicita, vyskytnúť sa môžu aj akútne infúzne reakcie. Karboplatina sa aplikuje intravenózne počas 60-minútovej infúzie fyziologického roztoku alebo 5% glukózy.

Oxaliplatina (názov lieku Eloxatin) sa najčastejšie používa v liečbe zhubných nádorov gastrointestinálneho traktu (hrubé črevo a konečník, žalúdok, pankreas). K nežiaducim účinkom patrí nauzea, vomitus a neurotoxicita, ktorej prvým príznakom bývajú parestézie (porucha citlivosti).

K **ostatným alkylačným látkam** zaradujeme dakarbazín, temozolomid a bendamustín.

Dakarbazín (názov lieku DTIC-Dome) pôsobí alkylačne, ale súčasne má aj povahu antimetabolitu (pozri v ďalšom texte). Používa sa v liečbe malígneho melanómu, lymfómov a sarkómov. K nežiaducim účinkom patria pyretické reakcie (syndróm podobný chrípke), nauzea, vomitus a hematologická toxicita, najmä leukopénia a trombocytopénia.

Temozolomid (názov lieku Temozar) je perorálne podávané cytostatikum, ktoré sa používa v liečbe multiformného glioblastómu (zhubný nádor mozgu) konkomitantne (súbežne) s rádioterapiou a samostatne po ukončení iradiácie. K nežiaducim účinkom patrí nauzea, vomitus, hepatotoxicita a hematologická toxicita (neutropénia, trombocytopénia), ktorá je mnohokrát dávkovo-limitujúcim faktorom. Pri liečbe temozolomidom sa zaznamenal zvýšený výskyt zápalov pľúc spôsobených *Pneumocystis carinii*, preto sa najmä pri konkomitantnej liečbe odporúča antibiotická profylaxia (prevencia) tohto infekčného ochorenia.

Mechanizmus účinku **bendamustín** (názov lieku Treanda) spočíva v krížovom naviazaní jednoduchých a dvojitych reťazcov DNA alkyláciou, následkom čoho sú narušené funkcie matrixu DNA, syntéza a oprava DNA. Metabolizuje sa v pečeni a z organizmu sa vylučuje obličkami, používa sa v liečbe myelómu, lymfómov a chronickej lymfocytovej leukémie. K nežiaducim účinkom patrí gastrointestinálna toxicita (stomatitída, nauzea, vomitus, hnačka), hematologická toxicita (leukopénia, neutropénia, trombocytopénia, anémia), kožná vyrážka, kardiologická toxicita

(srdcový infarkt, srdcové zlyhanie), reaktivácia hepatitídy B a zvýšený výskyt infekcií spôsobených *Pneumocystis carinii*. Bendamustín sa aplikuje intravenózne v 30 minútovej infúzii.

1.2.2 Inhibítory syntézy nukleových kyselín

Mechanizmus účinku **metotrexátu** (analóg kyseliny listovej, názov lieku Amethopterin) spočíva v inhibícii enzýmu di-hydro-folát-reduktázy, potrebného pre premenu kyseliny di-hydro-listovej na kyselinu tetra-hydro-listovú, ktorá je dôležitá pre tvorbu purínov. Podanie metotrexátu je kontraindikované v prípade, že pacienti majú výpotky (pleurálny, ascites), pretože z nich sa pomaly vylučuje, čo pôsobuje významnú toxicitu. Metotrexát sa používa v liečbe leukémií, non-Hodgkinových lymfómov, sarkómov, zhubných nádorov močového mechúra, renálnej panvičky, močovodov a močovej rúry, karcinómu prsníka, zhubných nádorov v oblasti hlavy a krku. K nežiaducim účinkom patrí hematologická toxicita, gastrointestinálna toxicita (zvracanie, hnačka), slizničná toxicita (mukozitída), pľúcna toxicita (pneumonitída), hepatotoxicita (zvýšenie pečeňových enzýmov transamináz), kožná toxicita (erytém až nekrolýza) a neurotoxicita.

Pemetrexed (názov lieku Alimta) je multitargetovým antifolátom, pretože okrem di-hydro-folát-reduktázy inhibuje aj enzýmy timidylát-syntetázu a glycín-amid-ribonukleotid-formyl-transferázu. Využíva sa v liečbe nemalobunkového pľúcneho karcinómu a malígneho mezoteliómu. K nežiaducim účinkom patrí hematologická toxicita, únava, kožná vyrážka, gastrointestinálna toxicita (nauzea, vracanie, hnačka), mukozitída, neurotoxicita a alopecia (vypadávanie vlasov). Pacienti musia pred začatím liečby, počas liečby a 3 týždne po poslednej dávke pemetrexedu užívať s cieľom znížiť toxicitu pemetrexedu kyselinu listovú vo forme tabliet a aplikovať injekciu vitamínu B₁₂ intramuskulárne týždeň pred liečbou a následne každých 9 týždňov počas jej trvania.

1.2.3 Purínové analógy

Purínové bázy predstavujú základné stavebné jednotky DNA. Purínové analógy, lieky štrukturálne podobné purínovým bázam sa stanú biologicky účinnými po vnútrobunkovej aktivácii s následnou inkorporáciou (začlenením) do DNA, pričom dochádza k takzvanej falošnej syntéze.

Merkaptopurín (názov lieku Purinethol) sa používa vo forme tabliet v liečbe leukémií, vylučuje sa obličkami. K nežiaducim účinkom leukopénia, trombocytopénia a reverzibilná hepatotoxicita, ktorá sa prejaví vzostupom transamináz.

Thioguanín (názov lieku Tabloid) sa podobne ako merkaptopurín (tablety) používa v liečbe leukémií. K nežiaducim účinkom patrí leukopénia, trombocytopénia, tráviace ťažkosti (anorexia, nevoľnosť), stomatitída, črevné nekrózy a perforácie, poruchy funkcie pečene a žltacka, ktoré môžu byť po vysadení liečby reverzibilné, ďalej veno-okluzívna choroba pečene, ktorá bola vo väčšine prípadov po vysadení liečby reverzibilná, veľmi zriedkavo aj centrolobulárna nekróza pečene.

Kladribín (názov lieku Mavenclad) je derivát adenínu, jednej z purínových báz. Po vstupe do buniek (najmä lymfocytov a monocytov) sa aktivuje, začleňuje do nukleových kyselín a spôsobuje poruchu ich syntézy. Rovnako inhibuje aj opravu poškodenej DNA. Podáva sa intravenózne nariedený vo fyziologickom roztoku, dominantne sa vylučuje močom. Používa sa v liečbe leukémií. Z mechanizmu účinku je zrejmé, že kladribín môže znížiť obranyschopnosť imunitného systému organizmu a zvýšiť pravdepodobnosť výskytu infekcií ako napr. HIV, tuberkulózy a hepatitídy. Počas liečby kladribínom môže dôjsť k aktivácii latentných infekcií, preto je pred začatím terapie potrebné vykonať ich skrining. K nežiaducim účinkom liečby kladribínom patrí pyretická reakcia, nefrotoxicita, neurotoxicita, bolesti hlavy a kožná toxicita.

Fludarabín (názov lieku Fludara) inhibuje syntézu DNA a opravu poškodenej DNA. Používa sa v liečbe symptomatických pacientov s pokročilou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL) B-bunkového typu s dostatočnou rezervou kostnej drene. Aplikuje sa intravenózne, riedi sa vo fyziologickom roztoku. K nežiaducim účinkom patrí hematologická toxicita trombocytopénia a lymfocytopénia), ďalej gastrointestinálna toxicita (nevoľnosť, zvracanie, hnačka) a neurotoxicita.

1.2.4 Pyrimidínové analógy

5-fluoruracil (názov lieku Adrucil) patrí medzi analógy uracilu. Mechanizmus účinku je založený na vnútrobunkovej premene na nukleotid fluoro-uridín-mono-fosfát, z ktorého vzniká vlastná aktívna látka 5-fluoro-uridín-tri-fosfát alebo 5-fluoro-deoxyuridín-mono-fosfát. Prvý z týchto dvoch antimetabolitov sa začlení do štruktúry DNA, druhý inhibuje jeden z enzýmov potrebných pre syntézu samotnej DNA. Výsledkom je poškodenie štruktúry DNA. 5-fluoruracil sa používa v liečbe metastatického karcinómu hrubého čreva a konečníka, ďalej ako adjuvantná (zaisťovacia) liečba kolorektálneho karcinómu, terapia pokročilého karcinómu žalúdka, pankreasu, pažeráka,

prsníka, ako adjuvantná liečba žien s karcinómom prsníka a v terapii zhubných nádorov v oblasti hlavy a krku. 5-fluoruracil sa môže podávať intravenóznou injekciou ako bolus, infúzia alebo kontinuálna infúzia po dobu niekoľkých dní. K nežiaducim účinkom sa zaraďuje myelosupresia s maximom na 10. deň po aplikácii, neutropénia, leukopénia, anémia, bronchospazmus, imunosupresia so zvýšeným rizikom infekcie, hyperurikémia a ischemické abnormality na EKG. Gastrointestinálna toxicita (mukozitída - stomatitída, ezofagitída, faryngitída, proktitída; anorexia, vodnatá hnačka, nevoľnosť a vracanie) je veľmi častá a môže byť život ohrozujúca. K ďalším nežiaducim účinkom patrí vypadávanie vlasov (alopécia) a syndróm „ruky - nohy“ (z anglo-americkéj literatúry *hand-foot syndrome*), najmä pri protrahovanej a vysokodávkovej infúzii. Syndróm začína dysestéziou (porucha citlivosti) dlaní a chodidiel, pokračuje bolesťou, pripája sa symetrický opuch a erytém (začervenanie) na ruke a chodidle, oneskorené hojenie rán, epistaxa (krvácanie z nosa), malátnosť, slabosť a únava.

Kapecitabín (názov lieku Xeloda) sa používa vo forme tabliet. Ide o tzv. „*prodrug*“, teda liek, ktorý sa v pečeni transformuje na 5-fluoruracil. Mechanizmus účinku, toxicita a indikácie sú takmer identické ako pri vnútrožilovo aplikovanom 5-fluorouracile. Kapecitabín užívajú pacienti najčastejšie v dvojtýždňových režimoch v dvoch denných dávkach, po čom nasleduje týždňová prestávka.

Trifluridín (názov lieku Lonsurf) je nukleozidový (pyrimidínový) analóg, ktorý sa zabuduje do DNA a počas replikácie spôsobí jej poškodenie, pričom bráni proliferácii buniek. Samotný trifluridín je však pomerne rýchlo degradovaný enzýmom degradovaný enzýmom tymidín-fosforiláza, preto je súčasťou zloženia lieku inhibítor tohto enzýmu tipiracil-hydro-chlorid. Lonsurf je účinný aj pri nádorových bunkách rezistentných na 5-fluorouracil, používa sa v liečbe predliečených pacientov s karcinómom hrubého čreva a konečníka, ako aj žalúdka. K nežiaducim účinkom patrí hematologická a gastrointestinálna toxicita (nauzea, vracanie, hnačka).

Gemcitabín (názov lieku Gemzar) je ďalší pyrimidínový analóg, ktorý sa používa v liečbe karcinómov močového mechúra, prsníka, vaječníkov, pankreasu a nemalobunkové karcinómu pľúc. Aplikuje sa intravenózne v 30 minútovej infúzii, premedikácia spočíva v podaní dexametazónu. K nežiaducim účinkom patrí hematologická toxicita, nauzea, hepatotoxicita (zvýšené hodnoty pečeneových enzýmov transamináz), edém (opuch) a pľúcna toxicita (pľúcny edém, intersticiálna pneumonitída).

1.2.5 Protinádorové (antracyklínové) antibiotiká

Z hľadiska chemickej štruktúry je základom antracyklínových antibiotík antrachinónové jadro zodpovedné za výrazné sfarbenie. Do tejto skupiny cytostatík patria doxorubicín, lipozomálne doxorubicíny (pegylovaný a nepegylovaný), epirubicín, idarubicín a daunorubicín.

Doxorubicín (názov lieku Adriamycin) sa používa v liečbe solídnych nádorov (zhubné nádory žalúdka a prsníka, štítnej žľazy, endometria, sarkómy) a lymfómov. Vzhľadom na kardiotoxicitu je potrebné pred a počas liečby monitorovať funkcie srdca pomocou EKG a echokardiografie. Pre daunorubicín je stanovená celková kumulatívna dávka 500 mg/m^2 , ktorú sa neodporúča prekročiť pre riziko vzniku kardiomyopatie a srdcového zlyhávania. Doxorubicín sa podáva vnútrožilovo v krátkej (10 minútovej) infúzii s premedikáciou (dexametazón, antiemetiká - lieky proti zvracaniu), po dotečení infúzie sa odporúča preplach fyziologickým roztokom. K nežiaducim účinkom liečby patrí okrem spomínanej kardiotoxicity aj poškodenie pečene, alopecia (vypadávanie vlasov), gastrointestinálna toxicita (mukozitída, nauzea, zvracanie), pri paravenóznom úniku môže vzniknúť nekróza kože s potrebou chirurgického ošetrovania postihnutého miesta.

Lipozomálny pegylovaný doxorubicín (názov lieku Caelyx) je doxorubicín okapsulovaný v lipozómoch s lepším prienikom do tumorovej masy, vďaka čomu pôsobí viac selektívne v zmysle väčšieho prieniku do nádorových buniek a menšieho poškodenia zdravých (nenádorových) buniek. Používa sa v liečbe karcinómu vaječníkov po zlyhaní terapie založenej na platinovom deriváte, prípadne aj PARP (poly-ADP-ribóza polymeráza) inhibítorm - perorálne užívaných liekoch, ktoré sú účinné u žien s mutáciou nádor-supresorových génov BRCA. Rovnako možno lipozomálny pegylovaný doxorubicín indikovať aj u žien s metastatickým karcinómom prsníka, ďalej u pacientov s myelómom alebo Kaposiho sarkómom u pacientov s AIDS (syndróm získanej imunodeficiencie) spôsobeného vírusom HIV (vírus ľudskej imunodeficiencie). K nežiaducim účinkom lipozomálneho pegylovaného doxorubicínu patrí gastrointestinálna toxicita (nauzea, vomitus, mukozitída), kožná a hematologická toxicita (neutropénia, trombocytópénia).

Lipozomálny nepegylovaný doxorubicín (názov lieku Myocet) sa používa v monoterapii metastatického karcinómu prsníka alebo v kombinácii s iným cytostatikom (cyklofosfamid). Metabolizuje a vylučuje sa hepatobiliárnou cestou, nemal by sa preto podávať ženám s hodnotami celkového bilirubínu vyššími ako $50 \text{ } \mu\text{mol/l}$. Aplikuje sa intravenózne v hodinovej infúzii. Pri podaní rýchlejšom ako 60 minút boli zaznamenané akútne reakcie, k znakom ktorých patria návaly

horúčavy, dušnosť, horúčka, opuch tváre, bolesti hlavy a chrbta, triaška, a hypotenzia. Gastrointestinálna toxicita (nauzea, vomitus) je menej častá ako pri doxorubicíne. K ďalším nežiaducim účinkom lipozomálneho nepegylovaného doxorubicínu patrí mukozitída a hematologická toxicita (v porovnaní s doxorubicínom častejšia neutropénia; anémia a trombocytopenia sa vyskytujú rovnako často).

Epirubicín (názov lieku Ellence) je cytostatikum požívané napr. v liečbe karcinómu prsníka a žalúdka. Podobne ako doxorubicín je kardiotoxický, takže je potrebné monitorovať funkciu srdca pred a počas liečby, celková kumulatívna dávka je stanovená na 900 mg/m². Metabolizuje a vylučuje sa hepatobiliárnym traktom, takže je potrebná obozretnosť u pacientov s poškodením funkcie pečene. K nežiaducim účinkom patrí okrem spomínanej kardiotoxicity a hepatotoxicity aj alopecia, gastrointestinálna (mukozitída, nauzea a vomitus) a hematologická toxicita. Dva dni po intravenóznom podaní môže mať pacient sfarbený moč do červena. Podáva sa v intravenózne infúzii, najčastejšie 10 minútovej. V rámci premedikácie sa podávajú kortikosteroidy (dexametazón) a antiemetiká (lieky proti zvracaniu).

Daunorubicín (názov lieku Cerubidine) sa používa v liečbe akútnych leukémií. Vzhľadom na riziko závažnej lokálnej tkanivovej nekrózy pri extravazácii sa odporúča podať daunorubicín do hadičky s voľne tečúcou intravenóznou infúziou 0,9% roztoku chloridu sodného alebo 5% roztoku glukózy. Infúzia môže trvať od 3 minút do 45 minút. Priama injekcia (bolus) sa neodporúča pre riziko extravazácie, ku ktorej môže dôjsť aj pri dostatočnom návrate krvi po aspirácii ihlou. Kumulatívna dávka daunorubicínu je 600 mg/m². K nežiaducim účinkom patrí alopecia, hematologická toxicita, kardiotoxicita a gastrointestinálna toxicita (nauzea, vomitus, mukozitída).

Idarubicín (názov lieku Zavedos) sa používa vo forme perorálne podávaných kapsúl. K indikáciám patrí akútna myeloblastová leukémia (AML) a pokročilý karcinóm prsníka. Pred a počas liečby idarubicínom je potrebné monitorovať funkcie srdca pre kardiotoxicitu, k rizikovým faktorom ktorej patria ochorenia kardiovaskulárneho systému (liečené alebo zatiaľ nediagnostikované), predchádzajúca externá rádioterapia na oblasť mediastina alebo okolia perikardu, súčasná liečba inými kardiotoxickými liekmi ako je napr. transtuzumab (anti-HER-2 monoklonálna protilátka používaná v liečbe žien s karcinómom prsníka, u ktorých sú na povrchu nádorových buniek receptory HER-2). K ďalším nežiaducim účinkom idarubicínu patrí alopecia, hematologická a gastrointestinálna toxicita (mukozitída, nauzea, vomitus).

1.2.6 Antrachinóny

Mitoxantrón (názov lieku Novantrone) patrí medzi antrachinóny, ktorých mechanizmus účinku spočíva v inhibícii syntézy nukleových kyselín a interkalácii DNA s následnou apoptózou. Mitoxantron inhibuje syntézu DNA a RNA, spôsobuje vytváranie zhlukov nukleových kyselín a indukuje vznik chromozómových aberácií (zlomov). Medzi najčastejšie nežiaduce účinky mitoxantronu sa zaraďuje hematologická toxicita, najmä neutropénia a leukopénia. Trombocytopenia a anémia sa vyskytuje zriedkavo. Febrilná neutropénia sa vyskytuje u menej ako 10% pacientov. Takpovediac charakteristickou je kardiotoxicita, ktorá sa pri mitoxantróne pozoruje po dosiahnutí celkovej dávky vyššej ako 600 mg na m² (u rizikových pacientov 140 mg na m²). Pred aplikáciou prvého cyklu mitoxantronu sa odporúča echokardiografické vyšetrenie srdca a pred každou aplikáciou elektrokardiografia (EKG).

Pixantrón (firemný názov Pixuvri) je cytotoxický aza-antracén-dión. Aplikuje sa v pomalej intravenózne infúzii pomocou zabudovaného filtra v trvaní najmenej 60 minút po rekonštitúcii s 5 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a po následnom zriedení injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na konečný objem 250 ml. Odporúčaná dávka pixantrónu je 50 mg/m² a podáva sa na 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového cyklu do celkového počtu 6 cyklov. Indikáciou liečby je non-Hodgkinovský lymfóm. Ku kontraindikáciám patria závažná myelosupresia a závažné poškodenie funkcie pečene. Ak sa vyskytne extravazácia, podávanie lieku sa má okamžite zastaviť, kanylu je potrebné prepichnúť a liek sa má znovu začať podávať do inej žily. Nevezikantné vlastnosti pixantrónu minimalizujú riziko lokálnej reakcie po extravazácii. K nežiaducim účinkom patrí kardiotoxicita, hematologická toxicita, hyperurikémia (zvýšené hodnoty kyseliny močovej v plazme) a riziko vzniku sekundárnych malignít (akútna myeloidná leukémia, akútny myelodysplastický syndróm).

1.2.7 Iné protinádorové antibiotiká

Bleomycín (názov lieku Bleonoxane) sa používa v liečbe epidermoidného karcinómu v oblasti hlavy a krku, vonkajších genitálií, krčka maternice, Hodgkinovho lymfómu, Non-Hodgkinových lymfómov, zhubných nádorov z germinatívnych buniek (seminómy a neseminómy) a na intrapleurálnu terapiu malígneho pleurálneho výpotku. Bleomycín sa najčastejšie podáva intravenózne, riedený v 100 ml fyziologického roztoku vo forme krátkej infúzie. K nežiaducim

účinkom patrí zimnica s triaškou po aplikácii (ako premedikácia sa podáva hydrokortizón intravenózne, pri výskyte zimnice s triaškou napriek kortikosteroidu sa dávka hydrokortizónu zvýši), kožná toxicita, alopecia a pľúcna toxicita (intertsiciálna pneumónia, pľúcna fibróza).

Mitomycín C (názov lieku Mutamycin) je produkt mikrobiálnych kultúr *Streptomyces caespitosus*. Patrí medzi antibiotiká s antimikrobiálnou a antineoplastickou aktivitou. Metabolicky sa aktivuje v pečeni. Mechanizmus účinku spočíva v alkylačnej väzbe na adenín a guanín, čím zabraňuje v replikácii DNA. Používa sa intravenózne v liečbe solídnych nádorov (zhubné nádory prsníka, nemalobunkové karcinómy pľúc, nádory pažeráka, žalúdka a pankreasu, kolorektálny karcinóm, zhubný nádor konečníka v kombinácii s ožarovaním, zhubný nádor krčka maternice), ako v terapii chronickej myeloidnej a chronickej lymfatickej leukémie. U pacientov so svalovinu-neinfiltrujúcim urotelovým karcinómom po transuretrálnej resekcii tumoru sa lokálne aplikuje do močového mechúra ako adjuvantná (zaisťovacia) terapia. Medzi nežiaduce účinky systémového podania patrí alopecia, hematologická toxicita (leukopénia, trombocytopenia), hepatotoxicita, poškodenie obličiek (hemolyticko-uremický syndróm), slizničná toxicita (mukozitída), gastrointestinálna toxicita (nauzea, vomitus), pľúcna toxicita (intersticiálna pneumónia) a kardiotoxicita (kardiomyopatia). Mitomycín C patrí k výrazne iritujúcim látkam, ktoré pri paravenóznom úniku môžu spôsobiť nekrózu (odumretie) tkaniva.

1.2.8 Inhibítory mitózy (alkaloidy z rodu Vinca)

Mechanizmus účinku vinka-alkaloidov spočíva v inhibícii tubulínu, čím poškodzujú štruktúru a funkciu mikrotubulov, deliaceho vretienka a spôsobujú inhibíciu mitózy. Do skupiny vinka-alkaloidov patrí vinblastín, vinkristín, vinorelbín a vinflunín.

Vinblastín (názov lieku Velban) sa používa v liečbe lymfómov (Hodgkinova choroba aj non-Hodgkinovské lymfómy), nádorov z germinatívnych buniek a karcinómov močového mechúra. K nežiaducim účinkom patrí alopecia, hematologická (leukopénia) a gastrointestinálna toxicita (stomatitída, nauzea, vomitus, hnačka).

Vinkristín (názov lieku Oncovin) sa používa v liečbe akútnej lymfoblastovej leukémie, Hodgkinovej choroby a non-Hodgkinových lymfómov a sarkómov, najčastejšie ako intravenózne podávaný bolus. Vinkristín sa nemá podávať do žily končatiny so slabým obehom krvi, pretože zvyšuje riziko trombózy (napr. varikozita, flebitída, invazívne neoplazmy). Extravazácia počas

intravenózneho podávania vinkristínium môže spôsobiť závažné podráždenie, žilu treba pred podaním vinkristínu prepláchnuť, aby sa predišlo jej podráždeniu. Všeobecne individuálne dávky nemajú prekročiť 2 mg. K ostatným nežiaducim účinkom patrí alopecia, hyperurikémia, neurotoxicita a paralytický ileus (črevná nepriechodnosť).

Vinorelbín (názov lieku Navelbine) sa používa v liečbe nemalobunkového karcinómu pľúc, pokročilého karcinómu prsníka a kastračne-rezistentného karcinómu prostaty. Podáva sa vo forme infúzie počas 6 - 10 minút po nariadení v 20 - 50 ml 0,9 % (9 mg/ml) roztoku chloridu sodného alebo 5 % roztoku glukózy. Po aplikácii je potrebné žilu prepláchnuť infúziou minimálne 250 ml izotonického roztoku. Vinorelbín sa metabolizuje dominantne v pečeni, pri poškodení funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. K nežiaducim účinkom vinorelbínu patrí alopecia, hematologická (neutropénia, anémia) a gastrointestinálna toxicita (stomatitída, nauzea, vomitus) a neurotoxicita.

Vinflunín (názov lieku Javlor) je polosyntetický vinka-alkaloid tretej generácie, chemicky ide o fluorovaný derivát vinorelbínu. Používa sa v liečbe pokročilých urotelových karcinómoch (renálna panvička, močový mechúr, močovody a močová rúra) po progresii na kombinovaných chemoterapeutických režimoch na báze platinového derivátu. Po nariadení v 250 ml fyziologického roztoku sa aplikuje intravenózne v trojtýždňových intervaloch. K nežiaducim účinkom terapie patrí hematologická (anémia, neutropénia) a gastrointestinálna toxicita (stomatitída, nauzea, zápcha alebo obstipácia), rovnako aj anorexia (nechut' do jedla).

1.2.9 Taxány

Docetaxel (názov lieku Taxotere) a **kabazitaxel** (názov lieku Jevtana) patria medzi taxány, ktorých mechanizmus účinku spočíva v stimulácii polymerizácie tubulínu so vznikom stabilných mikrotubulov a zabránení jeho depolymerizácie spojenej s poklesom voľného tubulínu. Docetaxel poškodzuje mikrotubulárnu sieť potrebnú pre mitotické a medzifázové bunkové funkcie. K najčastejším nežiaducim účinkom docetaxelu patrí neutropénia, ďalej anémia, alopecia a gastrointestinálne ťažkosti v zmysle nauzey, zvracania, stomatitídy a hnačky. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky kabazitaxelu sa zaraďuje neurotoxicita (únava, periférna neuropatia, periférna sensorická neuropatia), gastrointestinálna toxicita (hnačka, nauzea, vomitus), hematória, hematologická toxicita (anémia, neutropénia, trombocytopenia), slabosť, artralgie a pľúcna toxicita (dušnosť, kašeľ).

Paklitaxel (názov lieku Taxol) sa používa v liečbe zhubných nádorov oblasti hlavy a krku, nádorov z germinatívnych buniek, karcinómu prsníka a vaječníkov. Pred samotným podaním paklitaxelu sa vyžaduje premedikácia kortikosteroidmi (dexametazón), antihistaminiká (bisulepín, názov lieku Dithiaden) a antagonisty H₂ receptorov (ranitidín alebo famotidín) pre hypersenzitívne reakcie. Vzhľadom na to, že paklitaxel sa metabolizuje v pečeni, nemal by sa podávať pacientom so závažným poškodením jej funkcie. K nežiaducim účinkom paklitaxelu patrí alopecia, hematologická a neurologická toxicita (periférna neuropatia), gastrointestinálna toxicita (mukozitída, nauzea, vomitus, hnačka), bolesti kĺbov (artralgie) a svalov (myalgie).

Nab-paklitaxel (názov lieku Abraxane) je paklitaxel naviazaný na albumín so schopnosťou dosiahnuť vyššie koncentrácie účinného cytostatika v nádorových bunkách. Používa sa napr. v liečbe karcinómov pankreasu a prsníka. K nežiaducim účinkom patrí alopecia, vysoký krvný tlak (hypertenzia), venózy (žilový) tromboembolizmus (hlboká žilová trombóza a pľúcna embolizácia), opuchy (edémy), dušnosť (dyspnoe), poruchy srdcového rytmu (supraventrikulárna tachykardia), hematologická (neutropénia) a gastrointestinálna toxicita (hnačka alebo zápcha, nauzea, vomitus).

1.2.10 Konjugáty

Spoločným znakom konjugátov je naviazanie cytostatika na nosič, najčastejšie monoklonálnu protilátku. Ide o skupinu liekov, ktorá sa v súčasnosti pomerne rýchlo vyvíja, testuje a uvádza do klinickej praxi, takže v nasledujúcom texte sa venujeme iba niektorým z nich, ktoré už majú viac menej pevné postavenie v liečbe malignít.

Enfortumab vedotin (názov lieku Padcev) predstavuje konjugát monoklonálnej protilátky a cytostatika monometyl auristatín E (MMAE), ktorého mechanizmus účinku spočíva v selektívnej väzbe protilátkovej časti konjugátu na povrch nádorovej bunky exprimujúcej nektín-4 s následnou internalizáciou komplexu do vnútorného prostredia bunky, kde dochádza k uvoľneniu MMAE pôsobením proteolytických enzýmov. MMAE poškodzuje sieť mikrotubulov s následnou inhibíciou bunkového cyklu a apoptózou nádorovej bunky. K nežiaducim účinkom enfortumabu vedotinu patrí neurotoxicita (periférna sensorická neuropatia), hematologická toxicita a gastrointestinálna toxicita.

Trastuzumab emtansín (názov lieku Kadcyla) je monoklonálna protilátka (trastuzumab) cielená proti HER-2 receptorom, na ktorú je viazaný mikrotubulárny inhibítor emtansín. Väzba emtansínu na trastuzumab zaisťuje selektívny účinok cytostatika na nádorové bunky s expresiou HER-2

receptorov, čím sa zvyšuje intracelulárny prienik cytostatika do nádorových buniek. Trastuzumab emtansín sa po naviazaní na HER-2 receptory dostáva dovnútra bunky a následne dochádza k jeho degradácii v lyzozómoch, pri ktorej sa uvoľňujú cytotoxické katabolity obsahujúce emtansín. Trastuzumab emtansín sa používa v liečbe žien s karcinómom prsníka s nadmernou expresiou receptorov HER-2. Liek sa musí rozpustiť, riediť a podávať vo forme intravenózneho infúzie, nikdy nie ako intravenózna alebo bolusová injekcia. Aplikuje sa každé 3 týždne (21-dňový cyklus), úvodná dávka sa podáva vo forme 90-minútovej intravenózneho infúzie, pričom sa odporúča pacientky pozorovať počas aplikácie a minimálne 90 minút po prvej infúzii, či sa u nich nevyskytne horúčka, zimnica alebo iné infúzne reakcie. Ak bola predchádzajúca infúzia dobre tolerovaná, ďalšie dávky trastuzumab emtansínu sa môžu podávať vo forme 30-minútových infúzií. K nežiaducim účinkom patrí hematologická toxicita (neutropénia, trombocytopenia), kardiotoxicita, neurotoxicita (periférna neuropatia) a hepatotoxicita (elevácia transamináz, hyperbilirubinémia).

Trastuzumab deruxtecan (názov lieku Enhertu) je konjugát monoklonálnej protilátky (trastuzumab), ktorá sa špecificky viaže na HER-2 pozitívne nádorové bunky a cytostatika deruxtecan, ktorého mechanizmus účinku spočíva v inhibícii enzýmu topoisoméráza I. Trastuzumab deruxtecan sa aplikuje intravenózne (vnútrožilovo) každé 3 týždne, pričom podanie prvej infúzie má trvať 90 minút a každá následná infúzia môže trvať počas 30 minút. Trastuzumab deruxtecan sa používa v liečbe pokročilého karcinómu prsníka po progresii na trastuzumabe, pertuzumabe a trastuzumab emtansíne. K nežiaducim účinkom patrí pľúcna toxicita (intersticiálna choroba pľúc s príznakmi/znakmi ako kašeľ a dýchavičnosť), ďalej stomatitída, hematologická toxicita (neutropénia) a kardiotoxicita (poškodenie funkcie ľavej srdcovej komory).

1.2.11 Epotilóny

Ixabepilon (názov lieku Ixempra) je syntetický pripravený derivát epotilonu B, ktorý podobne ako taxány stabilizuje mikrotubuly a blokuje ich depolymerizáciu, čím inhibuje bunkové delenie. Liek je registrovaný v USA pre liečbu karcinómu prsníka. Podáva sa intravenózne v trojhodinovej infúzii, v rámci premedikácie sa aplikuje kortikosteroid a H₂ antagonista. K najčastejším nežiaducim účinkom patrí neurotoxicita (senzorická neuropatia, neuropatická bolesť), hematologická toxicita (neutropénia a trombocytopenia), únava a bolesti svalov.

Eribulín (názov lieku Halaven) je syntetický analóg halichondrínu B, prírodného produktu izolovaného z morskej huby *Halichondria okadai*, ktorého mechanizmus účinku spočíva v inhibícii

dynamiky mikrotubulov. Používa sa na liečbu pokročilej rakoviny prsníka a liposarkóme po progresii na minimálne jednej inej terapii. Eribulín sa aplikuje intravenózne počas 2 - 5 minút po zriedení v 100 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), nemá sa riediť v 5% infúznom roztoku glukózy. V prípade extravazácie má byť liečba symptomatická. K nežiaducim účinkom patrí alopecia, hematologická a gastrointestinálna toxicita (nauzea, vomitus, hnačka alebo obštipácia), periférna neuropatia, bolesti kĺbov a svalov, porucha ionogramu (hypokaliémia, hypomagneziémia, hypofosfatémia) a hypoglykémia.

Estramustín (názov lieku Estracyt) je protinádorový liek s dvojakým mechanizmom účinku. Estrón a estradiol - produkty metabolizmu materskej látky majú antigonadotropný účinok, ktorý vedie k zníženiu hladiny testosterónu. Súčasne je estramustín, ktorý vzniká defosforyláciou materskej látky ďalej metabolizovaný na estromustín, pričom oba tieto metabolity majú na nádorové bunky antimitotický efekt. Tieto účinky sú závislé na inhibícii tvorby a rozpade mikrotubulov. Estramustín sa používa v liečbe pokročilého kastročne-rezistentného karcinómu prostaty. Podáva sa perorálne vo forme kapsúl, ktoré sa majú užívať najmenej hodinu pred jedlom alebo dve hodiny po jedle. Pritom je potrebné sa vyhnúť súčasnému podávaniu mlieka, mliečnych výrobkov alebo látok obsahujúcich vápnik, horčík, či hliník (napr. antacidá). K nežiaducim účinkom estramustínu patrí impotencia, gynekomastia, gastrointestinálna toxicita (nauzea, vomitus), žilový tromboembolizmus (hlboká žilová trombóza a pľúcna embolizácia), edémy (opuchy) a kardiotoxicita (ischemická choroba srdca, srdcové zlyhávanie).

1.2.12 Inhibítory DNA topoizomeráz

Enzým topoizomeráza I sa viaže na jeden reťazec špirály DNA, ktorí sa následne rozpojí a prerušený reťazec sa následne spojí. Enzým topoizomeráza II sa viaže na oba reťazce DNA, čo vedie k ich prerušeniu. Pri blokovaní (inhibícia) funkcie DNA topoizomeráz nedochádza k spojeniu rozštiepených reťazcov, vznikajú zlomy DNA, čo v konečnom dôsledku vedie k zániku bunky (apoptóza).

K inhibítorom topoizomeráz I patrí irinotekan (názov lieku Campto), ktorý sa požíva napríklad v liečbe gastrointestinálnych zhubných nádorov (hrubé črevo, konečník, pankreas, žalúdok). K nežiaducim účinkom irinotekanu patria najmä hnačka a hematologická toxicita. Základom podpornej terapie hnačky je hydratácia pacienta a perorálne podávanie loperamidu. Vzhľadom na to, že irinotekan inhibuje enzým acetyl-cholín-esterázu, k nežiaducim účinkom patrí tzv.

cholinergný syndróm prejavujúci sa včasnou hnačkou, slzením, nadmernou tvorbou slín a miózou (zúženie zreníc). Liečba cholinergného syndrómu spočíva s podkožnej aplikácii atropínu.

Pegylovaný lipozomálny irinotekan (názov lieku Onivyde) bol vyvinutý s cieľom maximalizovať prienik cytostatika do nádorových tkanív a minimalizovať jeho toxicitu. Používa sa v liečbe metastatického adenokarcinómu pankreasu v kombinácii s 5-fluóruracilom u pacientov po progresii na gemcitabíne. Pred intravenóznou aplikáciou sa odporúča premedikácia kortikoidmi (dexametazón alebo iný kortikosteroid v ekvivalentnej dávke) spolu s antiemetikom (lieky proti zvracaniu) najmenej 30 minút pred infúziou s cytostatikom. Koncentrát sa pred podaním musí zriediť 5% injekčným roztokom glukózy alebo injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) a podáva sa ako jednorazová intravenózna infúzia po dobu 90 minút. Odporúčaný režim dávok je 70 mg/m^2 , následne sa podá leukovorín a potom 5-fluoruracil v dvojtyždňovom cykle. Pegylovaný lipozomálny irinotekan je kontraindikovaný pri hyperbilirubinémii a zvýšení pečňových enzýmov (transamináz) na viac ako 2,5-násobok hornej hranice normálnych hodnôt, ak sú prítomné metastázy v pečeni. Závažné poškodenie funkcie obličiek (klírens kreatinín $< 30 \text{ ml/min.}$) je rovnako kontraindikáciou aplikácie pegylovaného lipozomálneho irinotekanu.

K inhibítorom topoizomeráz II patrí *etopozid* (názov lieku Vepeside). Etopozid je derivát alkaloidu (podofylotoxínu) himalájskej rastliny *Podophyllum peltatum*, ktorý inhibuje enzým topoizomeráza II, čím spôsobuje rozštiepenie dvojitého a jednoduchého reťazca DNA s následnou apoptózou. K nežiaducim účinkom etopozidu patrí myelosupresia, gastrointestinálne potiaže (nauzea a vomitus), alopecia a hypersenzitivita (infúzne reakcie, anafylaxia niekedy spojená s hypotenziou). Etopozid je spravidla spolu s platinovým derivátom indikovaný ako prvá línia terapie primárneho malobunkového karcinómu a pri neuroendokrínnej diferenciácii adenokarcinómu prostaty.

1.3 Hodnotenie efektu terapie

V onkológii používame na monitorovanie efektu (účinnosti) systémovej terapie najčastejšie tri nasledujúce spôsoby:

1. **Klinický stav pacienta.** V prípade klinickej ťažkosti pacienta pred začatím terapie (napr. dušnosť spôsobená metastatickým postihnutím pľúc), ktorá počas cytostatickej liečby ustupuje, je znakom jej účinnosti. V prípade, že dôjde k zhoršeniu symptómov (subjektívnych príznakov) a/alebo znakov nádorovej choroby, ošetrujúci lekár (klinický

onkológ) pristupuje k ďalším spôsobom potvrdenia fungovania (alebo nefungovania) systémovej liečby, ktoré sú uvedené v nasledujúcom texte.

2. Pri niektorých zhubných nádoroch používame ako pomerne citlivý ukazovateľ efektivity terapie **onkomarkery**, vyšetrované v plazme periférnej krvi. Ako príklad môžeme uviesť muža s karcinómom prostaty so zvýšenými hodnotami PSA (prostata-špecifický antigén) v plazme. V prípade, že je takýto pacient liečený napr. docetaxelom a hodnoty PSA sa znižujú (hovoríme o PSA odpovedi) alebo zostávajú rovnaké (tzv. PSA stabilizácia) a pacient sa subjektívne cíti lepšie (napr. zmiernila sa bolesť kostí pri ich metastatickom postihnutí), pokračujeme v terapii ďalej. Ak sa však hodnoty PSA dynamicky zvyšujú, efektivitu liečby spravidla verifikujeme zobrazovacím vyšetrením (napr. pomocou CT - počítačová tomografia).
3. Vo väčšine prípadov predstavujú **zobrazovacie vyšetrenia** (napr. spomínané CT vyšetrenie) najpresnejší spôsob posudzovania efektivity systémovej terapie. Zobrazovacie vyšetrenie je vhodné zrealizovať pred začatím liečbu a následne (rovnakú modalitu) po určitom čase terapie (najčastejšie po 3 mesiacoch). Používajú sa pritom takzvané RECIST kritériá, podľa ktorých rozlišujeme:
 - a) **Progresiu ochorenia (PRO)**, ktorá je definovaná ako minimálne 20% nárast súčtu najdlhších priemerov alebo objavenie sa najmenej jednej novej lézie (primárny tumor, metastáza) na zobrazovacom vyšetrení v porovnaní so vstupným meraním.
 - b) **Parciálnu (čiastočnú) remisiu (PR)** ochorenia definovanú ako minimálne 30% pokles súčtu najdlhších priemerov v porovnaní so vstupným meraním.
 - c) **Kompletnú (úplnú) remisiu (KR)** ochorenia, pri ktorej na zobrazovacom vyšetrení vymizli úplne všetky cieľové lézie (primárny tumor, metastázy).
 - d) **Stabilizáciu ochorenia (SD)** pri nenaplnení podmienok pre kompletnú remisiu alebo parciálnu remisiu, pričom nesmie ísť o progresiu ochorenia.

2 Enfortumab vedotín v liečbe pacientov s pokročilým urotelovým karcinómom

Enfortumab vedotín predstavuje konjugát monoklonálnej protilátky cielenej proti nektínu 4 a cytostatika monometyl auristatín E (MMAE). Mechanizmus účinku konjugátu spočíva v selektívnej väzbe protilátkovej časti na povrch nádorovej bunky exprimujúcej nektín-4 s následnou internalizáciou komplexu do vnútorného prostredia, kde dochádza k uvoľneniu MMAE pôsobením proteolytických enzýmov. MMAE poškodzuje sieť mikrotubulov s následnou inhibíciou bunkového cyklu a apoptózou nádorovej bunky (1).

Nektíny sú transmembránové proteíny podobné imunoglobulínom, ktoré sa nachádzajú v adhézných spojeniach, pričom ich úlohou je sprostredkovať na Ca^{2+} nezávislú adhéziu buniek prostredníctvom homofilných a heterofilných transinterakcií. Nektín 4 je exprimovaný predovšetkým na nádorových bunkách urotelových karcinómov, karcinómoch prsníka, pľúc a pankreasu (2).

Väzba nektínu 4 na nektín 1 zohráva dôležitú úlohu pri raste, proliferácii a migrácii buniek. Nadmerná expresia nektínu-4 je spojená s progresiou nádorového ochorenia a celkovo zlou prognózou. Nektín 4 je zapojený do fosfoinozítid-3-kináza (PI3K)/proteín-kináza B (AKT) signálnej dráhy, pričom koreluje s expresiou vaskulárneho endotelového rastového faktora (3).

Súčasná liečba so silným inhibítorom CYP3A4 zvyšuje expozíciu voľného MMAE spojenú s nárastom frekvencie alebo závažnosti toxicity enfortumab vedotínu. V populácii pacientov s miernym poškodením pečenejších funkcií, tzn. s hodnotami bilirubínu do 1,5-násobku hornej hranice normy a hodnotami aspartát-amino-transferázy (AST) < horná hranica normy alebo bilirubínu \leq horná hranica normy a AST > horná hranica normy bol v porovnaní s pacientmi s normálnymi pečenejšími funkciami zaznamenaný 48% vzostup AUC nekonjugovaného MMAE. Vplyv stredného alebo závažného poškodenia pečene (AST alebo ALT > 2,5-násobok hornej hranice normy alebo celkovým bilirubínom > 1,5-násobok hornej hranice normy) alebo transplantovanej pečene na farmakokinetiku nekonjugovaného MMAE známy nie je (4).

Pri dávke enfortumabu vedotínu 1,25 mg/kg telesnej hmotnosti nebol pozorovaný signifikantný rozdiel v expozícii (AUC) MMAE u pacientov s miernym, stredným alebo závažným poškodením obličkových funkcií. Vplyv konečného štádia ochorenia obličiek s alebo bez dialýzy na farmakokinetiku nekonjugovaného MMAE známy nie je (4).

2.1 Predliečení pacienti

Súčasným štandardom liečby pacientov s pokročilým urotelovým karcinómom je kombinovaná chemoterapia na báze platinového derivátu (cisplatina alebo karboplatina u cisplatina *unfit* chorých) a gemcitabínu (5). Pacienti, ktorí na tejto liečbe neprogredujú, tzn. chemoterapiou dosiahli objektívnu odpoveď alebo aspoň stabilizáciu ochorenia sú bez ohľadu na PD-L1 expresiu na nádorových bunkách kandidáti na udržiavaciu imunoterapiu avelumabom (6). V prípade priamej progresie na chemoterapii je v súčasnosti odporúčaná imunoterapia (inhibítory kontrolných bodov), pričom najsilnejšie odporúčanie v tejto indikácii (bez ohľadu na PD-L1 expresiu) má pembrolizumab. Po progresii na imunoterapii bola donedávna jedinou alternatívou cytostatická liečba (vinflunín, docetaxel alebo paklitaxel), čo sa však zmenilo po publikovaní výsledkov štúdie fázy 2 EV201 (7) s enfortumab vedotínom. Aktuálne odporúčania Európskej spoločnosti pre klinickú onkológiu (ESMO) uvádzajú enfortumab vedotín ako treťo-líniový štandardný terapeutický postup (8) aj napriek tomu, že konjugát zatiaľ v uvedenej indikácii nie je schválený Európskou liekovou agentúrou (EMA). Príslušná farmaceutická spoločnosť podala žiadosť o registráciu 26. marca 2021 (9). V nasledujúcom texte zhrnieme výsledky jednotlivých štúdií s enfortumab vedotínom v liečbe pacientov s inoperabilným urotelovým karcinómom.

Do štúdie EV101 fázy 1 (10) zaradovali pacientov so solídnyimi nádormi, ktorých bunky exprimovali nektín 4 vrátane metastatických urotelových karcinómov po progresii na jednej alebo viacerých líniiach chemoterapie alebo tých, ktorí neboli vhodní na liečbu cisplatinou. Spočiatku bola v protokole obsiahnutá požiadavka na imunohistochemicky dokázanú expresiu nektínu 4 nádorovými bunkami vo vzorke získanej biopsiou, avšak táto požiadavka bola prijatím dodatku k protokolu vynechaná, keďže drvivá väčšina vzoriek bola vysoko pozitívna na prítomnosť nektínu 4.

V prvej časti boli do štúdie zaradovaní pacienti s histologicky potvrdenými solídnyimi tumormi, ktorých bunky na povrchu exprimovali nektín 4, a ktorí boli rezistentní alebo refraktérni na štandardnú liečbu. Dávku enfortumabu vedotínu eskalovali z 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti na 0,75 mg/kg, 1,0 mg/kg a 1,25 mg/kg, pričom konjugát podávali v 30 minútovej infúzii deň 1, deň 8 a deň 15 28-dňového cyklu terapie. Cieľom boli bezpečnosť a tolerancia liečby. V druhej časti štúdie sa testovali odlišné dávky enfortumabu vedotínu v troch kohortách pacientov s metastatickým urotelovým karcinómom a súčasnou závažnou renálnou insuficienciou, chorých s nemalobunkovým karcinómom pľúc a žien s ovariálnym karcinómom. V tretej časti štúdie boli skúšané rovnaké dávky

enfortumabu vedotínu ako v prvej časti štúdie u pacientov s pokročilým urotelovým karcinómom po progresii na inhibítoroch kontrolných bodov.

Celkovo do štúdie zaradili 201 jedincov s nektín-4 pozitívnymi tumormi, z toho v rámci prvej časti 25 pacientov (21 s urotelovým karcinómom a po jednom s karcinómom pľúc, ovárií, hrubého čreva a apendixu). V prvej časti identifikovali, a následne pre ďalšie klinické skúšanie odporučili dávku enfortumabu vedotínu 1,25 mg/kg telesnej hmotnosti.

Z celkového počtu chorých v štúdiu malo 155 metastatický urotelový karcinóm, všetci boli ťažko predliečení (96% chemoterapiou na báze platinového derivátu a 29% tromi a viacerými líniami systémovej liečby). Medzi najčastejšie nežiaduce účinky enfortumabu vedotínu patrili periférna neuropatia, únava, alopecia a nauzea. Objektívna odpoveď bola u pacientov s metastatickým urotelovým karcinómom pri dávke enfortumabu vedotínu 1,25 mg/kg 43%, medián trvania odpovede 7,4 mesiacov. Medián celkového prežívania bol 12,3 mesiacov a rok od začatia terapia žilo 51,8% chorých. Objektívne odpovede a odhadovaný medián OS boli konzistentné naprieč podskupinami (vek \geq 75 rokov, predliečenie/nepredliečenie inhibítormi kontrolných bodov, prítomné/nepřítomné pečeňové metastázy a lokalizácia primárneho tumoru v močovom mechúri a močovej rúre, resp. renálnej panvičke alebo ureteroch).

Do pilotnej jedno-ramenovej štúdie fázy 2 EV-201 (7) zaradili 125 pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým urotelovým karcinómom, predliečených chemoterapiou na báze platinového derivátu a inhibítormi proteínu programovanej bunkovej smrti 1 (PD-1) alebo jeho ligandu (PD-L1). Títo jedinci dostávali enfortumab vedotín v dávke 1,25 mg/kg telesnej hmotnosti v schéme deň 1, 8, 15, nový cyklus deň 28. Experimentálny liek bol aplikovaný v 30 minútovej infúzii bez premedikácie. Ku kľúčovým exklúznym kritériám patrili aj dekompenzovaný diabetes mellitus a hodnoty glykovaného hemoglobínu vyššie ako 8%. Pri mediáne sledovania 10,2 mesiacov zaznamenali objektívne odpovede u 44% liečených pacientov, a to vrátane 12% kompletných remisí. Medián trvania odpovede bol 7,6 mesiacov. Objektívne odpovede boli zaznamenané bez ohľadu na, či pacienti odpovedali (56%) alebo neodpovedali (41%) na predchádzajúcu imunoterapiu, mali pečeňové metastázy (38%) alebo boli predliečení 3 a viacerými líniami systémovej liečby. Odhadovaný medián prežívania bez progresie bol 5,8 mesiacov, medián celkového prežívania 11,7 mesiacov. K najčastejším nežiaducim účinkom experimentálnej liečby patrili únava (50%), senzorická alebo motorická periférna neuropatia (50%), alopecia (49%), kožná vyrážka (48%), znížená chuť do jedla (44%) a porucha chuti (40%).

Do štúdie fázy 3 (11) zaradili 608 pacientov v dobrom výkonnostnom stave, tzn. 0 alebo 1 podľa *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) s lokálne-pokročilým alebo metastatickým urotelovým karcinómom, predliečených kombinovanou chemoterapiou na báze platinového derivátu a inhibítorom PD-1 alebo PD-L1, a to v pomere 1:1 buď do experimentálneho ramena, v ktorom dostávali enfortumab vedotín v dávke 1,25 mg na kg telesnej hmotnosti intravenózne do maximálnej celkovej dávky 125 mg 1. deň, 8. deň a 15. deň 28-dňového cyklu alebo do kontrolnej skupiny, v ktorej dostávali cytostatickú liečbu podľa výberu investigátora, tzn. docetaxel v dávke 70 mg/m² intravenózne každé 3 týždne, paklitaxel 175 mg/m² intravenózne každé 3 týždne alebo vinflunín 320 mg/m² intravenózne každé 3 týždne. Pred aplikáciou enfortumabu vedotínu a vinflunínu sa nepodávala žiadna premedikácia.

K inklúznym kritériám patrili vek 18 rokov a viac, histologicky alebo cytologicky potvrdený urotelový karcinóm vrátane zmiešaných typov (približne 15% v oboch ramenách); 1 z 10 chorých mal iný typ zhubného nádoru, tzn. adenokarcinóm, epidermoidný karcinóm alebo pseudosarkomatoidnú diferenciáciu. Močový mechúr alebo uretra boli primárnym miestom nádorového ochorenia u približne 65% v oboch ramenách, zvyšok predstavovali nádory horného urinárneho traktu (renálna panvička alebo ureter). Väčšinu štúdiovej populácie tvorili muži (približne 80%), 2/3 fajčiari (súčasní alebo minulí), väčšina (60%) mala výkonnostný stav ECOG 1.

Všetci pacienti zaradení do skúšania museli mať dokázanú rádiologickú progresiu alebo recidívu počas alebo po liečbe PD-1 alebo PD-L1 inhibítorom a byť predliečení chemoterapiou na báze platinového derivátu. V prípade, že chemoterapiu dostávali v neoadjuvantnej alebo adjuvantnej intencii, k progresii muselo dôjsť počas 12 mesiacov od jej ukončenia. Do štúdie neboli zaradovaní jedinci s preexistujúcou motorickou alebo senzorickou neuropatiou stupňa 2 alebo viac, s klinicky významnými nežiaducimi účinkami predchádzajúcej systémovej liečby, aktívnymi metastázami v centrálnom nervovom systéme, aktívnou keratitídou, ulceráciou rohovky a predliečení viac ako jednou líniou chemoterapie vrátane neoadjuvantnej alebo adjuvantnej liečby.

Primárnym cieľom štúdie bolo celkové prežívanie, k sekundárnym cieľom patrili investigátorom hodnotené prežívanie bez progresie, nežiaduce účinky a kvalita života pacienta. Zobrazovacie vyšetrenie sa s cieľom posúdiť rozsah ochorenia zrealizovalo pre začatím liečby a potom každých 8 týždňov. Súčasťou skríningu bola aj scintigrafia skeletu, ktorá sa v prípade pozitívneho nálezu opakovala každých 8 týždňov. Zobrazovacie vyšetrenie cielené na oblasť CNS bolo realizované výlučne v klinicky indikovaných prípadoch (neurologická symptomatológia).

Výsledky štúdie boli časopisecky publikované pri mediáne sledovania 11,1 mesiacov. Pri liečbe enfortumabom vedotínom bolo riziko úmrtia nižšie o 30% v porovnaní s chemoterapiou, medián OS bol signifikantne dlhší v prospech experimentálnej terapie (12,88 mesiacov oproti 8,97 mesiacom). V čase 12 mesiacov od začatia liečby enfortumab vedotínom preživalo 51,5% chorých, kým chemoterapiou liečených iba 39,2%. Benefit v mediáne OS bol pozorovaný vo všetkých podskupinách s výnimkou populácie žien, čo bolo pravdepodobne zapríčinené nízkym počtom zaradených pacientov.

V experimentálnom ramene bol signifikantne dlhší medián PFS (5,55 mesiacov) oproti kontrolnému ramenu (3,71 mesiacov), pričom terapia enfortumab vedotínom znížila riziko progresie alebo úmrtia o 38 % (HR 0,62). Objektívne odpovede zaznamenali pri liečbe enfortumab vedotínom signifikantne častejšie (40,6% prípadov) ako pri chemoterapii (17,9%), rovnako sa v experimentálnom ramene zaznamenalo viac kompletných remisií (4,9% oproti 2,7%). Medián trvania odpovede bol v experimentálnom ramene 7,39 mesiacov, v kontrolnej skupine 8,11 mesiacov. Kontrolu ochorenia dokumentovali signifikantne častejšie v experimentálnom ramene (71,9%) v porovnaní s cytostatickou liečbou (53,4%).

Výskyt nežiaducich účinkov systémovej liečby bol v oboch ramenách porovnateľný (93,9% pri liečbe enfortumab vedotínom a 91,8% pri chemoterapii) vrátane závažnej toxicity, tzn. toxicite stupňa 3 a viac (54,0% v porovnaní s 49,8%). K najčastejším závažným nežiaducim účinkom chemoterapie patrili znížený počet neutrofilov (13,4%), anémia (7,6%), leukopénia (6,9%) a febrilná neutropénia (5,5%). V kontrolnom ramene bola toxicita dôvodom zníženia dávky v 27,5% prípadov, prerušenia terapie 18,9% a ukončenia liečby v 11,3%. V experimentálnom ramene bola toxicita dôvodom zníženia dávky v 32,4% prípadov, prerušenia terapie 51,0% a ukončenia liečby v 13,5%. Pri chemoterapii sa zaznamenali 3 úmrtia, ktoré boli podľa investigátorov v príčinnej súvislosti s toxicitou (v jednom prípade neutropenická sepsa, v druhom sepsa a v poslednom pancytopenia). Nežiaduce účinky enfortumab vedotínu boli v príčinnej súvislosti s úmrtím 7 chorých (dva prípady multiorgánovej dysfunkcie, po jednom prípade pečenevé zlyhanie, hyperglykémia, absces panvy, pneumónia a septický šok).

2.2 Nepredliečení pacienti

Súčasným štandardom terapie nepredliečených pacientov s inoperabilným urotelovým karcinómom je dvojkombinácia platinového derivátu s gemcitabínom. Preferenčne sa používa cisplatina, u cisplatina *unfit* jedincov (renálna insuficiencia, výkonnostný stav ECOG 2) karboplatina s horšími výsledkami v zmysle prežívania a percenta dosiahnutých objektívnych odpovedí. Alternatívou karboplatiny s gemcitabínom je imunoterapia (atezolizumab, pembrolizumab) pri PD-L1 pozitívnych nádoroch (5). S ohľadom na neuspokojivé výsledky v populácii cisplatina *unfit* jedincov je prirodzenou snaha hľadať lepšie terapeutické alternatívy.

Na výročnom kongrese Americkej spoločnosti pre klinickú onkológiu (ASCO) 2021 boli prezentované aktualizované výsledky jednej kohorty štúdie EV-103, v ktorej dostávali nepredliečení cisplatina *unfit* pacienti s urotelovým karcinómom enfortumab vedotín intravenózne v dávke 1,25 mg/kg deň 1 a deň 8 spolu s pembrolizumabom každé 3 týždne. Výsledky boli zverejnené pri mediáne sledovania 24,9 mesiacov. Medián počtu cyklov podanej liečby bol 9 (1-34), percento potvrdených dosiahnutých objektívnych odpovedí 73,3 vrátane 17,8% kompletných remisií, pričom u jedincov s pečňovými metastázami zaznamenali 57,1% objektívnych odpovedí. Zmenšenie nádoru bolo zaznamenané celkovo u 93% liečených pacientov. Medián trvania odpovede bol 25,6 mesiacov, 53% responderov malo trvanie odpovede 24 mesiacov. Medián prežívania bez progresie bol 12,3 mesiacov, medián celkového prežívania 26,1 mesiacov, 24 mesiacov od začatia liečby pritom prežívalo 56,3% chorých. K najčastejším nežiaducim účinkom terapie patrila periférna sensorická neuropatia (56%, 4% \geq stupeň 3), únava (51%, 11% \geq stupeň 3) a alopecia (49%). V štúdií zaznamenali jedno úmrtie v súvislosti s terapiou následkom multiorgánového zlyhania (12).

Dr. Friedlander z Kalifornskej univerzity v San Franciscu, ktorý prezentoval aktualizované výsledky štúdie na kongrese ASCO 2021 uviedol nasledujúce závery (13):

1. Enfortumab vedotín + pembrolizumab preukazuje naďalej sľubnú aktivitu s dlho-trvajúcimi odpoveďami u cisplatina *unfit* pacientov s inoperabilným pokročilým urotelovým karcinómom.
2. Nežiaduce účinky liečby sú zvládnuteľné, pri dlhšom sledovaní neboli pritom zaznamenané žiadne nové bezpečnostné signály.
3. Naďalej prebieha nábor pacientov do ramena monoterapia enforzumab vedotínom, ako aj ramena s kombinovanou liečbou enfortumab vedotínom a pembrolizumabom.

4. V súčasnosti prebieha nábor pacientov aj do štúdie EV-302 fázy 3 (14) porovnávajúcej kombináciu enforzumab vedotínu s pembrolizumabom oproti chemoterapii v prvej línii u pacientov s inoperabilným lokálne-pokročilým alebo metastatickým urotelovým karcinómom.

2.3 Najčastejšie nežiaduce účinky a ich manažment

A. Extravazácia. Po aplikácii enfortumab vedotínu bolo u 1,3% z 310 pacientov pozorované poškodenie kože a mäkkých tkanív v zmysle erytému, opuchu, zvýšenej telesnej teploty a bolesti v čase 2-7 dní po extravazácii. Ťažkosti pritom ustúpili do 1-4 týždňov. U 1% pacientov sa vyvinuli extravazačné reakcie so sekundárnou celulitídou, bulami alebo exfoliáciou (10). V prípade extravazácie je potrebné zastaviť infúziu a monitorovať nežiaduce účinky (4).

B. Kožné reakcie sa vyskytli u 54% z 310 pacientov liečených enfortumab vedotínom, pričom 26% z nich malo makulopapulárnu vyrážku a 30% pruritus. Závažná kožná toxicita bola zaznamenaná u 10% chorých a zahŕňala symetrický exantém v intertriginózných oblastiach a v miestach ohybov, bulóznou dermatitídou, exfoliatívnu dermatitídu a palmárno-plantárnu erytrodyzestéziu (10). V štúdií EV 201 bol medián výskytu závažných kožných reakcií 0,8 mesiaca. U 65% pacientov kožná vyrážka následne celkom vymizla a u 22% bolo zaznamenané čiastočné zlepšenie (7). Liekom voľby sú antihistaminiká a topické kortikosteroidy. Závažná kožná toxicita vrátane fatálnych prípadov Steven-Johnsonového syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy sa vyskytovali najčastejšie počas prvého cyklu liečby. U pacientov s potvrdeným Steven-Johnsonovým syndrómom, toxicou epidermálnou nekrolýzou a inou kožnou toxicitou stupňa 4 alebo opakujúcou sa toxicitou stupňa 3 je indikované prerušenie liečby enfortumab vedotínom (4).

C. Periférna neuropatia (predovšetkým senzorická) sa vyskytla u 49% z 310 pacientov liečených enfortumab vedotínom v rámci klinického skúšania, z toho v 2% išlo o toxicitu stupňa 4. Medián vzniku neuropatie stupňa 2 a viac bol 3,8 mesiacov, pričom sa vyskytovala u chorých s preexistujúcou neuropatiou ako aj bez nej. Neuropatia bola dôvodom prerušenia liečby u 6% chorých, u 19% pritom ťažkosti vymizli celkom a u 26% bolo zaznamenané parciálne zlepšenie (10). Pri objavení sa symptómov periférnej neuropatie je indikované prerušenie terapie alebo zníženie dávky lieku, pri toxicite stupňa 3 a viac by liečba mala byť ukončená (4).

D. Hyperglykémia vrátane úmrtia a diabetickej ketoacidózy sa môže vyskytnúť u pacientov s preexistujúcim diabetom, ako u chorých bez anamnestického údaju diabetes mellitus. Prediktormi

závažnej hyperglykémie sú vyšší body mass index a hodnoty glykovaného hemoglobínu. Výskyt závažnej hyperglykémie bol v štúdiu (10) 8%, pričom pacienti s hodnotami glykovaného hemoglobínu $\geq 8\%$ neboli do štúdie vôbec zaradovaní. Pri liečbe enfortumab vedotínom sa odporúča monitorovanie glykémie. V prípade, že glykémia je vyššia ako 13,9 mmol/l, konjugát sa odporúča nepodať (4).

E. Poruchy zraku sa zaznamenali u 46% z 310 pacientov liečených enfortumab vedotínom, pričom najčastejšie išlo o keratitídu, rozmazané videnie (14%), deficienciu limbálnych kmeňových buniek a syndróm suchého oka (36%) s mediánom vzniku 1,9 mesiaca (10). Pri liečbe enfortumab vedotínom sa odporúča profylaktické používanie umelých slz a vyšetrenie oftalmológom v prípade zistenia poruchy zraku alebo jej pretrvávaní. Liekom voľby sú topické steroidy, pri pretrvávaní toxicity zníženie dávky konjugátu alebo prerušenie terapie (4).

G. Laboratórne abnormality. V štúdiu (10) boli laboratórne abnormality stupňa 3 a viac zaznamenané u $\geq 5\%$ liečených pacientov. K laboratórnym abnormalitám patrili: lymfopénia (10%), anémia (10%), hypofosfatémia (10%), vzostup lipázy (9%), hyponatriémia (8%), hyperglykémia (8%), hyperurikémia (7%) a neutropénia (5%).

Záverom, monoterapia konjugátom monoklonálnej protilátky proti nektínu 4 a cytostatika monometyl auristatín E predstavuje podľa aktuálnych ESMO odporúčaní štandardnú liečbu pacientov s inoperabilným pokročilým urotelovým karcinómom po zlyhaní kombinovanej terapie na báze platínového derivátu a imunoterapie založenej na inhibícii kontrolných bodov imunitného systému a to aj napriek tomu, že tento liek ešte v súčasnosti nie je registrovaný Európskou liekovou agentúrou. K takpovediac typickým nežiaducim účinkom enfortumab vedotínu patrí periférna neuropatia, kožná a hematologická toxicita. Predbežné dáta zo štúdie s enfortumab vedotínom v kombinácii s pembrolizumabom u nepredliečených cisplatin *unfit* pacientov s pokročilým urotelovým karcinómom dokazujú veľmi dobré terapeutické výsledky, ktoré však musia byť potvrdené v štúdiu fázy 3 s aktívnym komparátorom, teda v súčasnosti štandardnou chemoterapiou.

Literatúra

1. CHALLITA-EID, P.M., SATPAYEV, D., YANG, P. et al. Enfortumab vedotin antibody-drug conjugate targeting nectin-4 is a highly potent therapeutic agent in multiple preclinical cancer models. *Cancer Res.* 2016, 76(10), 3003-3013. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1313
2. ZHANG, Y., ZHANG, J., SHEN, Q. et al. High expression of nectin-4 is associated with unfavorable prognosis in gastric cancer. *Oncol Lett.* 2018,15(6), 8789-8795. DOI: 10.3892/ol.2018.8365
3. NISHIWADA, S., SHO, M., YASUDA, S. et al. Nectin-4 expression contributes to tumor proliferation, angiogenesis and patient prognosis in human pancreatic cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2015, vol. 34, art. no. 30. DOI: 10.1186/s13046-015-0144-7
4. *Highlights of Prescribing Information: PADCEV® (enfortumab vedotin) for injection, for intravenous use* [online]. Initial U.S. Approval: 2019. Revised: 11/2021. [cit. 2022-03-28]. Dostupné na: https://astellas.us/docs/PADCEV_label.pdf
5. BELLMUNT, J., ORSOLA, A., LEOW, J.J. et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014, 25(Suppl. 3), iii40-iii48. DOI:10.1093/annonc/mdu223
6. BELLMUNT, J., ORSOLA, A., LEOW, J.J. et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. eUpdate – Bladder cancer treatment recommendations. *Ann Oncol* [online]. 2020. [2022-03-28]. Dostupné na: <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/bladder-cancer/eupdate-bladder-cancer-treatment-recommendations4>
7. ROSENBERG, J.E., O'DONNELL, P.H. a BALAR, A.V. Pivotal trial of enfortumab vedotin in urothelial carcinoma after platinum and anti-programmed death 1 / programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol.* 2019, 37(29), 2592-2600. DOI: 10.1200/JCO.19.01140
8. BELLMUNT, J., ORSOLA, A., LEOW, J.J. et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. eUpdate – Bladder cancer treatment recommendations. *Ann Oncol.* 2019. [2022-03-28]. Dostupné na: <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/bladder-cancer/eupdate-bladder-cancer-treatment-recommendations3>
9. European Medicines Agency accepts marketing authorization application for enfortumab vedotin [online]. Astellas, Mar 26, 2021 [cit. 2022-03-28]. Dostupné na: <https://www.astellas.com/en/news/16771>
10. ROSENBERG, J., SRIDHAR, S.S., ZHANG, J. et al. EV-101: A phase I study of single-agent enfortumab vedotin in patients with nectin-4-positive solid tumors, including metastatic urothelial carcinoma. *J Clin Oncol.* 2020, 38(10), 1041-1049. DOI: 10.1200/JCO.19.02044
11. POWLES, T., ROSENBERG, J.E., SONPAVDE, G.P. et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2021, 384(12), 1125-1135. DOI: 10.1056/NEJMoa2035807
12. FRIEDLANDER, T.W., MILOWSKY, M., BILEN, M.A. et al. Study EV-103: Update on durability results and long-term outcome of enfortumab vedotin + pembrolizumab in first line locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (1a/mUC). *J Clin Oncol.* 2021, vol. 39, no. 15, Suppl., 4528-4528. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4528

13. KLAASSEN, Z. *ASCO 2021: Study EV-103: Update on durability results and long-term outcome of enfortumab vedotin + pembrolizumab in first line locally advanced or metastatic urothelial carcinoma* [online]. UtoToday.com, 2021. [cit. 2022-03-29]. Dostupné na: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-2021/asco-2021-bladder-cancer/129947-asco-2021-study-ev-103-update-on-durability-results-and-long-term-outcome-of-enfortumab-vedotin-pembrolizumab-in-first-line-locally-advanced-or-metastatic-urothelial-carcinoma.html>

14. Study EV-103: New cohorts testing enfortumab vedotin alone or in combination with pembrolizumab in muscle invasive urothelial cancer. Clinical trial information: NCT03288545. *J Clin Oncol.* 2020, vol. 38, Suppl. 6, TPS595. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.6

3 Nivolumab v liečbe karcinómu obličky

Inoperabilný lokálne pokročilý a metastatický karcinóm obličky (RCC) predstavuje chemorezistentnú a rádiorezistentú chorobu. Do roku 2007, kedy bola publikovaná placebom kontrolovaná štúdia fázy 3 so sorafenibom (1), predstavovali cytokíny prakticky jedinou zmyslupnú liečebnú alternatívu. Za ostatných jedenásť rokov sa terapeutické možnosti metastatického RCC významne rozšírili o viacero liekov patriacich do skupiny inhibítorov tyrozín kináz (spomínaný sorafenib, sunitinib, pazopanib, axitinib, cabozantinib) a mTOR (*mammalian target of rapamycin*) inhibítorov (temsirolimus, everolimus). Novú kapitolu v liečbe metastatického RCC otvára imunoterapia spočívajúca v inhibícii tzv. kontrolných bodov, najmä nivolumab.

3.1 Aktivácia imunitného systému a inhibícia kontrolných bodov

Mechanizmus účinku imunoterapie (2) spočíva v identifikácii malígneho procesu imunitným systémom a stimulácii imunitnej odpovede. Na to, aby bol imunitný systém schopný nádorové bunky zničiť je potrebné, aby dokázal nádorový proces rozpoznať, následne prezentoval tumorový antigén T lymfocytom a T bunky napokon aktivoval.

Rozpoznanie malígneho procesu imunitným systémom iniciujú antigén prezentujúce bunky (APC) - dendritické bunky, ktoré nádorový antigén spracujú na molekuly hlavného histokompatibilného komplexu (MHC) exprimované na povrchu APC. Tento proces na APC spúšťa expresiu B7.1 a B7.2, ktoré následne migrujú do lymfatických uzlín. V lymfatických uzlinách APC prezentujú nádorový antigén T lymfocytom prostredníctvom interakcie s antigén-špecifickým T bunkovým receptorom. K aktivácii T buniek dochádza interakciou medzi B7.1 alebo B7.2 a CD28 na T lymfocytoch. T bunky následne migrujú z lymfatických uzlín. Pri kontakte aktivovanej T bunky s nádorovou bunkou dochádza k rozpoznaní exprimovaného antigénu v spojení s MHC a následnému uvoľnenie cytolytických enzýmov a cytokínov. Výsledkom tohto procesu je zničenie zhubnej nádorovej bunky a tvorba pamäťových T buniek.

V súčasnosti poznáme niekoľko kontrolných bodov, ktoré regulujú odpoveď imunitného systému. Patria k nim receptor 1 programovanej smrti (PD-1) a cytotoxický T lymfocytový antigén 4 (CTLA-4).

CTLA-4 reguluje včasnú T bunkovú aktivitu. Po expozícii antigénu dochádza na T lymfocytoch k upregulácii CTLA-4, ktorý súťaží s CD28 o väzbu na B7.1 a B7.2 s oveľa vyššou afinitou, čím je obmedzená interakcia medzi B7.1, B7.2 a CD28 potrebná pre aktiváciu T buniek.

PD-1 inhibícia pôsobí primárne v mieste nádoru. Upregulácia PD-1 nastáva na aktivovaných T lymfocytoch, pričom bezprostredne po rozpoznaní malígnej nádorovej bunky prostredníctvom T bunkového receptora môže zapojenie PD-1 prostredníctvom ligandu 1 (PD-L1) viesť k ich inaktivácii. Expresia PD-L1 nádorovými bunkami je pravdepodobne spôsobená zápalom v nádorovom mikroprostredí, sprostredkovaným interferénom γ .

3.2 Nivolumab v liečbe pokročilého a metastatického svetlobunkového RCC po progresii na inhibítora tyrozín kináz

Nivolumab je monoklonálna protilátka, ktorej mechanizmus účinku spočíva vo väzbe na receptor PD-1.

Do štúdie fázy 3 CheckMate 025 (3), ktorá dokázala benefit v podobe významného zlepšenia prežívania, boli zaradení jedinci v dobrom výkonnostnom stave (Karnofsky index $\geq 70\%$) s lokálne pokročilým alebo metastatickým svetlobunkovým RCC, predliečení jednou až tromi líniami vrátane cytokínov a cystostatík. Pacienti boli randomizovaní do experimentálneho ramena (nivolumab) alebo kontrolnej skupiny liečenej mTOR inhibítorom everolimom. K podstatným exklúznym kritériám patrili metastázy v centrálnom nervovom systéme, predchádzajúca liečba mTOR inhibítormi a liečba glukokortikoidmi v dávke ekvivalentnej > 10 mg prednizónu denne. Pacienti boli liečení do progresie alebo neakceptovateľnej toxicity, nivolumab sa aplikoval bez premedikácie v dávke 3 mg/kg telesnej hmotnosti v 60-minútovej infúzii intravenózne každé dva týždne.

Imunoterapia zlepšila v porovnaní s everolimom štatisticky (aj klinicky) významne celkové prežívanie o viac ako 5 mesiacov (25,0 mesiacov oproti 19,6 mesiacom) v celej kohorte ako aj vo všetkých vopred definovaných podskupinách (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center* prognostické skóre, počet predchádzajúcich línii, pohlavie a vek s výnimkou pacientov starších ako 75 rokov, ktorí žili dlhšie pri liečbe everolimom). Expresia PD-L1 na nádorových bunkách ($\geq 1\%$ oproti $< 1\%$) nemala vplyv na predĺženie prežívania.

Imunoterapia preukázala významne vyššie percento objektívnych odpovedí (25% oproti 5%), medián trvania odpovede bol v nivolumabovom ramene 5,5 mesiacov. Rozdiel v prežívaní bez progresie nebol významný.

K nežiaducim účinkom nivolumabu patrili únava (33%), nauzea (14%), pruritus (14%), hnačka (12%), znížený apetít (12%) a kožná vyrážka (10%). Závažná toxicita (stupeň 3 a 4) bola pri tom menej často zaznamenaná u pacientov liečených nivolumabom (19% oproti 37%).

Dizajn štúdie CheckMate 025 umožňoval v prípade klinického benefitu pokračovať v imunoterapii aj po progresii podľa RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) kritérií (4). Liečba sa prerušila až v prípade následného potvrdenia progresie zobrazovacími vyšetrovacími metódami. Takmer 50% pacientov bolo liečených ≥ 4 týždne po prvej progresii, pričom u 13% z nich sa zaznamenala objektívna odpoveď, teda zmenšenie nádorovej choroby o $\geq 30\%$.

Ďalšiu terapiu po progresii dostávalo v kontrolnom ramene 63% chorých, z toho 36% axitinib, 16% pazopanib, 9% sorafenib a 3% inhibítor kontrolného bodu, v experimentálnom ramene to bolo 55% pacientov, z toho 26% dostávalo everolimus, 24% axitinib a 9% pazopanib.

Dávka nivolumabu sa na základe populačnej farmakokinetiky stanovila na fixných 240 mg intravenózne každé dva týždne (5).

3.3 Nivolumab versus cabozantinib

Podobne ako nivolumab, v štúdií fázy 3 (6) dokázal aj cabozantinib (malá molekula, ktorá sa viaže na receptor vaskulárneho endotelového rastového faktora - VEGF a inhibuje gény MET a AXL spojené so zlou prognózou a rozvojom rezistencie na VEGF inhibíciu) v porovnaní s everolimom zvýšiť percento objektívnych odpovedí o 14%, zlepšiť prežívanie bez progresie o 3,5 mesiacov a celkové prežívanie o takmer 5 mesiacov u jedincov s pokročilým alebo metastatickým svetlobunkovým RCC predliečených inhibítormi tyrozín kináz (6).

Na úrovni *evidence based medicine* máme teda v súčasnosti pre pacientov s metastatickým RCC po progresii na pazopanibe alebo sunitinibe k dispozícii dve účinné terapeutické alternatívy. Vzhľadom na absenciu priamej komparácie nivolumabu s cabozantinibom a chýbanie prediktívnych biomarkerov je problematické odpovedať jednoznačne na otázku výberu optimálnej liečby pre konkrétneho pacienta.

Autor by za predpokladu dostupnosti oboch liekov na Slovensku preferoval anti-PD-1 pred cabozantinibom najmä u pacientov, u ktorých existuje väčšia náliehavosť dosiahnutia objektívnej odpovede. Inými kritériami by mohli byť toxicita a dĺžka liečby v prvej línii. V prípade zlej tolerancie alebo krátkotrvajúcej terapie (šesť mesiacov) sunitinibom či pazopanibom sa javí rozumnejšie uprednostniť imunoterapiu pred iným inhibítorom tyrozín kináz (cabozantinibom).

3.4 Nivolumab u nepredliečených pacientov s metastatickým RCC

V štúdií fázy 3 CheckMate 214 (7) sa u nepredliečených pacientov s metastatickým svetlobunkovým RCC porovnávala kombinácia inhibítorov kontrolného bodu nivolumabu a ipilimumabu so sunitinibom. Pri mediáne sledovania 17,5 mesiacov sa u chorých s intermediárnym a vysokým rizikom dosiahlo signifikantne viac objektívnych odpovedí pri imunoterapii v porovnaní s inhibítorom tyrozín kináz (41,6% oproti 26,5%) vrátane kompletných remisí (9,4% oproti 1,2%). Rovnako signifikantne dlhší bol aj medián prežívania bez progresie (11,6 mesiacov oproti 8,4 mesiacom). Medián trvania odpovede sa v experimentálnom ramene nedosiahol, v kontrolnom ramene bol 18,2 mesiacov. V rámci celej kohorty bol benefit inhibítorov kontrolných bodov oproti sunitinibu v podobe vyššieho percenta objektívnych odpovedí (58,0% oproti 25,0%) a dlhšieho prežívania bez progresie (22,8 oproti 5,9 mesiacom) podstatne väčší u jedincov s expresiou PD-L1 na nádorových bunkách $\geq 1\%$.

V skupine pacientov s dobrou prognózou sa dosiahlo signifikantne viac objektívnych odpovedí pri liečbe inhibítorom tyrozín kináz v porovnaní s imunoterapiou (52% oproti 29%), rovnako signifikantne bol dlhší aj medián prežívania bez progresie (25,1 mesiacov oproti 15,3 mesiacom).

Nežiaduce účinky sa zaznamenali u 93% chorých liečených inhibítormi kontrolných bodov a u 97% pacientov liečených sunitinibom. Závažná toxicita (stupeň 3 a 4) bola prítomná u 63% jedincov v experimentálnej skupine a u 54% v kontrolnom ramene. Terapia sa z dôvodu toxicity prerušila u 12% chorých liečených sunitinibom a 22% pacientov liečených imunoterapiou. Systémovej liečbe bolo pripísané zhodne 1% úmrtí v oboch ramenách.

Podľa investigátorov potvrdzujú výsledky tejto štúdie opodstatnenosť používania prvolíniovej kombinovanej imunoterapie u pacientov s metastatickým RCC s intermediárnou a zlou prognózou a s expresiou PD-L1 na nádorových bunkách $\geq 1\%$ (8).

Podľa autora spočíva význam CheckMate 214 najmä v tom, že predstavuje prvú štúdiu, v ktorej experimentálna prvolíniová liečba metastatického svetlobunkového RCC preukázala signifikantne

lepšie výsledky v porovnaní s aktívnym komparátorom sunitinibom. Zásadným problémom z pohľadu zavedenia do klinickej praxe však môže byť toxicita imunoterapie, ako aj jej cena.

3.5 Prebiehajúce klinické štúdie s nivolumabom

V súčasnosti prebieha množstvo klinických štúdií s nivolumabom v liečbe pacientov s karcinómom obličky, a to najmä:

a) Štúdia fázy 3b/4 (NCT02596035), ktorej cieľom je bezpečnosť nivolumabu. Do štúdie môžu byť zaradovaní aj pacienti s metastatickým *non clear-cell* RCC a asymptomatickí jedinci s mozgovými metastázami bez edému.

b) Štúdia fázy 3 (NCT02231749), ktorej cieľom je bezpečnosť a tolerancia nivolumabu s bevacizumabom resp. nivolumabu s ipilimumabom v porovnaní so samotným nivolumabom u pacientov, ktorí sú potenciálnymi kandidátmi na nefrektómiu, metastazektómiu alebo biopsiu po terapii.

c) Viaceré štúdie fázy 1, v ktorých sa testujú kombinácie nivolumabu s inhibítorom HIF-2 α PT2385 (NCT02293980), monoklonálnou protilátkou anti-CD27 varlilumabom (NCT02335918), interferónom γ (NCT02614456), cabozantinibom a ipilimumabom (NCT02496208), inhibítorom histón-deacetyláz HBI-8000 (NCT02718066) a temsirolimom (NCT02423954).

d) Viaceré štúdie s nivolumabom v neoadjuvantnej intencii u vysoko rizikových pacientov s RCC, od ktorých sa s ohľadom na predpokladanú následnú chirurgickú liečbu očakáva lepšie pochopenie účinku imunoterapie na nádor a identifikácia prediktívnych biomarkerov.

Záverom, inhibítory kontrolných bodov, najmä monoklonálna protilátka anti-PD-1 nivolumab, predstavujú pre jedincov s inoperabilným lokálne pokročilým alebo metastatickým svetlobunkovým RCC po progresii na inhibítoroch tyozín kináz účinnú terapeutickú alternatívu s vplyvom na celkové prežívanie a priaznivým bezpečnostným profilom. V kontexte známych výsledkov dizajnovu a nepriamo aj výsledkami porovnateľnej štúdie s cabozantinibom je mimoriadne významnou úlohou hľadanie prediktívnych biomarkerov umožňujúcich selekciu pacientov. Od množstva v súčasnosti prebiehajúcich štúdií s nivolumabom v monoterapii vo včasnejších štádiách choroby a v kombinácii s inými inovatívnymi liekmi možno v budúcnosti očakávať zmenu stratégie liečby chorých s karcinómom obličky.

Literatúra

1. ESCUDIER, B., EISEN, T., STADLER, W.M. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007, 356(2), 125-134. DOI: 10.1056/NEJMoa060655
2. Palacka, P. Systémová liečba metastatických urotelových karcinómov vo svetle imunoterapie. *Onkol (Bratisl.)*. 2017, 12(3), 207-209.
3. MOTZER, R.J., ESCUDIER, B., MCDERMOTT, D.F. et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2015, 373(19), 1803-1813. DOI: 10.1056/NEJMoa1510665
4. ESCUDIER, B., MOTZER, R.J., SHARMA, P. et al. Treatment beyond progression in patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab in CheckMate 025. *Eur Urol.* 2017, 72(3), 368-376. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.03.037
5. *Highlights of Prescribing Information: OPDIVO* [online]. [cit. 2022-03-29]. Dostupné na: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125554s017s018lbl.pdf?et_cid=38363328&et rid=931310737&linkid=http%3a%2f%2fwww.accessdata.fda.gov%2fdrugsatfda_docs%2flabel%2f2016%2f125554s017s018lbl.pdf
6. ESCUDIER, B., POWLES, T., MOTZER, R.J. et al. Cabozantinib, a new standard of care for patients with advanced renal cell carcinoma and bone metastases? Subgroup analysis of the METEOR trial. *J Clin Oncol.* 2018, 36(8), 765-772. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.7352.
7. ESCUDIER, B., TANNIR, N., MCDERMOTT, D.F. et al. CheckMate 214: Efficacy and safety of nivolumab + ipilimumab (N+I) v sunitinib (S) for treatment-naïve advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC), including IMDC risk and PD-L1 expression subgroups. *Ann Oncol.* 2017, 28(Suppl. 5), v605-v649. DOI:<https://doi.org/10.1093/annonc/mdx440.029>
8. ESMO 2017: Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced or metastatic RCC. ESMO, last update: 10 Sep 2017 [cit. 2022-03-28]. Dostupné online na: <http://www.esmo.org/Conferences/Past-Conferences/ESMO-2017-Congress/News-Articles/Nivolumab-Plus-Ipilimumab-versus-Sunitinib-in-First-Line-Treatment-for-Advanced-or-Metastatic-RCC>

4 Prvá línia liečby metastatického kastročne-senzitívneho karcinómu prostaty

Podľa odhadov GLOBOCANu (Globocan Cancer Observatory) bolo v roku 2018 celosvetovo diagnostikovaných viac ako 1,27 milióna nových prípadov rakoviny prostaty s častejším výskytom v rozvinutých krajinách (1). Takmer 95% predstavujú muži s nemetastatickým karcinómom (približne 86% má lokalizované a 11% lokálne-pokročilé ochorenie). V populácii jedincov s metastatickou rakovinou má 34% kastročne-senzitívny (75% *de novo* a 25% pripadá na relapsy) a 66% kastročne-rezistentný karcinóm (2). Medián celkového prežívania pacientov so vzdialenými metastázami výlučne v lymfatických uzlinách je 43 mesiacov, s kostnými 24 mesiacov, viscerálnymi 16 mesiacov a kostnými súčasne s viscerálnymi metastázami 14 mesiacov (3).

Základom liečby metastatického kastročne-senzitívneho karcinómu prostaty (CSPC) je už takmer storočie chirurgická alebo medikamentózna kastrácia s použitím LHRH (luteinizačný hormón) analógov. V ďalšom texte bude označovaná pojmom androgén deprivačná terapia (ADT). Kombinácia LHRH analógov s antiandrogénmi (napr. bicalutamid) známa aj ako maximálna (úplná) androgénová blokáda nezlepšila celkové prežívania (OS) postihnutých mužov. Posledné desaťročie prinieslo do manažmentu pacientov s metastatickým CSPC nové terapeutické postupy s klinicky významným zlepšením OS. Prehľadový článok je zameraný na analýzu štúdií, ktoré sú kľúčové pre porozumenie súčasných odporúčaní pre liečbu jedincov s metastatickým CSPC.

4.1 Pridanie docetaxelu k ADT

Prvou štúdiou fázy 3, ktorá hodnotila pridanie docetaxelu k štandardnej liečbe metastatického CSPC bola GETUG-AFU 15 (4). Pri tomto klinickom skúšaní randomizovali pacientov na liečbu docetaxelom 75 mg/m² každé tri týždne do celkového počtu 9 cyklov spolu s kastráciou (medikamentózne alebo chirurgicky) alebo samotnú kastráciu. Pri mediáne sledovania 84 mesiacov bolo celkové prežitie nesignifikantne dlhšie (medián 62 mesiacov oproti 49 mesiacom, HR 0,88) v prospech kombinácie. Rozdiel v biochemickom (PSA v plazme) prežívaní bez progresie bol signifikantný v prospech chemoterapie (medián 22,9 mesiacov oproti 12,9 mesiacom, HR 0,67). Vzhľadom na zaznamenané úmrtia spôsobené neutropéniou pri liečbe docetaxelom bol protokol modifikovaný v zmysle profylaktického používania G-CSF po chemoterapii.

V roku 2014 boli na výročnom kongrese Americkej spoločnosti klinickej onkológie (ASCO) prezentované výsledky klinického skúšania CHAARTED, do ktorého randomizovali 790 nepredliečených mužov s metastatickým CSPC na liečbu samotnou ADT alebo kombináciou ADT s docetaxelom v dávku 75 mg/m^2 intravenózne každé tri týždne do celkového počtu 6 cyklov bez prednizónu. Približne 65% pacientov malo veľký objem nádorovej choroby definovaný prítomnosťou viscerálneho postihnutia a/alebo minimálne štyrmi kostnými metastázami vrátane minimálne jednej metastázy lokalizovanej v oblasti mimo axiálneho skeletu a panvy (5).

Celkové prežívanie bolo pri mediáne sledovania 29 mesiacov (6) signifikantne lepšie v ramene liečenom ADT s docetaxelom v porovnaní so samotnou ADT (medián 58 oproti 44 mesiacom, HR 0,72). U mužov s veľkým objemom nádorovej choroby bol tento rozdiel až 20 mesiacov (medián 54 mesiacov oproti 34 mesiacom, HR 0,63). V populácii jedincov s malým objemom nádorovej choroby bol rozdiel nesignifikantný (medián 64 mesiacov oproti nedosiahnutému mediánu, HR 1,04).

Kvalita života bola v čase tri mesiace od začatia aplikácie chemoterapie s ADT horšia, avšak v nasledujúcom období sa vyrovnala alebo bola lepšia v porovnaní so samotným ADT (7). Kombinácia docetaxelu s ADT signifikantne zvýšila výskyt závažnej toxicity (stupeň 3 a viac) oproti samotnému ADT.

STAMPEDE predstavuje štúdiu so sofistikovaným dizajnom, do ktorej sú zaraďovaní muži s karcinómom prostaty na liečbu jedným z množstva terapeutických režimov. V roku 2015 boli publikované prvé výsledky (8). Takmer 3000 pacientov zaradili do jedného zo štyroch ramien: 1. ADT, 2. ADT + docetaxel (75 mg/m^2 každé 3 týždne do celkového počtu 6 cyklov), 3. ADT s docetaxelom v identickom terapeutickom režime s kyselinou zoledrónovou do dvoch rokov a 4. ADT s kyselinou zoledrónovou. Viac ako tretina mužov mala vysoko-rizikový lokálne pokročilý karcinóm prostaty bez metastatického postihnutia lokoregionálnych lymfatických uzlín, zvyšok pacientov mal metastatický CSPC. Pri mediáne sledovania 43 mesiacov bol primárny cieľ štúdie (celkové prežívanie) signifikantne lepší u mužov liečených docetaxelom s ADT v porovnaní so samotným ADT (medián 81 mesiacov oproti 71 mesiacom), pričom riziko úmrtia bolo v tomto ramene nižšie o 22%. Rozdiel v prežívaní bol konzistentný naprieč všetkými podskupinami vrátane pacientov so vzdialenými metastázami a metastázami v lymfatických uzlinách. Docetaxel signifikantne zvýšil výskyt závažnej toxicity o 20%. Kyselina zoledrónová pridaná k ADT oproti samotnej ADT neovplyvnila celkové prežívanie.

Jedným zo sekundárnych cieľov bol čas do zlyhania liečby, ktorý bol signifikantne dlhší u mužov liečených docetaxelom v kombinácii s ADT v porovnaní so samotnou ADT o 17 mesiacov (medián 37 mesiacov oproti 20 mesiacom), pričom pridanie cytostatika znížilo riziko úmrtia o 39%. Rovnaký rozdiel bol zaznamenaný aj pri komparácii ADT s docetaxelom a kyselinou zoledrónovou so samotnou ADT (HR 0,62). Rozdiel v mediáne času do zlyhania liečby medzi ADT s kyselinou zoledrónovou a ADT bol nesignifikantný.

4.2 Pridanie nových hormonálnych liečob k samotnému ADT a ADT s docetaxelom

Súčasnú podobu terapeutického manažmentu mužov s metastatickým CSPC dotvárajú štúdie fázy 3 s novšími liekmi, ku ktorým patrí abiraterón acetát (mechanizmus účinku spočíva v blokovaní endogénnej syntézy androgénov) a enzalutamid, apalutamid s darolutamidom fungujúce ako inhibítory prostredníctvom väzby na androgénové receptory.

Do dvojito-zaslepanej placebom-kontrolovanej štúdie fázy 3 (9) zaraďovali mužov s novo-diagnostikovaným (≤ 3 mesiace pred randomizáciou) vysoko-rizikovým metastatickým CSPC do experimentálneho ramena s abiraterón-acetátom v dávke 1000 mg s prednizónom 5 mg denne alebo do ramena s placebom. K inklúznym kritériám patrila prítomnosťou kostných metastáz na scintigrafii skeletu alebo iných vzdialených metastáz zistených CT (počítačová tomografia) alebo NMR (nukleárna magnetická rezonancia) vyšetrením a výkonnostný stav 0-2 podľa ECOG. Každý pacient musel mať najmenej dva z troch nasledujúcich faktorov spojených so zlou prognózou: Gleasonove skóre 8 alebo vyššie, najmenej tri kostné metastázy, viscerálne metastázy. Muži v oboch ramenách dostávali ADT. Štúdia mala dva primárne ciele, a to celkové prežívanie (OS) a rádiografické prežívanie bez progresie (PFS). Výsledky boli časopisecky publikované pri mediáne sledovania 30,4 mesiacov.

Muži liečení abiraterón-acetátom mali v porovnaní s placebom signifikantne lepšie OS (HR 0,62) a viac ako dvojnásobne dlhšie rádiografické PFS (HR 0,47). Experimentálna liečba súčasne významne zlepšila všetky sekundárne ciele štúdie, medzi ktoré patrili čas do progresie prostatašpecifického antigénu (PSA), čas do začatia následnej systémovej terapie, čas do začatia chemoterapie, čas do progresie bolesti a čas do následnej symptomatickej skeletálnej udalosti (9). Abiraterón-acetát s prednizónom oproti placebo významne zmiernili symptómy rakoviny prostaty vrátane únavy, oddialili progresiu bolesti a zhoršenie funkčného stavu, rovnako zlepšili celkovú kvalitu života (10).

V experimentálnom ramene zaznamenali 93% incidenciu nežiaducich účinkov (v placebovom ramene rovnako 93%), výskyt závažnej toxicity bol vyšší pri terapii abiraterón-acetátom (63% oproti 48%). Nežiaduce účinky vedúce k prerušeniu terapie zaznamenali v 12% v experimentálnom ramene oproti 10% v placebom-kontrolovanej skupine. Úmrtia súvisiace so štúdiovou liečbou sa vyskytli v 12% a 10% prípadov. Najčastejšou toxicitou abiraterón-acetátu bola hypertenzia, nasledovaná hypokaliémia a bolesťou chrbta. Medzi najpočetnejšie nežiaduce účinky stupňa 3 patrili hypertenzia hypokaliémia a vzostup ALT (alanín-aminotransferáza). Najčastejšou toxicitou stupňa 4 bola hypokaliémia, nasledovaná anémiou.

Do štúdie STAMPEDE (11) randomizovali ADT nepredliečených pacientov s karcinómom prostaty na abiraterón-acetát s prednizolónom a ADT alebo samotnú ADT. Novodiagnostikovaných mužov bolo takmer 95%, metastatické ochorenia malo viac ako 49%. Primárnym cieľom štúdie bolo OS a prežívanie bez zlyhania liečby definované ako rádiologická, klinická, PSA progresia alebo úmrtie následkom rakoviny prostaty. Pri mediáne sledovania 14 mesiacov bolo OS v ITT populácii signifikantne lepšie pri experimentálnej liečbe v porovnaní s ADT (HR 0,63), rovnako aj prežívanie bez zlyhania liečby (HR 0,29). Rozdiely v celkovom prežívaní (HR 0,61) a prežívaní bez zlyhania (HR 0,31) boli signifikantné v prospech abiraterón-acetátu v populácii jedincov s metastatickým ochorením.

Post hoc podskupinová analýza mužov s metastatickým ochorením dokázala, že pridanie abiraterón-acetátu zlepšuje prežívanie bez ohľadu na to, či majú malý alebo veľký objem nádorovej choroby (12).

Do dvojito-zaslepenej štúdie fázy 3 TITAN (13) zaradovali pacientov s metastatickým CSPC v dobrom výkonnostnom stave (ECOG 0 alebo 1) na liečbu apalutamidom v dávke 240 mg denne spolu s ADT alebo placebom s ADT. Žiaden z pacientov nebol v čase pred zaradením do skúšania kastrovaný. Primárne ciele predstavovali rádiografické PFS a OS. Randomizovaní mohli byť aj pacienti po predchádzajúcej liečbe lokalizovaného karcinómu (prostatektómia a/alebo rádioterapia). Napriek tomu, že štúdia nebola dizajnovaná na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti sekvenčnej liečby, približne 11% mužov bolo predliečených najviac 6 cyklami docetaxelu bez dôkazu progresie počas terapie alebo pred randomizáciou. Pacienti boli stratifikovaní aj podľa objemu nádorovej choroby definovaného rovnako ako v štúdiu CHAARTED.

Výsledky boli časopisecky publikované pri mediáne sledovania necelých 23 mesiacov. Apalutamid spolu s ADT zlepšil v porovnaní so samotným ADT rádiografické PFS (HR 0,48), rovnako ako aj OS (HR 0,67) v celej štúdiovej populácii. Rozdiely v prežívaní favorizovali apalutamid v populácii

jedincov s veľkým objemom nádorovej choroby (HR 0,53 pre rádiografické PFS a HR 0,68 pre OS), ale taktiež v súbore chorých s malým objemom nádorovej choroby (HR 0,36 a HR 0,67). Incidencia nežiaducich účinkov stupňa 3 a 4 bola 42,2% pri apalutamide a 40,8% v placebovom ramene. Najčastejšie sa vyskytujúcou toxicitou bola pri liečbe apalutamidom kožná vyrážka (celkovo 27,1%, stupeň 3 a 4 6,3%).

Do štúdie fázy 3 ARCHES (14) randomizovali pacientov s *de novo* vzniknutým alebo po lokálnej liečbe recidivujúcim metastatickým CSPC v dobrom výkonnostnom stave 0 alebo 1 podľa ECOG. Povolená bola predchádzajúca liečba ADT a/alebo docetaxelom do 6 cyklov, na ktorej však pacienti nemohli pred zaradením do skúšania sprogredovať. Muži zaradení do experimentálneho ramena dostávali enzalutamid 160 mg denne s ADT, v kontrolnom ramene dostávali placebo s ADT. Pacienti boli stratifikovaní okrem iného aj podľa objemu nádorovej choroby v súlade s definíciou použitou v štúdií CHAARTED a predliečenia docetaxelom. Primárnym cieľom bolo rádiografické PFS.

Pri mediáne sledovania 14,4 mesiacov enzalutamid v porovnaní s placebom signifikantne zlepšil rádiografické PFS v celej populácii pacientov (HR 0,39) a v podskupinách s malým objemom nádorovej choroby (HR 0,25), veľkým objemom nádorovej choroby (HR 0,43), nepredliečených docetaxelom (HR 0,37) a predliečených docetaxelom (HR 0,52). Experimentálna terapia viedla k významnému zlepšeniu sekundárnych cieľov štúdie, medzi ktoré patrili čas do PSA progresie, čas do prvej symptomatickej skeletálnej udalosti, čas do progresie bolesti, čas do vzniku rezistencie na kastráciu a čas do začatia následnej línie systémovej terapie. Pri liečbe enzalutamidom bolo zaznamenaných viac objektívnych odpovedí a prípadov nedetekovateľnej hladina PSA v plazme. Výskyt závažných nežiaducich účinkov bol v oboch ramenách porovnateľný (24,3% pri enzalutamide a 25,6% pri placebe). Incidencia kľčov asociovaných s terapiou bola v oboch ramenách identická (0,3%).

Do štúdie fázy 3 ENZAMET (16) randomizovali mužov s metastatickým CSPC s výkonnostným stavom 0-2 podľa ECOG do ramena enzalutamid s ADT a kontrolnej skupiny, v ktorej dostávali ADT v kombinácii s nesteroidným antiandrogénom (bikalutamid, flutamid alebo nilutamid). Po zaradení 88 jedincov bol vzhľadom na zmenu štandardnej liečby v klinickej praxi prijatý dodatok umožňujúci predliečenie docetaxelom s ADT, na základe čoho boli pacienti následne aj stratifikovaní.

Pri mediáne sledovania 34 mesiacov zlepšil enzalutamid signifikantne v porovnaní so štandardnou liečbou OS (HR 0,67), PSA prežívanie bez progresie (HR 0,39) a klinické prežívanie bez progresie (HR 0,40). Vplyv enzalutamidu na OS bol výraznejší u jedincov s malým objemom nádorovej choroby (HR 0,43) ako v populácii mužov s veľkým objemom nádorovej choroby (HR 0,80). Pridanie enzalutamidu k docetaxelu však OS v porovnaní s kontrolou nezlepšilo (HR 0,90). Navyše, oproti kontrolnému ramenu súčasná liečba zvýšila výskyt toxicity docetaxelu a menej jedincov ukončilo plánovaných 6 cyklov chemoterapie.

Na výročnom kongrese ASCO (Americká spoločnosť klinickej onkológie) 2021 boli prezentované prvé výsledky štúdie PEACE-1 (16), do ktorej zaradovali pacientov v dobrom výkonnostnom stave (0-2 podľa ECOG) s *de novo* metastatickým CSPC s minimálne jednou vzdialenou metastázou podľa scintigrafie skeletu alebo CT, a to do jedného zo štyroch ramien (štandardná liečba – SOC, abiraterón-acetát s prednizónom spolu so SOC, externá rádioterapia na oblasť prostaty 74 Gy v 37 frakciách so SOC, abiraterón-acetát s rádioterapiou a SOC). SOC predstavovala spočiatku samotná ADT, avšak po publikovaní pozitívnych štúdií s docetaxelom mohli byť zaradovaní už výlučne muži predliečení docetaxelom s ADT ako štandardnou terapiou. Štúdia mala dva primárne ciele, a to rádiografické PFS a OS.

Podľa toho, ako bola štúdia dizajnovaná, v prvom kroku vylúčili interakciu medzi účinkom abiraterón-acetátu a rádioterapie, čo následne umožnilo vzájomne porovnanie dvoch ramien s abiraterón-acetátom. Pri mediáne sledovania 3,5 roka bolo rádiografické PFS signifikantne lepšie (HR 0,54) u mužov liečených abiraterón-acetátom so SOC v porovnaní so SOC (\pm docetaxel \pm rádioterapia), pričom tento efekt bol pozorovaný vo všetkých podskupinách. Liečba abiraterón-acetátom viedla k významnému predĺženiu času do vzniku rezistencie na kastráciu (sekundárny cieľ) a klinickému PFS (exploratívny cieľ). Pridanie abiraterón-acetátu k docetaxelu nezvýšilo výskyt febrilnej neutropénie, ani hematologickej toxicity, avšak hypertenzia a hepatotoxicita, takpovediac typické nežiaduce účinky abiraterón-acetátu boli častejšie oproti SOC s docetaxelom.

Na výročnom kongrese ESMO (Európska spoločnosť pre klinickú onkológiu) 2021 boli prezentované výsledky OS (17). Pridanie abiraterón-acetátu k docetaxelu a ADT signifikantne zlepšilo OS v porovnaní so SOC (HR 0,75). Pozitívny účinok bol zaznamenaný v jednotlivých podskupinách vrátane mužov s ochorením veľkého objemu (HR 0,72). V podskupine pacientov s malým objemom choroby ešte v čase prezentácie výsledkov nebol dostatočný počet udalostí.

Výsledky štúdie fázy 3 ARASENS boli prezentované 17. februára 2022 na kongrese GU (genitourinárne malignity) ASCO 2022 v San Franciscu a súčasne boli publikované aj časopisecky

(18). Do skúšania zarad'ovali mužov s mCSPC v dobrom výkonnostnom stave (ECOG 0 a 1) do ramena darolutamid (600 mg tbl. dvakrát denne kontinuálne) s docetaxelom a ADT alebo placebo s docetaxelom a ADT. Pacienti boli stratifikovaní podľa rozsahu ochorenia (M1a, M1b a M1c) a hodnoty alkalickéj fosfatázy v plazme (v normálnom rozmedzí alebo patologicky zvýšené). Primárnym cieľom štúdie bolo OS.

Pri mediáne sledovania 43,7 mesiacov zlepšil darolutamid v kombinácii so štandardom liečby celkové prežívanie (HR 0,68), a to aj napriek tomu, že v placebovom ramene dostalo podstatne viac mužov následnú pritonádorovú liečbu s pozitívnym vplyvom na prežívanie (najčastejšie abiraterón, enzalutamid, kabazitaxel a docetaxel). Efekt na OS bol pozorovaný vo všetkých vopred definovaných podskupinách. Darolutamid spolu so štandardnou terapiou signifikantne zlepšil oproti placebo aj sekundárne ciele, ku ktorým patrili čas do vzniku rezistencie na kastráciu, čas do začatia následnej línie protinádorovej liečby, čas do prvej symptomatickej skeletálnej udalosti a čas do progresie bolesti. Toxicita bola dôvodom prerušenia liečby u 13,5% mužov v experimentálnom ramene a 10,6% v placebovej skupine. Výskyt nežiaducich účinkov bol v oboch ramenách porovnateľný. K najčastejšej toxicite darolutamidu patrili únava (33,1%), vazodilatácia (20,4%) a kožná vyrážka (16,8%).

Doteraz publikované meta-analýzy nepriamo porovnávajú chemoterapiu (docetaxel) s novými hormonálnymi preparátmi v prvej línii metastatického CSPC. Podľa jednej z nich (19) enzalutamid (na rozdiel od abiraterónu a apalutamidu) zlepšuje oproti docetaxelu OS mužov s malým objemom nádorovej choroby. Podľa inej meta-analýzy (20) abiraterón, apalutamid a enzalutamid v porovnaní s docetaxelom OS nezlepšujú, avšak apalutamid a enzalutamid majú menej závažných nežiaducich účinkov. V dvoch ďalších meta-analýzách (21, 22) bolo prežívanie pri liečbe abiraterónom a docetaxelom porovnateľné.

Záverom, v súlade s poslednými odporúčaniami (23) Európskej spoločnosti pre klinickú onkológiu (ESMO) je súčasným štandardom liečby mužov s novo-diagnostikovaným adenokarcinómom prostaty v prvej línii androgén depriváčna terapia (bilaterálna orchiektómia, LHRH agonista, LHRH antagonist) v kombinácii s abiraterón-acetátom a prednizónom alebo apalutamidom alebo enzalutamidom. Každý z uvedených postupov má na ESMO stupnici klinického prínosu (*magnitude of clinical benefit score*, MCBS) priradené skóre 4. Rádioterapia na oblasť primárneho tumoru v kombinácii so systémovou liečbou je indikovaná u pacientov s malým objemom nádorovej choroby.

Pacienti, ktorí nie sú kandidáti na docetaxel, abiraterón, enzalutamid alebo apalutamid z dôvodu komorbidít alebo zlého výkonnostného stavu, ktorý však nie je determinovaný rakovinou, sú indikovaní na androgén deprivačnú terapiu. V tomto kontexte je potrebné zdôrazniť, že v maximálna androgénová blokáda s napr. bikalutamidom v súčasnosti nemá miesto v terapeutickom manažmente mužov s metastatickým CSPP. Výnimkou je ich krátkodobé užívanie na začiatku liečby LHRH analógmi s cieľom prevencie *flare* efektu.

Literatúra

1. BRAY, F., FERLAY, J., SOERJOMATARAM, I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018, 68(6), 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492
2. SPANDONARO, F., D'ANGELA, D., POLISTENA, B. et al. Prevalence of prostate cancer at different clinical stages in Italy: Estimated burden of disease based on a modelling study. *Biology (Basel).* 2021, 10(3), 210. DOI: 10.3390/biology10030210
3. GANDAGLIA, G., KARAKIEWICZ, P.I., BRIGANTI, A. et al. Impact of the site of metastases on survival in patients with metastatic prostate cancer. *Eur Urol.* 2015, 68(2), 325-334. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.07.020
4. GRAVIS, G., BOHER, J.M., JOLY, F. et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial. *Eur Urol.* 2016, 70(2), 256-262. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.11.005
5. SWEENEY, C.J., CHEN, Y.H., CARDUCCI, M. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2015, 373(8), 737-746. DOI: 10.1056/NEJMoa1503747
6. KYRIAKOPOULOS, C.E., CHEN, Y.H., CARDUCCI, M.A. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol.* 2018, 36(11), 1080-1087. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3657
7. PATRICK-MILLER, L.J., CHEN, Y.H., CARDUCCI, M.A. et al. Quality of life (QOL) analysis from CHAARTED: Chemohormonal androgen ablation randomized trial in prostate cancer (E3805). *J Clin Oncol.* 2016, 34(Suppl. 15), 5004. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.5004
8. JAMES, N.D., SYDES, M.R., CLARKE, N.W. et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016, 387(10024), 1163-1177. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5
9. FIZAZI, K., TRAN, N., FEIN, L. et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2017, 377(4), 352-360. DOI: 10.1056/NEJMoa1704174

10. CHI, K.N., PROTHEROE, A., RODRÍGUEZ-ANTOLÍN, A. et al. Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naïve prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018, 19(2), 194-206. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30911-7
11. JAMES, N.D., DE BONO, J.S., SPEARS, M.R. et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med.* 2017, 377(4), 338-351. DOI: 10.1056/NEJMoa1702900
12. HOYLE, A.P., ALI, A., JAMES, N.D. et al. Abiraterone in "High-" and "Low-risk" Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2019, 76(6), 719-728. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.08.006
13. CHI, K.N., AGARWAL, N., BJARTELL, A. et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019, 381(1), 13-24. DOI: 10.1056/NEJMoa1903307
14. ARMSTRONG, A.J., SZMULEWITZ, R.Z., PETRYLAK, D.P. et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2019, 37(32), 2974-2986. DOI: 10.1200/JCO.19.00799
15. DAVIS, I.D., MARTIN, A.J., STOCKLER, M.R. et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019, 381(2), 121-131. DOI: 10.1056/NEJMoa1903835
16. FIZAZI, K., , MALDONADO, X., FOULON, S. et al. A phase 3 trial with a 2x2 factorial design of abiraterone acetate plus prednisone and/or local radiotherapy in men with de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC): First results of PEACE-1. *J Clin Oncol.* 2021, 39(Suppl. 15), Abstract no. 5000. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5000
17. FIZAZI, K., GALCERAN, J.C., FOULON, S. et al. A Phase 3 trial with a 2x2 factorial design in men with de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer: overall survival with abiraterone acetate plus prednisone in PEACE-1. *Ann Oncol.* 2021, 32 (Suppl. 5), S1283-S1346. DOI: 10.1016/annonc/annonc741
18. SMITH, M.R., HUSSAIN, M., SAAD, F. et al. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2022, 386(12), 1132-1142. DOI: 10.1056/NEJMoa2119115
19. SATHIANATHAN, N.J., KOSCHEL, S., THANGASAMY, I.A. et al. Indirect comparisons of efficacy between combination approaches in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol.* 2020, 77(3), 365-372. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.09.004
20. SYDES, M.R., SPEARS, M.R., MASON, M.D. et al. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol.* 2018, 29(5), 1235-1248. DOI: 10.1093/annonc/mdy072
21. FEYERABEND, S., SAAD, F., LI, T. et al. Survival benefit, disease progression and quality-of-life outcomes of abiraterone acetate plus prednisone versus docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A network meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2018, 103, 78-87. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.08.010
22. WALLIS, C.J.D., KLAASSEN, Z., BHINDI, B. et al. Comparison of abiraterone acetate and docetaxel with androgen deprivation therapy in high-risk and metastatic hormone-naïve prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol.* 2018, 73(6), 834-844. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.10.002
23. PARKER, C., CASTRO, E., FIZAZI, K. et al. Prostate cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020, 31(9), 1119-1134. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.011

5 Nemetastatický kastročne rezistentný karcinóm prostaty

Deprivácia androgénov ako spôsob liečby symptomatického karcinómu prostaty je známa od roku 1941. Za uvedený objav dostali Charles Huggins a Charles Brenton Hodges Nobelovu cenu v roku 1966. V súčasnosti sa androgén-deprivačná terapia (ADT) používa v podobe chirurgickej kastrácie (bilaterálna orchiektómia) alebo medikamentóznej kastrácie pomocou GnRH (gonadotropín uvoľňujúce hormóny) agonistov alebo GnRH antagonistov. ADT u pacientov s pokročilým karcinómom prostaty vedie k regresii spojenej s poklesom PSA a zmierneniu klinických ťažkostí. Po určitom, individuálne určenom čase, sa však malígne ochorenie začne rozširovať napriek kastročným hodnotám hladiny testosterónu v plazme. Hovoríme o tzv. kastročne-rezistentnom štádiu karcinómu prostaty (1). V prípade, že na zobrazovacích vyšetreniach nie sú detekovateľné vzdialené metastázy, avšak hladiny PSA (prostata špecifický antigén) v plazme sa postupne zvyšujú, ide o tzv. nemetastatický kastročne rezistentný karcinóm prostaty (CRPC). Vysoko-rizikový nemetastatický CRPC je definovaný pomocou času zdvojnásobenia (v anglo-americkéj literatúre *doubling time*) PSA 10 mesiacov alebo menej (2-4). Predložený prehľadový článok je venovaný výsledkom troch nedávno publikovaných štúdií s novými nesteroidnými antiandrogénmi (apalutamid, enzalutamid, darolutamid), ktoré zdefinovali nový štandard liečby pre mužov s vysoko-rizikovým nemetastatickým CRPC.

5.1 Apalutamid v liečbe nemetastatického CRPC

Apalutamid je inhibítor androgénového receptora (AR), ktorý sa priamo viaže na ligand-viažucu doménu AR, inhibuje nukleárnu translokáciu AR, jeho väzbu na DNA a zabraňuje transkripcii sprostredkovanej AR.

V apríli 2018 boli časopisecky publikované výsledky klinickej štúdie fázy 3 SPARTAN (2), do ktorej zaradili pacientov starších ako 18 rokov s histologicky alebo cytologicky potvrdeným kastročne-rezistentným adenokarcinómom prostaty s vysokým rizikom progresie do metastatického štádia, ktoré bolo definované ako čas zdvojnásobenia PSA 10 mesiacov alebo menej počas pokračujúcej ADT (bilaterálna orchiektómia alebo liečba LHRH agonistom resp. LHRH antagonistom). V čase skríningu podstúpili všetci pacienti gamagrafiu skeletu a CT (počítačová tomografia) panvy, brucha, hrudníka a hlavy s cieľom vylúčiť metastatické ochorenie. Do štúdie boli zaradení výlučne muži bez metastáz v panvových lymfatických uzlinách (N0 ochorenie) a chorí s malígnymi lymfatickými uzlinami veľkosti najviac 2 cm v krátkej osi (N1 ochorenie)

lokalizovanými pod bifurkáciou aorty. Pacienti boli stratifikovaní podľa času zdvojnásobenia PSA (< ako 6 mesiacov a \geq 6 mesiacov), užívania liečby cielenej na kostnú homeostázu a lokálneho alebo regionálneho uzlinového ochorenia (N0 alebo N1). Randomizácia bola v pomere 2:1, v experimentálnom ramene dostávali pacienti apalutamid 240 mg denne do protokolom definovanej progresie, toxicity alebo stiahnutia informovaného súhlasu. Protokol umožňoval intervencie pre lokálne alebo regionálne symptómy. Po prvej diagnostike vzdialených metastáz mohli pacienti dostávať abiraterón acetát s prednizónom. Zo zobrazovacích metód sa na vylúčenie progresie ochorenia používala gamagrafia skeletu a CT panvy, brucha a hrudníka, ktoré boli počas štúdiovej liečby realizované každých 16 týždňov. Pri detekcii novej kostnej lézie na gamagrafii skeletu sa v súlade s protokolom vyžadovala konfirmácia iným zobrazovacím vyšetrením (CT alebo NMR – nukleárna magnetická rezoancia).

Primárnym cieľom štúdie bolo prežívanie bez metastáz definované ako čas od randomizácie do rádiografickej progresie alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny počas obdobia liečby a do 112 dní po jej ukončení bez dôkazu rádiografickej progresie. K sekundárnym cieľom patrili čas do vzniku metastáz definovaný ako čas od randomizácie do prvej detekcie vzdialených metastáz vrátane kostných a mäkko-tkanivových, prežívanie bez progresie definované ako čas od randomizácie do prvej detekcie lokálnych alebo vzdialených metastáz zobrazovacími vyšetreniami alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny, čas do symptomatickej progresie definovaný ako čas od randomizácie do prvej kostnej udalosti, progresia bolesti alebo zhoršenie symptómov ochorenia vedúce k započatia inej systémovej protinádorovej liečby, alebo čas do vzniku klinicky významných symptómov následkom lokálnej alebo regionálnej progresie malígneho ochorenia s potrebou operácie alebo radiačnej terapie, celkové prežívanie a čas do započatia následnej cytotoxickej chemoterapie. K exploratónnym cieľom patrili čas do PSA progresie, PSA odpoveď definovaná ako percento pacientov s poklesom PSA v plazme minimálne o 50% oproti vstupným hodnotám, pacientmi hlásené ťažkosti hodnotené pomocou dotazníkov a sekundárne prežívanie bez progresie definované ako čas od randomizácie do investigátormi hodnotenej progresie ochorenia (PSA progresia, detekcia metastatického ochorenia pomocou zobrazovacích vyšetrení, progresia symptómov alebo kombinácia predchádzajúcich ukazovateľov počas prvej následnej liečby pre metastatický CRPC alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny.

Celkovo bolo randomizovaných 1207 mužov, z toho 806 do experimentálneho ramena s apalutamidom a 401 do placebového ramena. V čase vopred naplánovanej primárnej analýzy po 378 udalostiach bol medián prežívania bez metastáz 40,5 mesiacov v apalutamidovej skupine a 16,2 mesiacov v placebovom ramene (HR pre metastázy alebo úmrtie 0,28, 95% konfidenčný interval

[CI] 0,23 - 0,35; $p < 0,001$). Čas do symptomatickej progresie bol signifikantne dlhší pri liečbe apalutamidom v porovnaní s placebom (HR 0,45; 95% CI 0,32 - 0,63; $p < 0,001$). Percento nežiaducich účinkov vedúcich k prerušeniu štúdiovej liečby bol 10,6% v apalutamidovom ramene a 7,0% v ramene s placebom. K nežiaducim účinkom, ktoré sa vyskytovali častejšie pri experimentálnej liečbe, patrili kožná vyrážka (23,8% oproti 5,5%), hypotyroidizmus (8,1% oproti 2,0%) a fraktúry (11,7% oproti 6,5%). K najčastejším nežiaducim účinkom apalutamidu stupňa 3 a viac patrila hypertenzia (14,3%), kožná vyrážka (5,2%), fraktúry (2,7%), pády vo vzťahu k systémovej liečbe posudzované investigátorom (1,7%) a úbytok telesnej hmotnosti (1,1%).

Liečba apalutamidom viedla u mužov s nemetastatickým CRPC k signifikantnému predĺženiu prežívania bez metastáz v porovnaní s placebom. Signifikantné zlepšenie sekundárnych a exploratívnych cieľov štúdie poskytuje podporu vierohodnosti primárneho cieľa. Na základe týchto výsledkov zaregistrovala Európska lieková agentúra apalutamid pre liečbu dospelých pacientov s nemetastatickým CRPC s vysokým rizikom vzniku metastatického ochorenia (5). Apalutamid v SR (Slovenská republika) zatiaľ nie je registrovaný.

5.2 Štúdia PROSPER: Enzalutamid v liečbe nemetastatického CRPC

Enzalutamid je antiandrogén, ktorého mechanizmus účinku spočíva v priamej väzbe na androgénový receptor, čím dochádza k inhibícii translokácie receptora do jadra a následného spojenia s DNA. Výsledkom pôsobenia enzalutamidu je zníženie proliferácie malígnych buniek, ich apoptóza a zmenšenie objemu nádorovej masy. Účinnosť a bezpečnosť liečby enzalutamidom u mužov s metastatickým CRPC po progresii na docetaxeli, tzv. postchemoterapeutická indikácia, ukázala štúdia fázy 3 (6). Iná štúdia fázy 3 (7) preukázala účinnosť a bezpečnosť enzalutamidu u pacientov s metastatickým CRPC, ktorí neboli predliečení docetaxelom (tzv. prechemoterapeutická indikácia). V podmienkach Slovenskej republiky (SR) je enzalutamid v prechemoterapeutickej indikácii kategorizovaný, možnosť postchemoterapeutickej indikácie s úhradou zdravotných poisťovní zostáva naďalej viazaná na tzv. onkologické centrá.

V júni 2018 boli časopisecky publikované výsledky štúdie fázy 3 (3) o bezpečnosti a účinnosti použitia enzalutamidu v liečbe mužov s nemetastatickým CRPC. PROSPER predstavuje dvojitozaslepenú, randomizovanú, placebom kontrolovanú štúdiu, do ktorej zaradovali pacientov s patologicky potvrdeným adenokarcinómom prostaty bez neuroendokrínnej diferenciácie, sigilocelulárnych alebo malobunkových znakov a so zvyšujúcimi sa hodnotami PSA napriek

kastračným hladinám testosterónu v plazme ($\leq 1,73$ nmol na liter). Podmienkou zaradenia pacientov do klinického skúšania bolo pokračovanie v ADT s LHRH agonistom alebo antagonistom, resp. bilaterálna orchiektómia. U mužov museli byť zaznamenané minimálne tri vzostupy PSA v plazme v odstupe najmenej jedného týždňa, pričom počiatkové hodnoty PSA museli byť 2 ng na mililiter alebo viac a čas zdvojnásobenia PSA 10 alebo menej mesiacov. Pacienti nemohli mať prítomné vzdialené metastázy na CT alebo gamagrafii skeletu, NMR sa v štúdiu používala na vylúčenie mätko-tkanivových metastáz. Do klinického skúšania mohli byť zaradovaní výlučne pacienti v dobrom výkonnostnom stave 0 alebo 1 podľa ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*). Naopak, do štúdie neboli zaradení muži s podozrením na mozgové metastázy alebo aktívne leptomeningeálne ochorenie, alebo s anamnézou záchvatov, alebo ochoreniami, ktoré môžu predisponovať na záchvaty. Pacienti sa stratifikovali podľa času zdvojnásobenia PSA ($<$ ako 6 mesiacov a ≥ 6 mesiacov) a predchádzajúceho alebo súčasného používania liečby cielenej na kostnú homeostázu pri vstupe do štúdie. Randomizácia bola v pomere 2:1 do experimentálneho ramena s enzalutamidom v celkovej dávke 160 mg denne alebo placebového ramena. V štúdiovej liečbe pokračovali muži do rádiografickej progresie, samotná PSA progresia nebola dôvodom pre jej ukončenie. Na druhej strane, prerušenie terapie bolo povolené pre klinickú progresiu ochorenia alebo toxicitu.

Primárnym cieľom štúdie bolo prežívanie bez metastáz definované rovnako ako v predchádzajúcej štúdiu. Zobrazovacie vyšetrenia sa realizovali každých 16 týždňov. K sekundárnym cieľom patrili čas do PSA progresie, PSA odpoveď definovaná ako vzostup hladiny PSA v plazme o $\geq 50\%$ oproti vstupným hodnotám, čas do prvého podania následnej protinádorovej liečby, kvalita života, celkové prežívanie a bezpečnosť. Nábor pacientov prebiehal od novembra 2013 do júna 2017, pričom skrínovaných bolo 2874 pacientov, z čoho bolo 1401 vhodných na zaradenie do štúdie, 933 mužov bolo randomizovaných do experimentálneho ramena s enzalutamidom a 468 do placebového ramena.

Do júna 2017 spogredovalo alebo zomrelo 219 mužov (23% z celkového počtu randomizovaných) v experimentálnom ramene v porovnaní s 228 zo 468 (49%) v placebovom ramene. Medián prežívania bez metastáz bol signifikantne dlhší, a to 36,6 mesiacov v porovnaní so 14,7 mesiacmi v prospech enzalutamidu (HR pre metastázy alebo úmrtie 0,29; 95% konfidenčný interval 0,24 - 0,35; $p < 0,001$). Čas do prvého podania následnej protinádorovej terapie bol signifikantne dlhší pri liečbe enzalutamidom v porovnaní s placebom (39,6 oproti 17,7 mesiacom, HR 0,21; $p < 0,001$; následná liečba sa indikovala u 15% oproti 48% mužov), rovnako aj čas do PSA progresie (37,2 oproti 3,9 mesiacom, HR 0,07, $p < 0,001$; progresia bola zaznamenaná u 22% oproti 69% mužov).

V čase prvej predbežnej analýzy preživalo celkovo 103 pacientov (11%) liečených enzalutamidom a 62 (13%), ktorí dostávali placebo. Nežiaduce účinky stupňa 3 a viac sa vyskytli u 31% mužov liečených enzalutamidom a 23% pacientov v placebovom ramene. Najčastejšie nežiaduce účinky enzalutamidu v štúdií PROSPER boli hypertenzia (5% stupeň 3 a 2% stupeň 4), kardiovaskulárna toxicita definovaná ako akútny infarkt myokardu, hemoragická alebo ischemická náhla cievna mozgová príhoda alebo srdcové zlyhávanie (4% stupeň 3 a 3% stupeň 4), hematúria (3% stupeň 3 a 1% stupeň 4), únavový syndróm (3% stupeň 3 a 1% stupeň 4), hepatotoxicita (1% stupeň 3 a 2% stupeň 4), neutropénia (1% stupeň 3 a 1% stupeň 4), konvulzie (2% stupeň 3 a 0% stupeň 4) a mentálne poruchy definované ako porucha pamäte, porucha pozornosti, kognitívne poruchy, amnézia, Alzheimerova demencia a senilná demencia (1% stupeň 3 a 0% stupeň 4).

Tabuľka 5.1

Porovnanie primárneho cieľa štúdií s novými nesteroidnými antiandrogénmi

Liek	Enzalutamid	Placebo	Apalutamid	Placebo	Darolutamid	Placebo
MFS (m)	36,6	14,7	40,5	16,2	40,4	18,4
HR (95% CI)	0,29 (0,24 – 0,35)		0,28 (0,23 – 0,35)		0,41 (0,34 - 0,50)	
p	< 0,001		< 0,001		< 0,001	

MFS (m): prežívanie bez metastáz (mesiace); HR: *hazard ratio*; CI: konfidenčný interval;
p: štatistická významnosť

Liečba enzalutamidom u pacientov s nemetastatickým CRPC s rýchlym vzostupom hodnôt PSA v plazme viedla v štúdií PROSPER k signifikantnému oddialeniu rozvoja metastatického ochorenia, času do prvého podania následnej protinádorovej liečby a času do PSA progresie, pričom negatívne neovplyvnila kvalitu života pacientov. Nežiaducich účinkov bolo pochopiteľne viac v experimentálnom ramene, avšak profil toxicity enzalutamidu bol v zásade rovnaký ako u pacientov s metastatickým CRPC tak ako ho poznáme aj z našej vlastnej klinickej praxe. Výsledky štúdie PROSPER sa premietli do rozšírenia terapeutického indikácie enzalutamidu Európskou liekovou agentúrou, takže v súčasnosti je tento liek indikovaný na použitie v liečbe dospelých mužov s vysoko-rizikovým nemetastatickým CRPC rovnako ako aj v terapii asymptomatických alebo mierne symptomatických mužov s metastatickým CRPC po zlyhaní ADT, u ktorých nie je

indikovaná chemoterapia a pacientov s metastatickým CRPC, u ktorých ochorenie sprogredovalo počas alebo po liečbe docetaxelom (8).

5.3 Darolutamid v liečbe nemetastatického CRPC

Darolutamid je nesteroidný antiandrogén, selektívny antagonista androgénových receptorov, ktorý sa od enzalutamidu a apalutamidu odlišuje tým, že iba v minimálnej miere prechádza hematoencefalickou bariérou, čím sa vysvetľuje znížený výskyt záchvatov a iných centrálnych nežiaducich účinkov vyplývajúcich z necieľovej inhibície receptorov GABA_A. Navyše, darolutamid na experimentálnych modeloch ani u ľudí nezvyšuje hladiny testosterónu. Ďalšou výhodou darolutamidu je inhibícia všetkých známych mutovaných androgénových receptorov vrátane klinicky relevantnej mutácie F876L, ktorá je zodpovedná za rezistenciu na enzalutamid a apalutamid. Darolutamid má vyššiu afinitu k AR a vyššiu účinnosť pri inhibícii AR v porovnaní s enzalutamidom a apalutamidom, navyše v terapeutických koncentráciách neindukuje ani neinhibuje cytochróm P450. Hlavným aktívnym metabolitom darolutamidu je ORM-15341.

V štúdií fázy 3 (4) testovali účinnosť darolutamidu oproti placebo u mužov s nemetastatickým CRPC. Do randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdie ARAMIS zaradili v pomere 2:1 pacientov s nemetastatickým CRPC a časom zdvojnásobenia PSA 10 alebo menej mesiacov do experimentálneho ramena s darolutamidom (600 mg dvakrát denne) alebo ramena s placebo. Všetci pacienti pokračovali v ADT. Primárnym cieľom bolo prežívanie bez metastáz, zobrazovacie vyšetrenia sa podobne ako v predchádzajúcich štúdiách vykonávali každých 16 týždňov.

Celkovo bolo randomizovaných 1509 pacientov, z toho 955 do experimentálneho ramena a 554 do placebového ramena. V čase vopred plánovanej primárnej analýzy, ktorú uskutočnili po 437 udalostiach primárneho cieľa, bol medián prežívania bez metastáz 40,4 mesiacov pri liečbe darolutamidom v porovnaní s 18,4 mesiacmi v placebovej skupine (HR pre vznik metastáz alebo úmrtie 0,41; 95% konfidenčný interval od 0,34 do 0,50; $p < 0,001$). Darolutamid bol v porovnaní s placebo rovnako lepší pri všetkých sledovaných sekundárnych cieľoch, ktorými boli celkové prežívanie, čas do progresie bolesti, čas do prvého podania následnej cytotoxickej chemoterapie a symptomatická kostná udalosť. Výskyt nežiaducich účinkov s výskytom 5% a viac alebo stupňa 3 a 4, ktoré sa počas štúdiovej liečby objavili alebo zhoršili, bol v oboch ramenách porovnateľný. Všetky nežiaduce účinky s výnimkou únavového syndrómu sa vyskytovali u menej ako 10% pacientov v oboch skupinách. Počet pacientov, ktorí prerušili liečbu pre nežiaduce účinky bol 8,9%

pri darolutamide a 8,7% pri placebe. Liečba darolutamidom nebola v porovnaní s placebom spojená s vyšším výskytom záchvatov, pádov, fraktúr, kognitívnych porúch, ani hypertenzie.

Darolutamid oproti placebu u pacientov s nemetastatickým CRPC signifikantne zlepšuje prežívanie bez metastáz, pričom toxicita liečby týmto novým nesteroidným antinadrogénom je porovnateľná s placebom. Na základe výsledkov štúdie ARAMIS príslušná farmaceutická spoločnosť požiadala Európsku liekovú agentúru o registráciu darolutamidu pre liečbu dospelých pacientov s nemetastatickým CRPC s vysokým rizikom vzniku metastatického ochorenia (9).

Záverom, v nedávnom období boli časopisecky publikované výsledky troch štúdií fázy 3 s novými nesteroidnými antiandrogénmi (apalutamid, enzalutamid, darolutamid), ktoré v porovnaní s placebom preukázali u pacientov s vysoko-rizikovým nemetastatickým kastročne rezistentným karcinómom prostaty signifikantné zlepšenie prežívania bez metastáz (primárny cieľ štúdií) o viac ako 20 mesiacov, ale aj jednotlivými protokolmi definovaných sekundárnych cieľov. Apalutamid a enzalutamid už získali registráciu Európskej liekovej agentúry pre liečbu dospelých pacientov s nemetastatickým CRPC s vysokým rizikom vzniku metastatického ochorenia definovaného ako čas zdvojnásobenia PSA 10 mesiacov alebo menej počas pokračujúcej androgén depriváčnej terapie. S manažmentom nežiaducich účinkov enzalutamidu už máme (urológ, onkológ) bohaté klinické skúsenosti, pričom pri nepriamom porovnaní v štúdiách zaznamenaných nežiaducich účinkov jednotlivých nových nesteroidných antiandrogénov je v praxi možné očakávať podobnú toxicitu, snáď o niečo menšiu pri darolutamide v porovnaní s enzalutamidom a apalutamidom. Rovnako pri darolutamide existuje predpoklad menej častých liekových interakcií vzhľadom na to, že tento liek neindukuje ani neinhibuje cytochróm P450.

Literatúra

1. PALACKA, P. a HERUDOVÁ, S. Metastatický karcinóm prostaty – nové liečebné prístupy. *Onkológia (Bratisl.)*. 2015, 10(2), 101-104.
2. SMITH, M.R., SAAD, F., CHOWDHURY, S. et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2018, 378(15), 1408-1418. DOI: 10.1056/NEJMoa1715546
3. HAUSSAIN, M., FIZAZI, K., SAAD, F. et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2018, 378(26), 2465-2474. DOI: 10.1056/NEJMoa1800536
4. FIZAZI, K., SHORE, N., TAMMELA, T.L. et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2019, 380(13), 1235-1246. DOI: 10.1056/NEJMoa1815671

5. EUROPEAN MEDICINE AGENCY. *Apalutamide (summary of product characteristics)*. [online]. [cit. 2022-03-29]. Dostupné online na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information_en.pdf
6. SCHER, H.I., FIZAZI, K., SAAD, F. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012, 367(13), 1187-1197. DOI: 10.1056/NEJMoa1207506
7. BEER, T.M., ARMSTRONG, A.J., RATHKOPF, D.E. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014, 371(5), 424 -433. DOI: 10.1056/NEJMoa1405095
8. EUROPEAN MEDICINE AGENCY. *Enzalutamide (summary of product characteristics)*. [online]. [cit. 2022-03-29]. Dostupné online na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_en.pdf
9. *Bayer submits European marketing authorization application for darolutamide* [online]. Berlin, March 8, 2019 [cit. 2022-03-28]. Dostupné online na: <https://media.bayer.com/baynews/baynews.nsf/id/734944C87FBA3A60C12583B60032822C?open&ref=irrefndcd>

6 Správny výber pacientov a postavenie rádia 223 v liečbe metastatického kastročne-rezistentného karcinómu prostaty

Karcinóm prostaty s celkovým počtom takmer 1,3 milióna nových prípadov a 360 000 úmrtiami ročne predstavuje po rakovine pľúc druhú najčastejšiu malignitu mužov v celosvetovom meradle. Priemerný vek v čase stanovenia diagnózy je 66 rokov (1). Karcinóm prostaty je hormonálne-dependентné ochorenie, ktorého základom liečby je deprivácia androgénov. Na androgén-deprivačnú terapiu (ADT) vzniká časom rezistencia, pričom mechanizmom jej vzniku sme sa venovali v samostatnom prehľadovom článku (3). Pri vzniku rezistencie na ADT ide o tzv. kastročne-rezistentný karcinóm prostaty (CRPC), ktorého definičné kritériá sú nasledovné: kastročná hladina testosterónu ≤ 50 ng/dl alebo 1,7 nmol/l v sére s biochemickou (tri po sebe nasledujúce vzostupy sérovej hladiny prostatického špecifického antigénu PSA s odstupom minimálne jedného týždňa s hodnotou o 50% nad nadir a súčasne PSA ≥ 2 ng/ml) alebo rádiologickou progresiou (výskyt ≥ 2 nových kostných lézií na kostnom skene alebo progresia lézií mäkkých tkanív podľa RECIST kritérií). Viac ako 90% pacientov s metastatickým CRPC má v čase stanovenia diagnózy kostné metastázy, ktoré znižujú kvalitu života a zvyšujú mortalitu (4). V liečbe metastatického CRPC majú v súčasnosti svoje miesto cytostatiká (docetaxel a kabazitaxel), hormonálna liečba 2. generácie, tzv. ARTA (liečba cielená na androgénový receptor) abiraterón, apalutamid a enzalutamid, ďalej imunoterapia (sipuleucel-T) a rádium 223, ktorého postaveniu v terapii je prehľadový článok venovaný.

6.1 Monoterapia rádiom 223

Rádium 223 je rádiofarmakum, ktoré sa aplikuje intravenózne vo forme roztoku chloridu radnatého vychytávaného kostným tkanivom. Pri rozpade rádiofarmaka dochádza k emisii častíc α s malým prienikom do okolia, čo umožňuje terapeutický účinok s minimálnym toxickým pôsobením na kostnú dreň. Mechanizmus pôsobenia rádia 223 je založený na indukcii dvojitéch zlomov DNA s následnou apoptózou nádorových buniek. Ďalšie účinky má na mikroprostredie nádoru vrátane osteoblastov a osteoklastov, ktoré tiež prispievajú k účinnosti *in vivo*.

V 2013 boli časopisecky publikované výsledky štúdie fázy 3 ALSYMPCA (5), ktorá preukázala účinnosť šiestich podaní rádiofarmaka každé 4 týždne v porovnaní s placebom a najlepšou podpornou liečbou (BSC) v zmysle zlepšenia celkového prežívania (OS). K hlavným sekundárnym cieľom patrili čas do vzniku symptomatickej kostnej príhody (SSE), čas do progresie celkovej

alkalickej fosfatázy (ALP), čas do progresie PSA, odpoveď celkovej ALP a normalizácia celkovej ALP. Súčasťou BSC bola aj terapia bisfosfonátmi. SSE sa diagnostikovala predovšetkým klinicky a bola definovaná ako výskyt niektorej z nasledujúcich udalostí: externá rádioterapia s cieľom úľavy od bolesti, patologická zlomenina, kompresia miechy alebo ortopedický chirurgický zákrok súvisiaci s nádorovým ochorením.

Do štúdie ALSYMPCA boli zaradovaní muži s metastatickým CRPC predliečení docetaxelom v kombinácii s prednizónom, ako aj pacienti nepredliečení docetaxelom z dôvodov kontraindikácie cytostatickej liečby alebo jej odmietnutia pacientom. Chemoterapiou predliečených jedincov bolo takmer 60%. K inklúznym kritériám patrili dve kostné metastázy na zobrazovacích vyšetreniach, pacienti mohli pritom mať aj jednu metastázu v lymfatickej uzline veľkosti najviac 3 cm. Viscerálne postihnutie patrilo k exklúznym kritériám. Podľa vstupnej scintigrafie skeletu malo 80% randomizovaných mužov šesť alebo viac kostných metastáz.

Primárnym cieľom štúdie bolo celkové prežívanie (OS), ktorého medián 14,9 mesiacov bol pri liečbe rádiom 223 signifikantne dlhší v porovnaní s placebom (11,3 mesiacov) o 3,6 mesiacov (HR 0,70). OS bolo pri experimentálnej liečbe významne lepšie vo všetkých podskupinách (5). Účinnosť rádia 223 pritom nezávisela od súčasného podávania bisfosfonátov, ani od iniciálnej hodnoty celkovej ALP v plazme. OS bol pri 5-6 aplikáciách rádia 223 signifikantne lepší v porovnaní 1-4 podaniami (medián OS 17,9 mesiacov oproti 6,2 mesiacom) (6).

Čas do prvej SSE bol pri liečbe rádiom 223 (medián OS 15,6 mesiacov) významne dlhší v porovnaní s placebom (medián OS 9,8 mesiacov, HR 0,66). Analýzou jednotlivých SSE sa zistili signifikantné rozdiely pri čase do prvej aplikácie antalgickej externej rádioterapie (HR 0,67) a čase do vzniku kompresie miechy (HR 0,52). Pri čase do vzniku novej symptomatickej patologickkej fraktúry a chirurgickej intervencie boli rozdiely nesignifikantné (7).

Pacienti v štúdiu tolerovali rádium 223 dobre bez ohľadu na to, či boli predliečení alebo nepredliečení docetaxelom. Závažná trombocytopenia (stupeň 3 a viac) sa však častejšie vyskytovala u docetaxelom predliečených mužov (9 % oproti 3 %). Výskyt nežiaducich účinkov bol porovnateľný s placebom. Uvedené výsledky potvrdila aj analýza v čase rok a pol od poslednej aplikácie rádia 223 (8). Liečba rádionuklidom viedla k významnému zlepšeniu kvality života mužov s metastatickým CRPC v porovnaní s placebom (5).

V roku 2014 boli publikované výsledky vopred plánovanej podskupinovej analýzy (docetaxelom predliečení oproti nepredliečení pacienti). Rádium 223 znížil oproti placebo riziko úmrtia o približne 30% v oboch podskupinách (9).

Rádium 223 teda zlepšil prežívanie nezávisle od súčasného podávania bisfosfonátov a predliečenia docetaxelom. V štúdií ALSYMPCA však nebol v podskupinách pacientov s menej ako 6 metastázami (HR 0,90) alebo s východiskovou hladinou celkovej ALP < 220 μ kat/l (HR 0,82) preukázaný štatisticky významný vplyv rádiofarmaka na celkové prežívanie. Preto môže byť u mužov s nízkym stupňom osteoblastickej aktivity kostných metastáz účinnosť znížená (10).

Analýza bezpečnosti prezentovaná v čase tri roky od poslednej aplikácie rádia 223 (11) potvrdila dobrú toleranciu liečby. Zo 405 sledovaných pacientov zaznamenali zlyhanie kostnej drene v príčinnej súvislosti s liečbou rádionuklidom u jedného muža. Súčasne nebol zaevidovaný žiadny prípad akútnej myeloidnej leukémie, myelodysplastického syndrómu alebo zhubného nádoru kostí.

6.2 Kombinovaná liečba

Do randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdie fázy 3 ERA 223 (12) zarad'ovali chemoterapiou nepredliečených mužov s progredujúcim asymptomatickým alebo mierne symptomatickým CRPC s kostnými metastázami starších ako 18 rokov a výkonnostným stavom 0 alebo 1 podľa *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), očakávanou dĺžkou života najmenej 6 mesiacov a primeranými hematologickými parametrami, obličkovými a pečevnými funkciami. Všetci pacienti dostávali abiraterón acetát v dávke 1000 mg spolu s prednizónom alebo prednizolónom 5 mg denne *per os*. Mužom zaradeným do experimentálneho ramena aplikovali intravenózne každé 4 týždne rádium 223 do celkového počtu 6 podaní. Primárnym cieľom bolo prežívanie bez SSE v ITT populácii. Do analýzy bezpečnosti zaradili všetkých pacientov, ktorým bolo rádium 223 aplikovaná aspoň raz.

Štúdia bola odslepená predčasne 17. novembra 2017, pretože investigátori identifikovali pri *ad hoc* analýze častejšie fraktúry kostí a úmrtia v experimentálnom ramene. V tom čase však všetci do štúdie zaradení muži mali liečbu rádiom 223 ukončenú.

V čase primárnej analýzy bola pri mediáne sledovania 21,2 mesiacov identifikovaná aspoň jedna SSE alebo úmrtie u 49% pacientov v experimentálnom ramene a 47% chorých liečených placebom. Medián prežívania bez SSE bol 22,3 mesiacov v experimentálnom ramene a 26,0 mesiacov

v placebovom ramene (HR 1,12). Pri kombinovanej terapii sa fraktúra kostí diagnostikovala u 29% mužov v porovnaní s 11% u pacientov liečených hormónom (abiraterón acetát s prednizónom a placebom). Inhibítory osteoklastov dostávalo v oboch ramenách približne 40% chorých. Výskyt závažnej toxicity (stupeň 3 a viac) liečby bol 41% v experimentálnom ramene a 39% v placebovom ramene. K najčastejším závažným nežiaducim účinkom kombinovanej terapie patrili hypertenzia (11%), fraktúry kostí (9%) a zvýšenie alanín-aminotransferázy (ALT). Úmrtia súvisiace s liečbou identifikovali u dvoch mužov v experimentálnom ramene, v jednom prípade bol bezprostrednou príčinou akútny infarkt myokardu a v druhom prípade intersticiálna pľúcna toxicita. V placebovom ramene zaznamenali jedno úmrtie následkom kardiálnej arytmie. Medián celkového prežívania bol nesignifikantne kratší v experimentálnom ramene v porovnaní s placebom (30,7 mesiacov oproti 33,3 mesiacom).

ERA 223 predstavuje negatívnu štúdiu, keďže abiraterón acetát s rádiom-223 nezlepšili primárny cieľ, ktorým bolo prežívanie bez SSE. Kombinovaná liečba viedla navyše k častejšiemu výskytu fraktúr kostí v porovnaní s placebom. Z uvedeného dôvodu je rádium 223 v kombinácii s abiraterón acetátom a prednizónom alebo prednizolónom kontraindikované.

Bezpečnosť a účinnosť rádia 223 v kombinácii s inou liečbou ako je terapia analógmi LHRH stanovené neboli. Možné je zvýšené riziko mortality a kostných fraktúr. Kombinácia rádia 223 s inou systémovou liečbou ako je ADT sa preto neodporúča. Údaje o bezpečnom období, po ktorom sa rádium 223 môže podávať po abirateróne v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom a naopak sú obmedzené. Na základe polčasu eliminácie rádia 223 a abiraterónu sa odporúča, aby sa následná terapia rádiom 223 nezačala skôr ako 5 dní po poslednom podaní abiraterón acetátu v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom. Následná systémová terapia sa nemá začať skôr ako minimálne 30 dní po poslednom podaní rádia 223 (10).

Na výročnom kongrese ASCO 2019 boli vo forme abstraktu publikované výsledky priebežnej analýzy štúdie fázy 3 EORTC 1333-GUCG/PEACE III (NCT02194842) porovnávajúcej enzalutamid s rádiom-223 oproti samotnému enzalutamidu u mužov so symptomatickým alebo mierne symptomatickým metastatickým CRPC (13). Po odslepení štúdie ERA223 bol v apríli 2019 schválený dodatok k protokolu PEACE III, podľa ktorého museli všetci zaradení pacienti dostávať inhibítory osteoklastov. Výsledky analýzy súboru 146 chorých boli nasledovné: inhibítory osteoklastov nedostávalo v čase analýzy 54,2% pacientov v experimentálnom ramene (enzalutamid s rádiom-223) a 51,4% chorých v kontrolnom ramene (enzalutamid). Inhibítory osteoklastov nedostávalo v čase randomizácie 18% mužov oproti 27,0%, avšak tú liečbu začali po prijatí

spomínaného dodatku počas trvania štúdiovej liečby. V čase randomizácie dostávalo inhibítory osteoklastov 27,8% pacientov v porovnaní s 21,6%.

Riziko fraktúry kosti u asymptomatických mužov s metastatickým CRPC bolo pri liečbe enzalutamidom 13%, čo je v súlade s predtým publikovanými údajmi. Pridaním rádia 223 sa riziko zvýšilo signifikantne na 33%. Pri súčasnej terapii inhibítormi osteoklastov so začatím 6 týždňov pred prvou aplikáciou rádia 223 sa riziko fraktúry kosti prakticky eliminovalo (jeden chorý v experimentálnom ramene a žiaden muž liečený enzalutamidom). V súčasnosti pokračuje nábor pacientov do štúdie.

Čiastočnú odpoveď na otázku bezpečnosti a účinnosti kombinovanej terapie docetaxelom a rádia 223 dáva štúdia fázy 1/2a (14). V experimentálnom ramene fázy 2a dostávali pacienti s metastatickým CRPC s kostnými metastázami rádium-223 55kBq na kg telesnej hmotnosti (najviac 5 podaní) každých 6 týždňov spolu s docetaxelom 75 mg/m² každé tri týždne do celkového počtu 10 aplikácií. Výskyt febrilnej neutropénie, ktorá bola dávkovo limitujúcim faktorom bol pri monoterapii docetaxelom 15% oproti 0% v experimentálnom ramene. Pri kombinovanej liečbe bol medián času do progresie PSA 6,6 mesiacov v porovnaní s 4,8 mesiacmi pri terapii docetaxelom, medián času do vzostupu celkovej ALP bol rovnako dlhší pri kombinovanej terapii (6,6 mesiacov v porovnaní s 4,8 mesiacmi). Výsledky štúdie ukazujú, že kombinácia rádia 223 s docetaxelom je bezpečná a v porovnaní so samotným docetaxelom má kombinovaná liečba väčšiu protinádorovú aktivitu. V súčasnosti prebieha nábor pacientov do randomizovanej štúdie fázy 3 DORA (NCT03574571).

6.3 Monitorovanie terapie

1. Pred začatím liečby ako aj pred každým ďalším podaním rádia 223 by obligatórne mali byť vyšetrené hematologické parametre a zhodnotený klinický stav pacienta, pretože u pacientov z dôvodu možného útlmu kostnej drene, najmä trombocytopénie, neutropénie, leukopénie a pancytopénie. Absolútny počet neutrofilov (APN) pred prvou aplikáciou rádia 223 by mal byť $\geq 1,5 \times 10^9/l$, počet trombocytov $\geq 100 \times 10^9/l$ a hodnota hemoglobínu $\geq 100 \text{ g/l}$. Pred každým ďalším podaním rádia 223 by APN mal byť $\geq 1,0 \times 10^9/l$ a počet trombocytov $\geq 50 \times 10^9/l$. Terapia by mala byť ukončená, ak sa hematologické parametre neupravujú na uvedené hodnoty do 6-8 týždňov od poslednej aplikácie rádia 223 (15). V prípade, že do 6 týždňov od posledného podania nedôjde

k náprave týchto hodnôt napriek poskytnutiu plnej symptomatickej a podpornej terapie, ďalšia liečba rádiom 223 môže pokračovať iba po dôkladnom vyhodnotení prínosov a rizík (10).

2. Pred každým podaním rádia 223 sa odporúča sledovať hodnoty celkovej ALP v plazme (16).

3. Rádium 223 zvyšuje riziko kostných fraktúr. V klinickej štúdií pridanie rádia 223 k abiraterónu acetátu a prednizónu zvýšilo výskyt zlomenín približne trojnásobne. Toto riziko bolo zvýšené najmä u pacientov s anamnézou osteoporózy a u mužov s menej ako 6 kostnými metastázami. Pred začatím liečby rádiom 223 je potrebné starostlivo posúdiť stav kostí (napr. pomocou scintigrafie skeletu a denzitometrického vyšetrenia hustoty kostnej hmoty) a východiskové riziko výskytu fraktúr (prítomná osteoporóza, menej ako 6 kostných metastáz, lieky zvyšujúce riziko kostných fraktúr, telesná hmotnosť), ktoré je potrebné aj následne sledovať počas minimálne 24 mesiacov. U pacientov s kostnou fraktúrou sa pred začatím alebo pokračovaním liečby rádiom 223 odporúča vykonať chirurgická stabilizácia (10).

Liečba rádiom 223 by nemala byť prerušená výlučne na základe:

1. Vzostupu hodnôt PSA v plazme, pretože PSA odpoveď nie je s ohľadom na mechanizmus účinku nevyhnutná. Zvýšenie PSA môže byť následkom lýzy nádorových buniek.

2. Zhoršenia bolesti, ktorá môže byť spôsobená degeneratívnym postihnutím. Na druhej strane však ani zmiernenie bolesti nemožno považovať za ukazovateľ účinnosti liečby.

3. Výsledku scintigrafie skeletu uskutočnenej počas terapie, pretože tá nie je vhodná na hodnotenie terapeutickú odpovede pre častú falošnú pozitivitu spôsobenú reparatívnymi zmenami (remineralizácia v mieste kostných metastáz).

Dôvody na prerušenie alebo predčasné liečby rádiom 223 sú nasledovné:

1. Významné zhoršenie hematologických parametrov (protrahovaná leukopénia a neutropénia).

2. Vznik nových viscerálnych metastáz.

3. Rýchla progresia ochorenia spojená so zhoršením výkonnostného stavu pacienta (17).

Tabuľka 6.1

Prehľad liečebných postupov u mužov s metastatickým CRPC s ovplyvnením celkového prežívania (2)

Liek	Kontrola	Medián prežívania (mesiace)	Mechanizmus účinku
abiraterón + prednizón*	placebo	34,7 oproti 30,3	inhibítor CYP17
enzalutamid*	placebo	32,4 oproti 30,2	antiandrogén
docetaxel	mitoxantron	18,9 oproti 16,5	cytostatikum
abiraterón + prednizón**	placebo	15,8 oproti 11,2	inhibítor CYP17
enzalutamid**	placebo	18,4 oproti 13,6	antiandrogén
kabazitaxel + prednizón	mitoxantrón + prednizón	15,1 oproti 12,7	cytostatikum
rádium 223	placebo	14,9 oproti 11,3	rádionuklid

*v prvej línii liečby metastatického CRPC, **po progresii na docetaxeli

6.4 Rádium 223 v sekvencii liečby metastatického CRPC

Do roku 2010 sme pre mužov s metastatickým CRPC mali k dispozícii jedine docetaxel s prednizónom a ADT s dokázaným vplyvom na OS (18). Ostatné desaťročie prinieslo do klinickej praxe viacero nových terapeutických možností, ktorých prehľad je uvedený v tabuľke. Pri hľadaní odpovede na otázku, kde sa v súčasnosti presne nachádza miesto rádia 223 v terapii mužov s metastatickým CRPC musíme vychádzať z jedinečného mechanizmu jeho pôsobenia (výlučne na metastatické postihnutie kostí) a súčasne reflektovať indikačné obmedzenie Európskej liekovej agentúry (EMA) zo septembra 2018 spočívajúce v predliečení dvomi líniami alebo nemožnosti indikácie inej systémovej terapie (19). V súlade s uvedeným rozhodnutím EMA sa rádium 223 nesmie kombinovať s abiraterónom a kortikosteroidmi (prednizón, prednizolón) a nemá sa používať konkomitantne s inými systémovými liečbami s výnimkou ADT. Z uvedeného je zrejmé, že rádium 223 môžeme indikovať najskôr do tretej línie metastatického CRPC u mužov so symptomatickými kostnými metastázami aj napriek tomu, že pravdepodobnosť viscerálneho postihnutia sa časom

zvyšuje (20) a pacienti tak mnohokrát prichádzajú o možnosť jednej pomerne dobre tolerovanej liečby s vplyvom na celkové prežívanie (21).

Záverom, rádium 223 predstavuje jednu z možností liečby pacientov so symptomatickým metastatickým (postihnutie skeletu) CRPC s pozitívnym vplyvom na celkové prežívanie. Miesto rádia 223 v sekvencii liečby metastatického CRPC je v súlade so schválením EMA spravidla po taxánoch a ARTA. Podľa EMA je „*rádium 223 indikované v monoterapii alebo v kombinácii s analógom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH) na liečbu dospelých pacientov s metastatickou kastračne rezistentnou rakovinou prostaty so symptomatickými kostnými metastázami a bez prítomnosti viscerálnych metastáz, s progredujúcim ochorením po najmenej dvoch predchádzajúcich líniiach systémovej liečby metastatického CRPC okrem analógov LHRH alebo nevhodných na žiadnu dostupnú systémovú liečbu metastatického CRPC*“ (10). Európska urologická spoločnosť odporúča po liečbe metastatického CRPC taxánmi (22) abiraterón, enzalutamid a rádium 223 ako alternatívy pre zlepšenie prežívania.

Pred každým intravenóznym podaním rádia 223 je indikované klinické zhodnotenie stavu pacienta, vyšetrenie parametrov krvného obrazu kvôli dominujúcej hematologickej toxicite a základných biochemických parametrov vrátane celkovej ALP. Samotný vzostup PSA v plazme alebo zhoršenie bolesti nepredstavujú dôvod na prerušenie terapie. Počas prebiehajúcej liečby scintigrafia skeletu indikovaná nie je, avšak pred začatím terapie sa musí starostlivo zhodnotiť stav kostí.

Literatúra

1. BRAY, F., FERLAY, J., SOERJOMATARAM, I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018, 68(6), 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492
2. PALACKA, P. a HERUDOVÁ, S. Metastatický karcinóm prostaty – nové liečebné prístupy. *Onkológia (Bratisl.)*. 2015, 10(2), 101-104.
3. PALACKA, P. Glukokortikoidy v liečbe kastračne-rezistentného karcinómu prostaty (CRPC) a mechanizmy rezistencie na androgénnu blokádu. *Onkológia (Bratisl.)*. 2018, 13(4), 272-275.
4. MCKAY, R., HAIDER, B., DUSH, M.S et al. Impact of symptomatic skeletal events on health-care resource utilization and quality of life among patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017, 20(3), 276-282. DOI: 10.1038/pcan.2017.4
5. PARKER, C., NILSSON, S., HEINRICH, D. et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013, 369(3), 213-223. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755

6. SARTOR, O., COLEMAN, R.E., MORRIS, M.J. et al. Baseline characteristics, number of radium-223 (Ra-223) injections, and overall survival (OS) in US Expanded Access Program (EAP) and ALSYMPCA. *Eur J Cancer*. 2015, 51(Suppl. 3), S484–S485. DOI: 10.1016/S0959-8049(16)31349-1
7. SARTOR, O., COLEMAN, R., NILSSON, S. et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2014, 15(7), 738-746. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70183-4
8. NILSSON, S., VOGELZANG, N., SARTOR, A.O. et al. 1.5-year post-treatment follow-up of radium-223 dichloride (Ra-223) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and bone metastases from the phase 3 ALSYMPCA study. *J Clin Oncol*. 2014, 32(4), Abstract 09. DOI: 10.1200/jco.2014.32.4_suppl.9
9. HOSKIN, P., SARTOR, O., O'SULLIVAN, J.M. et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol*. 2014, 15(12), 1397-1406. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70474-7
10. EUROPEAN MEDICINE AGENCY. *Summary of product characteristics* [online]. [cit. 2022-03-28]. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xofigo-epar-product-information_en.pdf
11. PARKER, C.C., COLEMAN, R.E., SARTOR, O. et al. Three-year safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases from phase 3 randomized Alpharadin in symptomatic prostate cancer trial. *Eur Urol*. 2018, 73(3), 427-435. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.06.021
12. SMITH, M., PARKER, C., SAAD, F. et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019, 20(3), 408-419. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30860-X
13. TOMBAL, B.F., LORIOT, Y., SAAD, F. et al. Decreased fracture rate by mandating bone-protecting agents in the EORTC 1333/PEACE III trial comparing enzalutamide and Ra223 versus enzalutamide alone: An interim safety analysis. *J Clin Oncol*. 2019, vol. 37, no. 15, Suppl., ASCO Abstract no. 5007. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5007
14. MORRIS, M.J., LORIOT, Y., SWEENEY, C.J. et al. Radium-223 in combination with docetaxel in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: a phase 1 dose escalation/randomised phase 2a trial. *Eur J Cancer*. 2019, vol. 114, s. 107-116. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.04.007
15. United States Prescribing Information for Ra-223. XOFIGO- radium ra 223 dichloride injection [online]. [cit. 2022-03-28]. Dostupné na: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=a398400e-bd31-41a9-9696-4f7c06569ede>
16. KLIMENT, J. st., POLÁČEK, H. a REŽŇÁK, I. Rádium 223 v liečbe metastázujúceho kastročne rezistentného karcinómu prostaty. *Klin Urol*. 2016, 12(1), 13-17.

17. RENZULLI, J.F., COLLINS, J., MEGA, A. et al. Radium-223 dichloride: illustrating the benefits of a multidisciplinary approach for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Multidiscip Health*. 2015, vol. 8, s. 279-286. DOI: 10.2147/JMDH.S81007
18. TANNOCK, I.F., DE WIT, R., BERRY, W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004, 351(15), 1502-1512. DOI: 10.1056/NEJMoa040720
19. EUROPEAN MEDICINE AGENCY. *EMA restricts use of prostate cancer medicine Xofigo* [online]. London: EMA, 28 Sep. 2018 [cit. 2022-03-28]. EMA/680161/2018. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/xofigo-article-20-procedure-ema-restricts-use-prostate-cancer-medicine-xofigo_en-0.pdf
20. PEZARO, C., OMLIN, A., LORENTE, D. et al. Visceral disease in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2014, 65(2), 270-273. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.10.055
21. O'SULLIVAN, J.M., CARLES, J., CATHOMAS, R. et al. Radium-223 within the evolving treatment options for metastatic castration-resistant prostate cancer: Recommendations from a European expert working group. *Eur Urol Oncol*. 2020, 3(4), 455-463. DOI: 10.1016/j.euo.2019.02.007
22. EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY. *Prostate cancer* [online]. Arnhem: EAU, 2022. Limited update of the 2021 EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG PCa Guidelines publication. [cit. 2022-03-28]. Dostupné na: https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6_4

7 Glukokortikoidy v liečbe kastročne-rezistentného karcinómu prostaty (CRPC) a mechanizmy rezistencie na androgénnu blokádu

V patogeneze karcinómu prostaty zohrávajú významnú úlohu androgény, steroidné hormóny syntetizované z cholesterolu dominantne (približne 90%) v Leydigových bunkách semenníkov a minoritne vznikajúce konverziou z dehydroepiandrosterónu (DHEA), dehydroepiandrosterónsulfátu (DHEAS) a androstendiónu v nadobličkách (1). Testosterón sa v plazme viaže na bielkovinové nosiče. Biologicky aktívny je voľný testosterón, ktorý vstupuje do buniek prostaty a pomocou enzýmov 5 α -reduktáz sa transformuje na dihydrotestosterón (DHT). DHT predstavuje hlavný androgén, ktorý sa viaže na androgénové receptory (AR) lokalizované v cytoplazme. Po väzbe androgénu na AR dochádza k dimerizácii a nukleárnej translokácii vzniknutého komplexu, ktorý sa následne viaže na príslušné úseky cieľových génov, čím stimuluje alebo naopak potláča ich expresiu (2).

7.1 Deprivácia androgénov (ADT)

Deprivácia androgénov ako spôsob liečby symptomatického karcinómu prostaty je známa od roku 1941 (3), pričom Charles Huggins a Charles Brenton Hodges dostali za tento objav Nobelovu cenu v roku 1966. V súčasnosti sa androgén-deprivačná terapia (ADT) používa v podobe chirurgickej kastrácie (bilaterálna orchiektómia) alebo medikamentózne kastrácie pomocou GnRH (gonadotropín uvoľňujúce hormóny) agonistov alebo GnRH antagonistov. ADT u pacientov s pokročilým karcinómom prostaty vedie k regresii spojenej s poklesom PSA a zmierneniu klinických ťažkostí. Po určitom, individuálne určenom čase, sa však zhubná nádorová choroba začne rozširovať aj napriek kastročným hodnotám hladiny testosterónu v plazme (hovoríme o kastročne-rezistentnom štádiu karcinómu prostaty - CRPC). Rozlišujeme pritom tzv. biochemickú progresiu charakterizovanú stúpajúcimi hodnotami PSA v plazme a tzv. rádiologickú progresiu, pri ktorej dochádza k zväčšeniu známych metastatických ložísk na zobrazovacích vyšetreniach v zmysle RECIST kritérií, tzn. o viac ako 20%, alebo k objaveniu sa nových metastáz. Biochemická a súčasne rádiologická progresia pochopiteľne nie sú vylúčené.

7.2 Glukokortikoidy v liečbe CRPC

Kôra nadobličiek je miestom syntézy endogénnych kortikoidov - glukokortikoidu kortizolu (v *zona fasciculata*), mineralokortikoidu aldosterónu (v *zona glomerulosa*) a prekursorov androgénov (DHEA, DHEAS a androstendión v *zona reticularis*). Účinok glukokortikoidov je sprostredkovaný väzbou na glukokortikoidové receptory (GR). GR existujú v dvoch izoformách, GR- α a GR- β , pričom glukokortikoidy sa viažu výlučne na izoformu α . V neprítomnosti kortizolu a/alebo syntetických glukokortikoidov (napr. prednizón či dexametazón) sú GR α v cytoplazme naviazané na príslušné bielkoviny. Po väzbe aktívneho ligandu na GR α dochádza k štrukturálnym zmenám, ktorých výsledkom je oddelenie cytoplazmového proteínu, homodimerizácia a následná translokácia do jadra bunky. Tam sa komplex naviaže na špecifické miesta cieľových génov a aktivuje resp. potlačí ich expresiu. GR patria spolu s AR do rodiny ligandom indukovaných transkripčných faktorov s podobnou štruktúrou (4).

Efekt glukokortikoidov v liečbe pokročilého karcinómu prostaty bol skúšaný vo viacerých retrospektívnych štúdiách. Storlie et al. hodnotili účinok dexametazónu v dávke 0,75 mg dvakrát resp. trikrát denne u pacientov s metastatickým karcinómom prostaty, ktorých choroba sprogredovala po bilaterálnej orchiektómii. U 63% subjektov pozorovali zmiernenie subjektívnych ťažkostí (symptómov), pokles PSA o 50% a viac zaznamenali u 79% chorých, spomedzi ktorých bola objektívna rádiologická odpoveď prítomná u 35% (5). Sorter et al. hodnotili pokles PSA u pacientov s „hormonálne refraktérnym“ karcinómom prostaty liečených prednizónom v dávke 10 mg dvakrát denne. Pri mediáne celkového prežívania 12,8 mesiacov zaznamenali biochemickú odpoveď, tzn. pokles PSA v plazme o 50% a viac u 34% chorých (6). Prehľad prospektívnych štúdií fázy 2 je uvedený v tabuľke 1.

Glukokortikoidy boli ako kontrolné rameno použité vo viacerých štúdiách fázy 3. Tannock *et al.* porovnávali mitoxantrón s prednizónom v porovnaní so samotným prednizónom u pacientov so symptomatickým „hormonálne rezistentným“ karcinómom prostaty, pričom medzi dvoma ramenami nezistili štatisticky významný rozdiel v celkovom prežívaní (OS). V experimentálnom ramene bola signifikantne lepšia „paliatívna odpoveď“, tzn. zmiernenie bolesti podľa hodnotenia pacienta (29% oproti 12%) (14). V podobnej štúdii zlepšilo pridanie mitoxantrónu k hydrokortizónu oproti samotnému hydrokortizónu kvalitu života chorých, avšak bez vplyvu na OS (15). Mitoxantrón s prednizónom v porovnaní so samotným prednizónom signifikantne zlepšil v štúdiu (16) čas do progresie (8,1 oproti 4,1 mesiacom) a znížil hladiny PSA v sére o viac ako 50% (48% oproti 24%).

Tabuľka 7.1

Prospektívne štúdie fázy 2 – glukokortikoidy v monoterapii karcinómu prostaty

Autori štúdie (štúdia)	Počet pacientov	Použitý glukokortikoid Dávka	Dosiahnutý efekt liečby
Tannock et al. (7)	37	PDN 7,5 mg – 10 mg denne	Zmiernenie symptómov u 38% pacientov
Patel et al. (8)	29	DXM 0,75 mg dvakrát denne	Objektívna rádiologická odpoveď u 7% chorých a stabilizácia u 72% pacientov pri mediáne prežívania 6,7 mesiacov
Kelly et al. (9)	30	HCT 25 mg ráno, 15 mg večer	Pokles PSA v plazme o $\geq 50\%$ po dobu ≥ 3 týždne u 20% chorých
Nishiyama et al. (10)	7	DXM 0,5 mg – 1,5 mg denne	Pokles PSA v plazme o $>90\%$ u 57% pacientov
Weitzman et al. (11)	12	DXM 20 mg á 6 hodín, 3x každé 3 týždne	Objektívna PSA odpoveď u 0% pacientov
Nishimura et al. (12)	37	DXM 0,5 mg – 2 mg denne	Pokles PSA v plazme o $\geq 50\%$ po dobu ≥ 3 týždne u 62% chorých
Srinivas et al. (13)	24	Triamcinolón 4 mg dvakrát denne	Pokles PSA v plazme o $\geq 50\%$ po dobu ≥ 3 týždne u 29% pacientov

PSA: prostatický špecifický antigén; PDN: prednizón; DXM: dexametazón; HCT: hydrokortizón.

Fossa *et al.* porovnávali účinok prednizónu (5 mg štyrikrát denne *per os*) oproti flutamidu (250 mg trikrát denne *per os*) u symptomatických pacientov s „hormonálne rezistentným“ karcinómom prostaty (17). Medzi porovnávanými ramenami nezaznamenali významný rozdiel v OS, čase do progresie (TTP), biochemickej odpovedi, subjektívnej odpovedi na terapiu, ani v jej trvaní. Výsledky klinických štúdií s abiraterónom sú uvedené v nasledujúcom texte.

Napriek tomu, že celková denná dávka syntetických glukokortikoidov používaných v liečbe karcinómu prostaty je relatívna nízka (pozri aj tabuľka), môžu v závislosti od dávky lieku a dĺžky trvania terapie viesť k vzniku nežiaducich účinkov, ku ktorým patrí Cushingov syndróm, Addisonov syndróm (potlačenie tvorby ACTH → atfia nadobličiek → znížená schopnosť syntézy kortizolu)

pri náhlom vysadení, rozvoj diabetes mellitus 2. typu (zvýšená glukoneogenéza v pečeni → zhoršené vychytávanie glukózy v periférnych tkanivách → inhibícia účinku inzulínu), svalová atrofia, zvýšené riziko fraktúr v súvislosti s osteoporózou, imunosporesia a s ňou súvisiace infekcie, psychické poruchy (depresívne stavy, psychózy).

7.3 Glukokortikoidy a abiraterón

Abiraterón predstavuje malú molekulu, ktorá selektívne inhibuje syntézu 17- α -hydroxylázy (génový produkt CYP17A1). Inhibícia uvedeného enzýmu blokuje reziduálnu gonadálnu aj non-gonadálnu steroidogénu androgénov, vrátane syntézy androgénov nádorovými bunkami karcinómu prostaty. Keďže abiraterón inhibuje aj tvorbu kortizolu, pacienti v klinických štúdiách súčasne dostávali prednizón s cieľom substituovať deficienciu endogénnych glukokortikoidov a potlačiť syntézu ACTH (adrenokortikotropný hormón).

V kontexte témy prehľadového článku je potrebné uviesť dve placebom kontrolované klinické štúdie fázy 3 s abiraterónom. Do prvej (18) randomizovali 1195 mužov predliečených docetaxelom, a to do experimentálneho ramena (abiraterón 1000 mg denne *per os* spolu s prednizónom 5 mg dvakrát denne *per os*) alebo kontrolnej skupiny (placebo s prednizónom 5 mg dvakrát denne *per os*). Pacienti pokračovali v liečbe do progresie choroby, ktorá bola definovaná ako klinické zhoršenie bolesti spojené s poklesom výkonnostného stavu a/alebo objektívna progresia preukázaná zobrazovacími vyšetřovacími metódami. Samotný vzostup PSA v plazme alebo absencia poklesu hodnôt PSA neboli dôvodom pre prerušenie terapie.

Celkové prežívanie bolo pri mediáne sledovania 20 mesiacov signifikantne lepšie u chorých liečených abiraterónom (15,8 oproti 11,2 mesiacom, HR 0,74), dlhší bol aj čas do PSA progresie (8,5 oproti 6,6 mesiacom), rádiologické prežívanie bez progresie (5,6 oproti 3,6 mesiacom) a dosiahnuté percento objektívnych PSA odpovedí (29,5 oproti 6,5%). Celková prognóza pacientov s viscerálnymi metastázami bola síce horšia v porovnaní s mužmi s výlučným postihnutím skeletu a lymfatických uzlín, z terapie abiraterónom však profitovali obe podskupiny (medián OS 12,9 oproti 8,3 mesiacom) (19).

Z celkového počtu pacientov v štúdiu malo viac ako 90% kostné metastázy, 41% mužov s kostnými metastázami uvádzalo bolesť (20). Abiraterón v porovnaní s placebom signifikantne zvýšil percento chorých, ktorí udávali zmiernenie bolesti (45 oproti 29%), úľavu od bolesti pritom pacienti liečení abiraterónom dosahovali skôr (5,6 oproti 13,7 mesiacom). Napriek tomu, že percento výskytu

udalostí vo vzťahu ku kostným metastázam (patologická fraktúra, kompresia spinálnej miechy, potreba paliatívnej rádioterapie a/alebo chirurgického výkonu) bolo porovnateľné (23% v abiraterónovom ramene a 25% v placebovej skupine), čas do prvej udalosti bol signifikantne dlhší pri terapii abiraterónom (medián 25 oproti 20 mesiacom).

Z pohľadu klinického manažmentu je potrebné zdôrazniť dve skutočnosti:

1. Samotný vzostup hodnôt PSA v plazme resp. PSA progresia bez dôkazu progresie choroby zobrazovacími vyšetrovacími metódami nie je dôvodom pre ukončenie liečby ARTA (terapia cielená na androgénový receptor).

2. Gamagrafická progresia choroby pri poklese PSA v plazme nie je dôvodom pre ukončenie terapie. Výsledky štúdie (21) totiž ukázali, že u pacientov liečených abiraterónom s poklesom PSA v plazme po 3 mesiacoch o 50%, ale súčasným zhoršením gamagrafického nálezu, viedlo pokračovanie liečby k jeho stabilizácii resp. zlepšeniu.

Indikácia abiraterónu *u chemoterapiou (docetaxelom) nepredliečených pacientov s metastatickým kastročne rezistentným karcinómom prostaty* sa opiera o výsledky štúdie (22-24), do ktorej randomizovali 1088 mužov s asymptomatickým alebo minimálne symptomatickým ochorením, a to do experimentálneho ramena abiraterón s prednizónom alebo kontrolnej skupiny placebo s prednizónom.

Pri mediáne sledovania 49 mesiacov bolo prežívanie v ramene s abiraterónom signifikantne dlhšie v porovnaní s kontrolou o viac ako 4 mesiace (34,7 oproti 30,3 mesiacov, HR 0,81) (22), pričom abiraterón (s prednizónom) po progresii na placebe (s prednizónom) dostávalo 44% chorých.

Rádiologické prežívanie bez progresie bolo v čase tretej plánovanej predbežnej analýzy signifikantne lepšie pri liečbe abiraterónom (medián 16,5 oproti 8,2 mesiacov, HR 0,52) (23). Abiraterón v porovnaní s placebom významne predĺžil čas do začatia terapie cytostatikami, znížil dávku používaných opiátov, oddialil PSA progresiu, zhoršenie celkového výkonnostného stavu, progresiu bolesti a zhoršenie kvality života (24).

7.4 Glukokortikoidy a enzalutamid

Enzalutamid pôsobí ako kompetitívny inhibítor androgénov, ktorých mechanizmus účinku spočíva vo väzbe na AR. Vyblokovaním androgénov pochopiteľne nie je možná dimerizácia receptorov, translokácia do jadra a následná expresia génov, ktorých produkty stimulujú rast zhubného nádoru.

Efektivitu samotného enzalutamidu 160 mg tbl. raz dene *per os* (protokol umožňoval ale nevyžadoval pridanie prednizónu) oproti placebo ***u mužov s kastračne rezistentným karcinómom prostaty predliečených docetaxelom*** dokázala štúdia AFFIRM (25). V štúdiovej populácii bolo 50% pacientov predliečených tromi alebo viacerými líniami hormonálnej terapie a 25% dvomi alebo viacerými cytostatickými režimami. V čase odslepenia štúdie po dosiahnutí vopred stanoveného počtu úmrtí bolo celkové prežívanie v enzalutamidovom ramene v porovnaní s placebom dlhšie o takmer 5 mesiacov (18,4 oproti 13,6 mesiacom, HR 0,63).

Enzalutamid signifikantne zlepšil aj ďalšie ukazovatele ako objektívna PSA odpoveď, čas do PSA progresie, rádiologické prežívanie bez progresie, čas do prvej udalosti vo vzťahu ku kostným metastázam a kvalita života (26). Z nežiaducich účinkov dominovali predovšetkým únava, hnačka, návaly tepla, bolesť kostí a svalov, bolesť hlavy a záchvaty, ktoré sa pri liečbe placebom nevyskytovali vôbec (25).

Pri subanalýze podskupiny mužov starších ako 74 rokov bolo zlepšenie OS a TTP porovnateľné s výsledkami dosiahnutými v celej štúdiovej populácii (27).

Post hoc analýza výsledkov štúdie AFFIRM (28) ukázala, že užívanie glukokortikoidov bolo spojené so zhoršením celkového prežívania (medián 11,5 mesiacov v porovnaní s nedosiahnutým, HR 0,40), avšak benefit z terapie enzalutamidom bol aj v tejto podskupine signifikantný. U pacientov súčasne užívajúcich glukokortikoidy sa zaznamenalo viac nežiaducich účinkov liečby enzalutamidom stupňa 3 a 4 (únavový syndróm, anémia, dorzalgie, kompresia spinálnej miechy a fraktúry).

Na molekulovej úrovni je zhoršenie prežívanie pri súčasnej liečbe enzalutamidom a glukokortikoidmi možné vysvetliť stratou androgénom sprostredkovej inhibície expresie glukokortikoidných receptorov (GR). V bunkách karcinómu prostaty AR priamo potláčajú expresiu GR. Väzbou enzalutamidu na AR sú blokované androgény, pričom dochádza k zosilneniu expresie GR. V tejto situácii sa syntetické glukokortikoidy viažu na dimerizovaný GR a po následnej translokácii do jadra dochádza k expresii rovnakých génov ako indukujú AR (29).

Účinnosť enzalutamidu oproti placebo ***u chemoterapiou (docetaxelom) nepredliečených mužov s metastatickým kastračne rezistentným karcinómom prostaty*** dokázala štúdia fázy 3 PREVAIL (30), ktorá bola ukončená pri mediáne sledovania 22 mesiacov po vopred naplánovanej predbežnej analýze, kedy enzalutamid signifikantne zlepšil OS (32,4 oproti 30,2 mesiacov, HR 0,71), znížil riziko rádiologickej progresie (ročné prežívanie bez progresie 65% oproti 14%, HR 0,19), zlepšil čas do začiatku chemoterapie, čas do prvej udalosti vo vzťahu ku kostným metastázam a čas do PSA

progresie. Glukokortikoidy dostávali v štúdií PREVAIL iba 4% pacientov, pričom subanalýza výsledkov v rámci tejto podskupiny publikované neboli.

7.5 Mechanizmy získanej rezistencie na ADT

Progresia CRPC napriek ADT s kastročnými hodnotami testosterónu v plazme vysvetľujú viaceré dokázané mechanizmy získanej rezistencie, a to:

a) amplifikácia a následná nadmerná expresia AR, ktorá je príčinou hypersenzitivity nádorových buniek na kastročné hladiny cirkulujúcich androgénov (31),

b) mutácie AR, ktoré umožnia aktiváciu AR signalizácie prostredníctvom neandrogémových ligandov vrátane endogénnych aj syntetických glukokortikoidov (32),

c) syntéza androgénov nádorovými bunkami karcinómu prostaty, ktoré autokrinne stimulujú AR (33),

d) aktivačné mutácie génov kódujúcich enzýmy, ktoré sú potrebné pre syntézu androgénov, napr. **17- α -hydroxylázu** (34),

e) vznik fúzneho génu TMPRESS2-ERG sprosredkovaného AR (35),

f) aktivácia AR inými faktormi ako androgény, napr. epidermálnym rastovým faktorom (EGF) alebo inzulínu-podobným rastovým faktorom 1 (IGF-1) (36),

g) existencia AR variantov s chýbajúcou ligandy viažucou doménou, pri ktorých nie je potrebná aktivácia AR androgénmi alebo inými molekulami (37),

h) amplifikácia GR so skríženou stimuláciou cieľových génov AR (38),

i) regenerácia na androgény rezistentných nádorových buniek kmeňovými bunkami (39),

j) iné mechanizmy rezistencie, ktorých spoločným menovateľom je nezávislosť od AR alebo GR, napr. strata aktivity tumor supresorového génu PTEN (fosfatidylinozitol-3,4,5-trifosfatáza) (40).

Uvedený výpočet nemožno považovať za konečný. Je možné predpokladať, že so zavedením nových liekov do liečby CRPC budú identifikované ďalšie klinicky relevantné mechanizmy vzniku získanej rezistencie.

Záverom, syntetické glukokortikoidy zostávajú naďalej integrálnou súčasťou terapie kastročne rezistentného karcinómu prostaty (CRPC) jednak v kombinácii iba s ADT u symptomatických

predliečených mužov, najmä pre ich pozitívny vplyv na nádorovú bolesť a pre zlepšenie kvality života, jednak ako kombinovaná liečba aj s taxánmi pre schopnosť zmierniť ich nežiaduce účinky a mitoxantrónom pre výborný paliatívny účinok bez vplyvu na prežívanie, a jednak v kombinácii aj s abiraterónom, inhibujúceho syntézu kotizolu, ako substitučná terapia. Pri kompresii spinálnej miechy, nožnej komplikácii metastatického karcinómu prostaty, je indikovaná intravenózna aplikácia dexametazónu. Publikované experimentálne a limitovane aj klinické práce dokazujú, že súčasné užívanie glukokortikoidov vedie k vzniku rezistencie na enzalutamid s negatívnym vplyvom na celkové prežívanie, takže tejto liečebnej kombinácii by sme sa v klinickej praxi mali vyhnúť.

Literatúra

1. CLARK, B.J., PROUGH, R.A. a KLINGE, C.M. Mechanisms of Action of Dehydroepiandrosterone. *Vitam Horm.* 2018, vol. 108, s. 29-73. DOI: 10.1016/bs.vh.2018.02.003
2. HEINLEIN, C.A. a CHANG, C. Androgen receptor in prostate cancer. *Endocr Rev.* 2004, 25(2), 276-308. DOI: 10.1210/er.2002-0032
3. HUGGINS, C. a HODGES, C.V. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. *J Urol.* 2002, 168(1), 9-12. DOI: 10.1016/s0022-5347(05)64820-3
4. MANGELSDORF, D.J., THUMMEL, C., BEATO, M. et al. The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell.* 1995, 83(6), 835-839. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90199-x
5. STORLIE, J.A., BUCKNER, J.C., WISEMAN, G.A. et al. Prostate specific antigen levels and clinical response to low dose dexamethasone for hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *Cancer.* 1995, 76(1), 96-100. DOI: DOI: 10.1002/1097-0142(19950701)76:1<96::aid-cncr2820760114>3.0.co;2-e
6. SARTOR, O., WEINVERGER, M., MOORE, A. et al. Effect of prednisone on prostate-specific antigen in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Urology.* 1998, 52(2), 252-256. DOI: 10.1016/s0090-4295(98)00149-6
7. TANNOCK, I., GOSPODAROWICZ, M., MEAKIN, W. et al. Treatment of metastatic prostatic cancer with low-dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. *J Clin Oncol.* 1989, 7(5), 590-597. DOI: 10.1200/JCO.1989.7.5.590
8. PATEL, S.R., KVOLS, L.K., HAHN, R.G. et al. A phase II randomized trial of megestrol acetate or dexamethasone in the treatment of hormonally refractory advanced carcinoma of the prostate. *Cancer.* 1990, 66(4), 655-658. DOI: 10.1002/1097-0142(19900815)66:4<655::aid-cncr2820660409>3.0.co;2-p
9. KELLY, W.K., CURLEY, T., LEIBRETZ, C. et al. Prospective evaluation of hydrocortisone and suramin in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol.* 1995, 13(9), 2208-2213. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.9.2208

10. NISHIYAMA, T. a TERUNUMA, M. Hormone/antihormone withdrawal and dexamethasone for hormone-refractory prostate cancer. *Int J Urol*. 1998, 5(1), 44-47. DOI: 10.1111/j.1442-2042.1998.tb00233.x
11. WEIZMAN, A.L., SHELTON, G., ZUECH, N. et al. Dexamethasone does not significantly contribute to the response rate of docetaxel and estramustine in androgen independent prostate cancer. *J Urol*. 2000, 163(3), 834-847.
12. NISHIMURA, K., NONOMURA, N., YASUNAGA, Y. et al. Low doses of oral dexamethasone for hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer*. 2000, 89(12), 2570-2576. DOI: 10.1002/1097-0142(20001215)89:12<2570::aid-cnrc9>3.0.co;2-h
13. SRINIVAS, S., KRISHNAN, A.V., COLOCCI, N. et al. Phase II study evaluating oral triamcinolone in patients with androgen-independent prostate cancer. *Urology*. 2006, 67(5), 1001-1006. DOI: 10.1016/j.urology.2005.11.004
14. TANNOCK, I.F., OSOBA, D., STOCKLER, M.R. 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), 1756-1764. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.6.1756
15. KANTOFF, P.W., 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), 2506-2513. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.8.2506
16. BERRY, W., DAKHIL, S., MODIANO, M. et al. Phase III study of mitoxantrone plus low dose prednisone versus low dose prednisone alone in patients with asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Urol*. 2002, 168(6), 2439-2443. DOI: 10.1097/01.ju.0000035648.32750.00
17. FOSSA, S.D., SLEE, P.H., BRAUSI, M. et al. Flutamide versus prednisone in patients with prostate cancer symptomatically progressing after androgen-ablative therapy: a phase III study of the European organization for research and treatment of cancer genitourinary group. *J Clin Oncol*. 2001, 19(1), 62-71. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.1.62
18. DE BONO, J.S., LOGOTHETIS, C.J., MOLINA, A. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011, 364(21), 1995-2005. DOI: 10.1056/NEJMoa1014618
19. GOODMAN, O.B., FLAIG, T.W., MOLINA, A. et al. Exploratory analysis of the visceral disease (VD) patient subset in COU-AA-301, a phase III study of abiraterone acetate (AA) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol*. 2013, vol. 31, no. 6, Suppl 6, Abstract no. 14. DOI: 10.1200/jco.2013.31.6_suppl.14
20. LOGOTHETIS, C.J., BASCH, E., MOLINA, A. et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012, 13(12), 1210-1217. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70473-4
21. RYAN, C.J., SHAH, S., EFSTATHIOU, E. et al. Phase II study of abiraterone acetate in chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer displaying bone flare discordant with serologic response. *Clin Cancer Res*. 2011, 17(14), 4854-4861. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0815

22. RATHKOPF, D.E., SMITH, M.R., DE BONO, J.S. et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy. *Eur Urol.* 2014, 66(5), 815-825. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.02.056
23. RYAN, C.J., SMITH, M.R., FIZAZI, K. et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015, 16(2), 152-160. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71205-7
24. RYAN, C.J., SMITH, M.R., DE BONO, J.S. et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013, 368(2), 138-148. DOI: 10.1056/NEJMoa1209096
25. SCHER, H.I., FIZAZI, K., SAAD, F. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012, 367(13), 1187-1197. DOI: 10.1056/NEJMoa1207506
26. FIZAZI, K., SCHER, H.I., MILLER, K. et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *Lancet Oncol.* 2014, 15(10), 1147-1156. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70303-1
27. STERNBERG, C., DE BONO, J.S., CHI, K.N. et al. Outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: Results from the phase III AFFIRM trial. *J Clin Oncol.* 2013, vol. 31, Suppl. 6, Abstract no. 16. DOI: 10.1200/jco.2013.31.6_suppl.16
28. SCHER, H., FIZAZI, K., SAAD, F. et al. Impact of on-study corticosteroid use on efficacy and safety in the phase III AFFIRM study of enzalutamide (ENZA), an androgen receptor inhibitor. *J Clin Oncol.* 2013, vol. 31, Suppl 6, Abstract no. 6. DOI: 10.1200/jco.2013.31.6_suppl.6
29. ARORA, V.K., SCHENKEIN, E., MURALI, R. et al. Glucocorticoid receptor confers resistance to antiandrogens by bypassing androgen receptor blockade. *Cell.* 2013, 155(6), 1309-1322. DOI: 10.1016/j.cell.2013.11.012
30. BEER, T.M., ARMSTRONG, A.J., RATHKOPF, D.E. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014, 371(5), 424-433. DOI: 10.1056/NEJMoa1405095
31. VISAKORPI, T., HYYTINEN, E., KOIVISTO, P. et al. In vivo amplification of the androgen receptor gene and progression of human prostate cancer. *Nat Genet.* 1995, 9(4), 401-406. DOI: 10.1038/ng0495-401
32. CHANG, C.Y., WALTHER, P.J. a MCDONNELL, D.P. Glucocorticoids manifest androgenic activity in a cell line derived from a metastatic prostate cancer. *Cancer Res.* 2001, 61(24), 8712-8717.
33. MOSTAGHEL, E.A., PAGE, S.T., LIN, D.W. et al. Intraprostatic androgens and androgen-regulated gene expression persist after testosterone suppression: therapeutic implications for castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res.* 2007, 67(10), 5033-5041. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3332
34. CHANG, K.H., LI, R., KURI, B. et al. A gain-of-function mutation in DHT synthesis in castration-resistant prostate cancer. *Cell.* 2013, 154(5), 1074-1084. DOI: 10.1016/j.cell.2013.07.029
35. CLARK, J.P. a COOPER, C.S. ETS gene fusions in prostate cancer. *Nat Rev Urol.* 2009, 6(8), 429-439. DOI: 10.1038/nrurol.2009.127

36. CULIG, Z., HOBISCH, A., CRONAUER, M.V. et al. Androgen receptor activation in prostatic tumor cell lines by insulin-like growth factor-I, keratinocyte growth factor, and epidermal growth factor. *Cancer Res.* 1994, 54(20), 5474-5478.
37. DEHM, S.M., SCHMIDT, L.J., HEEMRS, H.V. et al. Splicing of a novel androgen receptor exon generates a constitutively active androgen receptor that mediates prostate cancer therapy resistance. *Cancer Res.* 2008, 68(13), 5469-5477. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0594
38. ARORA, V.K., SCHENKEIN, E., MURALI, R. et al. Glucocorticoid receptor confers resistance to antiandrogens by bypassing androgen receptor blockade. *Cell.* 2013, 155(6), 1309-1322. DOI: 10.1016/j.cell.2013.11.012
39. SAMPIERI, K. a FODDE, R. Cancer stem cells and metastasis. *Semin Cancer Biol.* 2012, 22(3), 187-193. DOI: 10.1016/j.semcancer.2012.03.002
40. CARVER, B.S., CHAPINSKI, C., WINGVIPAT, J. et al. Reciprocal feedback regulation of PI3K and androgen receptor signaling in PTEN-deficient prostate cancer. *Cancer Cell.* 2011, 19(5), 575-586. DOI: 10.1016/j.ccr.2011.04.008

ZOZNAM TABULIEK

Tab. 5.1 Porovnanie primárneho cieľa štúdií s novými nesteroidnými antiandrogénmi

Tab. 6.1 Prehľad liečebných postupov u mužov s metastatickým CRPC s ovplyvnením celkového prežívania (2)

Tab. 7.1 Prospektívne štúdie fázy 2 – glukokortikoidy v monoterapii karcinómu prostaty