

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

1. Lékařská fakulta



**Léčba metastatického kastračně rezistentního  
karcinomu prostaty pomocí léků cílených na  
androgenní receptor**

---

HABILITAČNÍ PRÁCE

---

Obor: Onkologie

MUDr. Igor Richter, Ph.D.  
Onkologická klinika 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice  
Václavská 800, 140 59 Praha 4

2022

## PODĚKOVÁNÍ

Je pro mě milou povinností upřímně poděkovat všem, kteří mi při vzniku habilitační práce pomáhali.

Děkuji MUDr. Jiřímu Bartošovi, MBA, přednostovi Onkologického centra Krajské nemocnice Liberec, a.s. za vytvoření příznivých pracovních podmínek umožňujících léčit pacienty a provádět jejich analýzu v rámci předkládané habilitační práce.

Děkuji doc. MUDr. Tomáši Büchlerovi, Ph.D. a doc. MUDr. Radce Lohynské, Ph.D., přednostům Onkologické kliniky 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice, za možnost podílet se na pregraduální i postgraduální výuce v rámci 1. LF UK.

Můj dík patří Mgr. Haně Kolářové, Ph.D. za precizní zpracování statistické analýzy.

Můj dík patří doc. MUDr. Tomáši Jiráskovi, Ph.D. z Oddělení patologie Krajské nemocnice Liberec, a.s., ve kterém byla s mimořádní pečlivostí prováděná imunohistochemická vyšetření. Zvláštní poděkování patří také kolegům, se kterými se pravidelně setkávám na onkologickém multidisciplinárním týmu, bez kterého bychom naše pacienty s metastatickým kastrocně rezistentním karcinomem prostaty nemohli optimálně léčit.

V neposlední řadě děkuji své rodině (Sylvie, Igor, Ilja a Andrej) za pochopení a podporu při přípravě habilitační práce.

## OBSAH

PODĚKOVÁNÍ	1
SEZNAM ZKRATEK	3
1. ÚVOD	5
1.1. Epidemiologie a základní charakteristika onemocnění	5
1.2. Rizikové faktory	8
1.3. Klinické příznaky	9
1.4. Staging onemocnění a diagnostický postup	10
1.5. Prostatický specifický antigen	13
1.6. Stratifikace karcinomu prostaty do rizikových skupin	15
1.7. Léčba lokalizovaného onemocnění	16
1.7.1. Observace a aktivní sledování	16
1.7.2. Radikální prostatektomie	18
1.7.3. Radikální radioterapie	18
1.7.4. Hormonální léčba	20
1.7.5. Léčebný algoritmus lokalizovaného karcinomu prostaty	22
1.7.6. Adjuvatní radioterapie po radikální prostatektomii	23
1.7.7. Terapie recidiv po předchozí lokální léčbě	23
1.8. Metastatický hormon senzitivní karcinom prostaty	25
1.9. Kastrálně rezistentní karcinom prostaty	28
1.9.1. Nemetastatický kastrálně rezistentní karcinom prostaty	29
1.9.2. Metastatický kastrálně rezistentní karcinom prostaty	31
1.10. Mechanismus vzniku kastrálně rezistentního onemocnění	41
1.11. Molekulární vyšetření	45
2. CÍLE PRÁCE	47
3. PACIENTI A METODY	48
3.1. Soubor pacientů	48
3.2. Terapie	53
3.3. Metodika laboratorních vyšetření	54
3.4. Statistické zpracování	56
4. VÝSLEDKY	57
4.1. Analýza přežití bez známek progresu	60
4.2. Analýza celkového přežití	73
4.3. Molekulární vyšetření – stanovení exprese PD-L1	88
4.4. Coxova regresní analýza	91
4.5. Následná terapie	92
4.6. Toxicita léčby	93
5. DISKUZE	95
4.1. Sekvence léčby metastatického kastrálně rezistentního karcinomu prostaty	95
4.2. Vzájemné srovnání abirateronu a enzalutamidu	100
4.3. Vlastní soubor	102
6. ZÁVĚR	108
7. LITERATURA	109
8. SEZNAM PUBLIKAČNÍ AKTIVITY AUTORA	139

## SEZNAM ZKRATEK

ADT	Androgen deprivace léčba
AR	Androgenní receptor
ARTA	Léčba cílená na androgenní receptor (AR targeted treatment)
CI	Interval spolehlivosti
CRPC	Kastračně rezistentní karcinom prostaty
nmCRPC	Nemetastatický kastračně rezistentní karcinom prostaty
mCRPC	Metastatický kastračně rezistentní karcinom prostaty
CSS	Nádor specifické přežití
ČOS	Česká onkologická společnost
DHT	Dihydrotestosteron
DRE	Digitální vyšetření prostaty konečníkem
EAU	Evropská urologická asociace
ESMO	Evropská společnost pro klinickou onkologii
GS	Gleasonovo skóre
Gy	Gray
HDR	Brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem
HR	Hazard ratio
mHSPC	Metastatický hormon senzitivní karcinom prostaty
HT	Hormonální léčba
CHT	Chemoterapie
IMRT	Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku
IGRT	Radioterapie řízená obrazem
ISUP	Mezinárodní společnost pro urologickou patologii
KNL	Krajská nemocnice Liberec
KPS	Celkový výkonnostní stav podle Karnofského
LBD	Ligand vázající doména androgenového receptoru
LDR	Brachyterapie s nízkým dávkovým příkonem
LHRH	Hormon uvolňující luteinizační hormony
MDT	Multidisciplinární tým
MRI	Magnetická rezonance
mpMRI	Multiparametrická magnetická rezonance

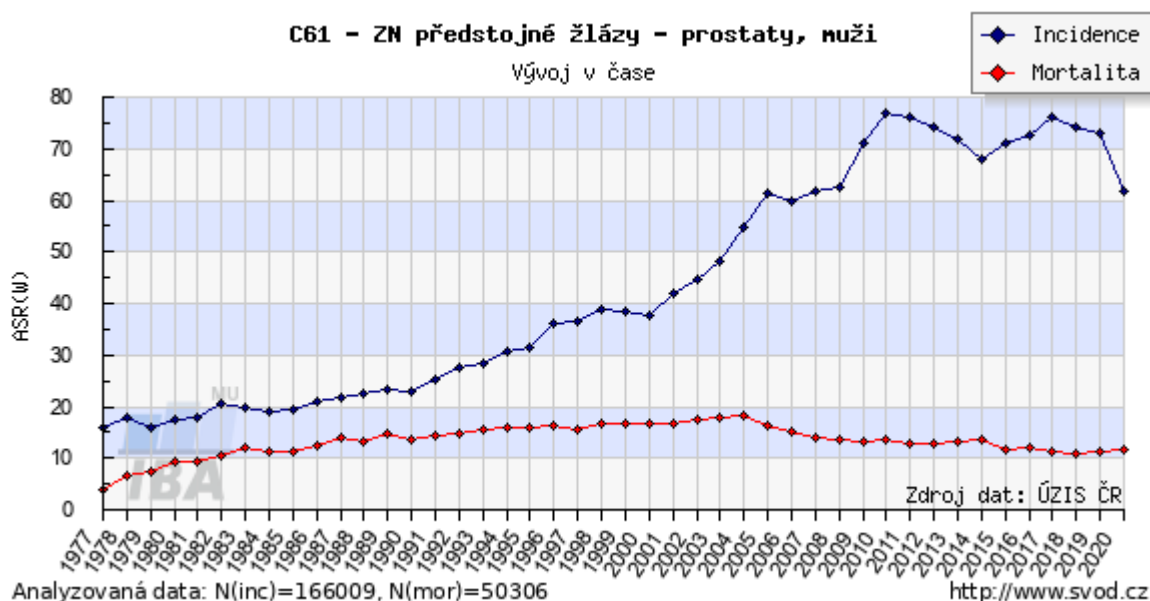
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NR	Nereportované
NÚ	Nežádoucí účinky
OS	Celkové přežití
p	p-hodnota
PD-1	Receptor buněčné programované smrti 1
PD-L1	Ligand pro receptor buněčné programované smrti 1
PET	Pozitronová emisní tomografie
PFS	Přežití bez známek progresu
PS	Performance status
PSA	Prostatický specifický antigen
PSA-DT	Čas zdvojení prostatického specifického antigenu
PSMA	Prostatický specifický membránový antigen
RAPE	Radikální prostatektomie
RT	Radioterapie
TRUS	Transrektální sonografie
VMAT	Volumetricky modelovaná pohybová radioterapie
ZN	Zhoubný nádor

# 1. ÚVOD

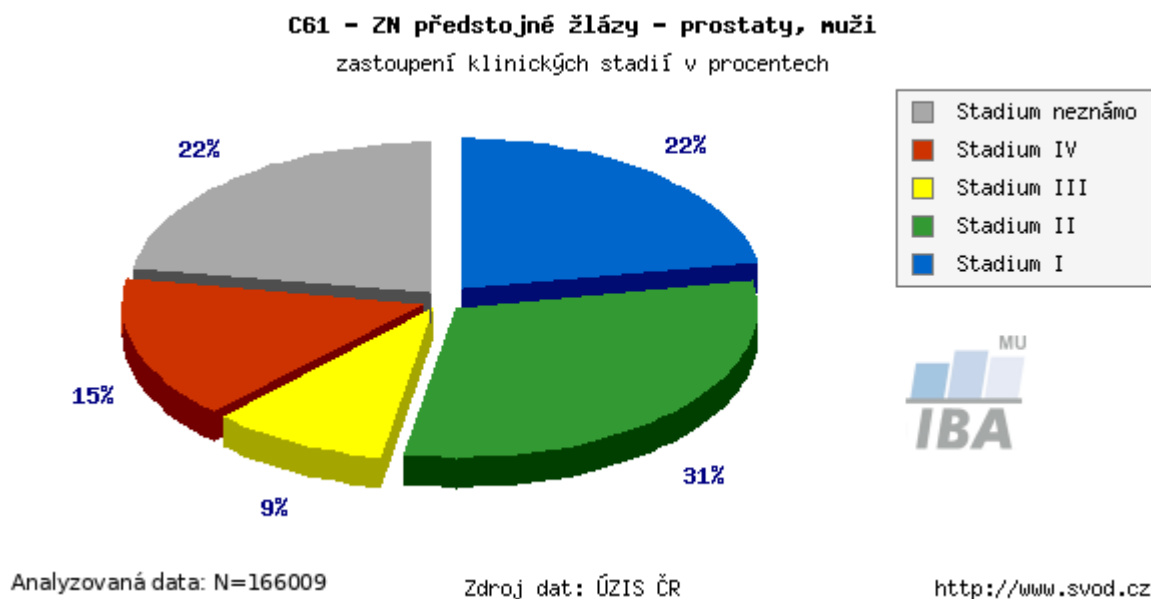
## 1.1. Epidemiologie a základní charakteristika onemocnění

Zhoubné nádory prostaty patří v České republice mezi nejčastější onkologická onemocnění u mužů. V roce 2020 byla incidence a mortalita tohoto onemocnění přepočtená na světový standard (ASR-W) 61.66 a 11.47. V absolutním počtu byl v roce 2020 karcinom prostaty zjištěn u 6836 mužů a 1524 mužů na toto onemocnění zemřelo [1]. Incidence karcinomu prostaty výrazně roste od 90. let 20. století až do roku 2011, kdy dochází dokonce přechodně k jejímu poklesu. Od roku 2015 je opět zaznamenán vzestup incidence. Za příčinu vzestupu incidence lze považovat narůstající počet transuretrálních resekcí z důvodu benigní hypertrofie prostaty s náhodným záchytem karcinomu a četné vyšetřování PSA u asymptomatických mužů. Incidence je tedy zvýšená převážně o nižší stadia onemocnění [2]. V roce 2020 byl evidován nižší počet nově diagnostikovaných případů, nejspíše i v souvislosti s proběhlou epidémií onemocnění COVID19. Mortalita ve srovnání s incidencí zaznamenala mnohem menší vzestup, od roku 2013 je pozorován spíše její pokles (obr. č. 1). Karcinom prostaty je onemocnění hlavně starších mužů. Největší incidence je ve věkové skupině 70–74 let. Více než 50 % případů je zaznamenáno v klinickém stadiu I a II podle TNM klasifikace [1, 3]. Přibližně 15 % případů je diagnostikováno jako lokálně pokročilý nádor šířící se do okolních tkání (rektum, svěrače, pánevní stěna), dále onemocnění s postižením regionálních lymfatických uzlin nebo onemocnění s přítomností vzdálených metastáz (obr. č. 2).

Obr. č. 1. Incidence a mortalita zhoubných nádorů prostaty [1]



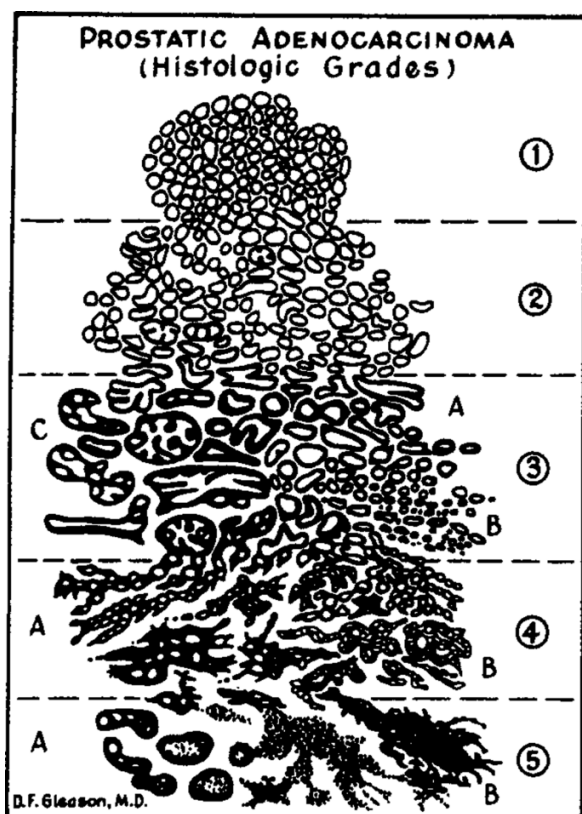
Obr. č. 2. Zastoupení klinických stadií ZN prostaty [1]



Incidence karcinomu prostaty v ČR je pod průměrem incidence Evropské unie, ve které má prvenství Francie. V rámci ČR je nevyšší incidence karcinomu prostaty pozorovaná ve Zlínském kraji, nejnižší v kraji Středočeském a Plzeňském.

Histologicky je nejčastějším typem acinární adenokarcinom, který vychází z epitelu acinů proximálních ductů. Nejčastěji vzniká karcinom v periferní zóně prostaty, méně často v přechodné zóně a nejméně často vzniká karcinom v centrální části prostaty [4]. Vzácně se v prostatě vyskytují ductální adenokarcinomy, karcinomy z přechodného epitelu, malobuněčný karcinom či karcinom ze světlých buněk. Vzácně jsou i primární lymfomy prostaty. Vzhledem k časté nehomogenitě nádorové tkáně se používá speciální systém nádorového gradingu – Gleasonovo skóre (GS). Kromě stupně diferenciací nádorové tkáně zohledňuje i jeho četnost ve vyšetřovaném vzorku. Klasifikace byla poprvé použita v 70. letech 20. století [5]. Systém popisoval architekturu, vzhled, velikost nádorových žlázek a rozlišoval celkem pět typů histologických obrazů (obr. č. 3) [6].

Obr. č. 3. Grading systém adenokarcinomu prostaty. Převzato z [6]



Při hodnocení GS se sčítají 2 nejčastěji zastoupené histologické typy nebo se zdvojnásobuje hodnota grade, pokud je zastoupen pouze jeden typ. S dalším rozvojem laboratorních metod dochází k přesnější diagnostice, proto proběhlo několik modifikací GS systému na doporučení Mezinárodní společnosti pro urologickou patologii (International Society of Urological Pathology, ISUP). Modifikace navíc zohledňují i klinický význam hodnoty GS na celkové léčebné výsledky eventuálně rizika vzniku recidiv po lokální léčbě [7–11]. Na podkladě modifikace systému je minimální hodnota GS získaného z punkční biopsie 3+3. Hodnoty 1+1 představují převážně atypickou adenomatózní hyperplazii, hodnoty 1+2 nebo 2+2 jsou typické pro ohraničená ložiska, což nelze z punkce posoudit. Hodnoty GS 2+2 lze ojediněle stanovit z materiálu po transuretrální resekci prostaty. Podle GS se karcinomy prostaty rozdělují na dobře diferencované (GS  $\leq 6$ ), středně diferencované (GS 7) a špatně diferencované (GS 8–10). Hodnoty GS lze dále klasifikovat do jednotlivých prognostických skupin definovaných na podkladě přežití bez známek progresu PSA (tab. č. 1) [12]. Důležitou změnou modifikace hodnocení GS je i definice významného klinického rozdílu mezi GS 3+4 a GS 4+3 [13]. Proto někdy uváděná souhrnná hodnota GS 7 není jednoznačná.



Tab. č. 1. Prognostické skupiny adenokarcinomu prostaty podle Gleason skóre [12]

<b>GS</b>	<b>Prognostická skupina podle ISUP</b>	<b>Dvouleté přežití bez známek PSA relapsu u pacientů po biopsii (%)</b>
≤ 6	I	97.1
3+4	II	90.6
4+3	III	79.9
8	IV	70.9
9–10	V	51.5

## 1.2. Rizikové faktory

Riziko vzniku karcinomu prostaty významně souvisí s věkem, který patří mezi silný rizikový faktor. Onemocnění je vzácné u mužů mladších 40 let, postupně dochází k významnému nárůstu incidence s kulminací v osmé dekádě života [1, 14]. Dalším významným rizikovým faktorem karcinomu prostaty je rasová příslušnost. Nejvyšší výskyt karcinomu prostaty je pozorován u Afričanů a Afroameričanů, nejnižší incidence je v asijské populaci [15]. Incidence karcinomu prostaty byla často spojována s koncentrací testosteronu a jeho metabolitu dihydrotestosteronu. V roce 2008 byla publikována metaanalýza 18 prospektivních klinických studií hodnotící celkem 3886 pacientů s karcinomem prostaty. Metaanalýza neprokázala závislost vzniku karcinomu prostaty od přítomnosti plazmatické koncentrace testosteronu a jeho metabolitů [16]. V rámci hodnocení dietních vlivů na vznik karcinomu prostaty byl prokázán vyšší výskyt u mužů se zvýšenou konzumací živočišných tuků a nižším příjmem ovoce či zeleniny [17, 18]. V posledních letech se diskutuje i příznivý vliv lykopenů obsažených v rajčatech, kterých vyšší příjem je asociován s nižší incidencí letálního karcinomu prostaty, nejspíše na podkladě inhibice angiogeneze [19]. Podobně byl prokázán protektivní vliv na vznik karcinomu prostaty i v případě vyššího příjmu kávy. Zdá se, že větší význam mají nekofeinové složky [20]. Nedávno byla také publikována studie, která prokázala protektivní vliv vyššího počtu ejakulací měsíčně na vznik karcinomu prostaty [21]. Rodinná zátěž se vyskytuje přibližně u 15 % nemocných s karcinomem prostaty [22]. U některých z nich je diagnostikovaná mutace v genech BRCA1 a BRCA2, které mohou zvyšovat incidenci vzniku karcinomu prostaty 3,33× respektive 4,65× oproti průměrné populaci [23]. Přítomnost zárodečných mutací predikuje agresivnější průběh onemocnění [24, 25].

### **1.3. Klinické příznaky**

Vzhledem k četnému vyšetřování PSA u asymptomatické populace, je přibližně 75 % nádorů prostaty diagnostikováno v bezpříznakové fázi. V případě lokální progresy se onemocnění projevuje polakisurií, bolestmi v oblasti pánve, nálezem krve v moči či v ejakulátu, bolestivou ejakulací, snížením kapacity močového měchýře apod. V případě metastatického postižení lymfatických uzlin v oblasti pánve lze pozorovat otoky dolních končetin nebo hlubokou žilní trombózu. Nejčastějším místem šíření karcinomu prostaty v rámci metastázování je kostní systém, jehož postižení se vyskytuje téměř u 90 % pacientů s metastatickým postižením [26]. Proto se onemocnění v případě metastatického postižení může projevit právě v souvislosti s příznaky v oblasti skeletu, jako jsou bolesti, patologické fraktury, poruchy inervace v případě postižení míchy či nervů, nebo metabolickými poruchami (hyperkalcémie).

#### 1.4. Staging onemocnění a diagnostický postup

Klinický staging karcinomu prostaty využívá 8. vydání klasifikace TNM. V porovnání s předchozí verzí je onemocnění T4 N0 M0 nově zařazeno do 3. klinického stadia. TNM staging vychází z digitálního rektálního vyšetření prostaty, eventuálně i z výsledků zobrazovacích metod. TNM klasifikace je uvedena v tabulce č. 2 [3].

Tab. č. 2. TNM klasifikace karcinomu prostaty [3].

<b>T1</b>	T1a	<b>Klinicky nezjistitelný nádor palpačně ani pomocí zobrazovacích metod</b> Nádor zjištěn histologicky náhodně v 5% nebo méně resekované tkáně
	T1b	Nádor zjištěn histologicky náhodně ve více než 5% resekované tkáně
	T1c	Nádor zjištěn při punkční biopsii
<b>T2</b>	T2a	<b>Nádor omezen na prostatu</b> Nádor postihuje polovinu jednoho laloku nebo méně
	T2b	Nádor postihuje více než jednu polovinu jednoho laloku, ne však obou
	T2c	Nádor postihuje oba laloky
<b>T3</b>	T3a	<b>Nádor se šíří přes pouzdro prostaty</b> Extrakapsulární šíření včetně mikroskopického postižení hrdla m. měchýře
	T3b	Nádor infiltruje semenný váček
<b>T4</b>		<b>Nádor je fixován nebo postihuje okolní struktury:</b> zevní svěrač, rektum, levatory, pánevní stěna
<b>N</b>	N0	Regionální mízní uzliny bez metastáz
	N1	Regionální mízní uzliny s metastatickým postižením
<b>M</b>	M0	Bez průkazu vzdálených metastáz
	M1a	Postižení lymfatických uzlin jiných než regionálních
	M1b	Postižení kostního systému
	M1c	Jiná lokalizace metastáz

Mezi klinická vyšetření a zobrazovací metody používané v diagnostice karcinomu prostaty patří:

**Digitální rektální vyšetření prostaty (DRE)** řadíme k základním klinickým postupům. Využívá skutečnost, že většina karcinomů je lokalizovaná v periferní zóně prostaty. Abnormální palpační nález je asociován s vyšším stupněm grade podle ISUP a je indikací k provedení bioptického vyšetření [27].

V rámci diagnostického postupu karcinomu prostaty lze využít i zobrazovací vyšetření. Jejich indikace ale má svá specifika. Jsou obecně indikována u pacientů s předpokládanou délkou přežití nad 5 let nebo v případě přítomnosti symptomů onemocnění.

**Transrektální sonografie (TRUS)** se využívá pro vedení transrektální biopsie. Má vysokou senzitivitu do 80 %, nevýhodou je omezené stanovení kapsulární invaze. Aktuálně představuje v ČR nejrozšířenější postup při histologické verifikaci karcinomu prostaty transrektálním přístupem. Samotné použití TRUS není spolehlivé při diagnostice karcinomu [28].

**Scintigrafie skeletu** je vyšetření kostního systému jako nejčastějšího místa výskytu metastatického postižení. Podle doporučení Evropské společnosti pro klinickou onkologii (European Society for Medical Oncology, ESMO) lze vyšetření indikovat v případě středního a vysokého rizika. Scintigrafie skeletu využívá jako radiofarmakum technecium 99m [29].

**CT vyšetření s kontrastní látkou** má význam při zhodnocení pánevní či paraaortální lymfadenopatie a využívá se ke zhodnocení případného viscerálního postižení [30]. ESMO doporučení navrhuje provést CT vyšetření podobně jako v případě scintigrafie skeletu u pacientů ve střední a vysoké rizikové skupině [29]. Některá doporučení využívají k indikaci CT vyšetření prediktivní modely při zjištění rizika postižení spádových lymfatických uzlin nad 10 %.

**Magnetická rezonance (MRI)** patří k důležitým zobrazovacím vyšetřením v diagnostice karcinomu prostaty. MRI lze využít u pacientů s již potvrzeným karcinomem, poskytuje přesné zobrazení s hodnocením kapsulárního šíření, invazí do semenných váčků a taky dokáže hodnotit lokalizaci nádorových lézí v prostatě. MRI proto dokáže dobře zhodnotit stadium T3 nebo T4 [31]. U pacientů s nízkým rizikem má vyšetření MRI významně nižší senzitivitu na zhodnocení lokálního nálezu [32]. Informace z MRI jsou důležité před indikací chirurgického výkonu k minimalizaci rizika R1 nebo R2 resekce. MRI spektroskopie s lokalizací lézí v prostatě dovoluje při plánování radioterapie eskalovat dávku do postižené oblasti. Další využití MRI je multiparametrická MRI (mpMRI). Význam má u pacientů se zjištěnou elevací PSA před provedením bioptického vyšetření [33]. Cílem je snížit možná rizika plynoucí z biopsie. Podle doporučení Evropské urologické asociace (European Association for Urology, EAU) je v

případě pozitivního nálezu na mpMRI indikována cílená a systémová biopsie. V případě negativního výsledku mpMRI, lze u pacientů s klinickým nesuspektním nálezem biopsii neprovádět. V případě suspektního klinického nálezu lze biopsii naopak indikovat [34]. Po vyšetření mpMRI má cílená transperineální biopsie vyšší výtěžnost než biopsie transrektální [34]. Zobrazení pomocí MRI lze dále fúzovat s TRUS s provedením cílené biopsie prostaty (fúzní biopsie).

**PET/CT nebo PET/MRI** představují novější možnost zobrazení využívající fúzi morfologického zobrazení, pomocí CT či MRI a funkčního vyšetření pomocí aplikovaného radiofarmaka. V diagnostice karcinomu prostaty lze využít několik radiofarmak:  $^{11}\text{C}$ -cholin,  $^{18}\text{F}$ -NaF,  $^{18}\text{F}$ -fluciklovin,  $^{168}\text{Ga}$ -PMSA [36–38]. ESMO doporučení zvažuje možnost použít  $^{11}\text{C}$ -cholin PET/CT nebo  $^{168}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT u pacientů se středním nebo vysokým rizikem [29]. Důvodem je vyšší senzitivita a specificita, než v případě konvenčního CT nebo scintigrafie skeletu. Problémem je horší dostupnost vyšetření a jeho vyšší cena. Některé indikace PET/CT v ČR musí vycházet z aktuální úhradové vyhlášky. Například podání  $^{18}\text{F}$ -fluciklovinu PET/CT je indikováno jenom v případě diagnostiky po předchozí lokální léčbě a elevaci PSA.

### 1.5. Prostatický specifický antigen (PSA)

PSA je enzym, proteáza, produkováný epiteliálními buňkami, které lemují aciny a dukty prostatické tkáně. V největší koncentraci se vyskytuje ve spermatu. Má význam ke zkapalnění semenné tekutiny pro zachování motility s následným usnadněním procesu fertilizace. PSA je v séru převážně vázán v komplexu s alfa 1 – antichymotrypsinem, přibližně 5–40 % je ve volné formě (free PSA–fPSA) [39]. Sérový poločas celkového PSA je 1,9–3,2 dny, poločas volného PSA je necelé 2 hodiny [40, 41]. Kromě karcinomu prostaty lze elevaci PSA pozorovat při infekci močových cest, při akutní prostatitidě, dále při močové retenci, po cystoskopii, po pohlavním styku a při benigní hyperplazii. Vliv rektálního vyšetření na zvýšení koncentrace PSA není jednoznačný [42]. Vyšší hodnoty PSA zvyšují pravděpodobnost přítomnosti karcinomu. Hodnoty PSA se zdají být lepším prediktorem karcinomu než DRE či TRUS [43]. Dlouhodobě byla považována za horní hranici normy hodnota 4 ng/ml, nicméně až 26,9 % pacientů s hodnotou nižší může mít přítomný karcinom (tab. č. 3) [44]. PSA je proto důležité interpretovat jako kontinuální parametr.

Tab. č. 3. Hodnoty PSA a riziko přítomnosti karcinomu [44]

Hodnota PSA (ng/ml)	Riziko přítomnosti karcinomu (%)	Riziko ISUP grade $\geq 2$ (%)
0–0.5	6.6	0.8
0.6–1.0	10.1	1.0
1.1–2.0	17.0	2.0
2.1–3.0	23.9	4.6
3.1–4.0	26.9	6.7

Hodnoty PSA nad 20 ng/ml jsou spojeny ve více než 80 % případů s výskytem karcinomu [45]. Hodnoty PSA v rozmezí 4–10 ng/ml řadíme do takzvané šedé zóny. V tomto případě je senzitivita a specificita PSA na průkaz karcinomu snižená, zvláště při normálním DRE [46, 47]. Za účelem zvýšení senzitivity a specificity s cílem zabránit zbytečnému provádění biopsie prostaty lze definovat další proměnné PSA:

**a) Poměr volné/celkové koncentrace PSA.** Poměr pod 15 % je typický pro přítomnost karcinomu, hodnoty nad 20 % jsou spíše typické pro benigní hyperplazii prostaty [48 - 50].

**b) PSA denzita (PSA–D)** je poměr hodnoty celkového PSA (ng/ml) a objemu prostaty (cm<sup>3</sup>). Objem prostaty je stanoven pomocí TRUS. Vyšší hodnota PSA-D je asociovaná s karcinodem prostaty. Hraniční hodnota PSA–D pro rozlišení benigní hyperplazie a karcinomu prostaty je 0,1 a je spojena se zvýšením specificity PSA pro karcinom až o 50 % [51]. PSA-D může být prognostickým nástrojem, který může pomoci rozhodnout, zda u nemocného indikovat aktivní sledování, či volit aktivní léčebný postup [52].

**c) PSA velocita (PSA–V)** vyjadřuje absolutní vzestup hladiny PSA za definované časové období. Zpravidla se udává v ng/ml/rok. Rychlost vzestupu PSA–V závisí na agresivitě tumoru. Zvýšení hodnoty PSA o 0,75 ng/ml/rok je pokládáno za suspektní pro karcinom, u mladších pacientů lze indikovat bioptické vyšetření již při nižším nárůstu 0,3–0,4 ng/ml/rok. Podle Cartera je zvýšení hodnoty PSA o více než 0,16 ng/ml/rok spojeno až s osminásobným rizikem úmrtí na karcinom prostaty [53].

**d) Věkově specifické PSA** vychází z předpokladu, že horní hranice PSA by měla být stanovena v závislosti na věku mužů [54]. Anderson ve své práci stanovil koncentraci PSA u mužů ve věku 40–49 let do 1,5 ng/ml, ve věku 50–59 let do 2,5 ng/ml, ve věku 60–69 let do 4,5 ng/ml. Ve věku 70–79 let do 7,5 ng/ml [55].

**e) Čas zdvojení PSA (PSA–DT)** je doba, během které dojde ke zdvojnásobení koncentrace PSA v séru. Na rozdíl od PSA–V je čas zdvojení PSA nezávislý na hodnotě původní koncentrace. Pomocí PSA–DT lze rozlišit předpoklad vzniku lokální recidivy od rozvoje metastatického postižení pacientů po radikální prostatektomii. Klinická studie prokázala po radikální prostatektomii PSA–DT 4,3 měsíce u pacientů s metastatickým postižením ve srovnání s 11,7 měsíci u nemocných s lokální recidivou [56]. U pacientů s časem zdvojení PSA–DT pod 8 - 10 měsíců významně stoupá riziko vzniku metastáz [57]. Ke stanovení PSA–DT v klinické praxi lze využít kalkulátory, například kalkulátor MSKCC.

## 1.6. Stratifikace karcinomu prostaty do rizikových skupin

Prognóza karcinomu prostaty se stanovuje na základě informací získaných z DRE, koncentrace PSA, histologického stupně vyzrávání a rozsahu postižení v bioptickém materiálu. Na podkladě těchto dat lze stratifikovat pacienty do jednotlivých prognostických skupin. Americká NCCN klasifikuje pacienty celkem do 6 prognostických skupin [58]. Tuto klasifikaci využívá k tvorbě diagnostických a léčebných standardů Americká společnost pro radiační onkologii (American Society for Radiation Oncology, ASTRO). ESMO definuje ve svých doporučeních klasifikaci pacientů do 3 prognostických skupin [29]. ESMO klasifikace je uvedena v tabulce č. 4. Kromě výše uvedených klasifikací jsou k dispozici i prediktivní modely, které na podkladě koncentrace PSA, hodnoty GS a rozsahu T postižení, hodnotí pravděpodobnost postižení regionálních lymfatických uzlin, extrakapsulárního šíření či postižení semenných váčků. Prediktivní modely lze využít v klinice například při určování ozařovaného objemu. Mezi nejčastěji používané patří Partinovy nomogramy a Raochovy vzorce [59, 60].

Tab. č. 4. Stratifikace karcinomu prostaty do rizikových skupin podle ESMO [29]

Riziková skupina	Klinická/patologická charakteristika
Nízké riziko	cT1–T2a; GS ≤ 6; PSA <10 ng/mL
Střední riziko	cT2b; GS 7; PSA 10–20 ng/mL
Vysoké riziko	≥ cT2c; GS 8–10; PSA >20 ng/mL



## **1.7. Terapie lokalizovaného onemocnění**

Problematika diagnostiky a léčby karcinomu prostaty zasahuje do více oborů. Každý pacient s diagnostikovaným karcinomem prostaty by měl být konzultován v rámci multidisciplinárního týmu. Léčebné postupy vycházejí z výsledků klinických studií a jsou pravidelně aktualizovány. Mezi nejvíce používaná léčebná doporučení patří standardy NCCN, ESMO, EUA [29, 34, 58]. Indikace léčebných postupů v ČR by měly odpovídat doporučením České onkologické společnosti, která jsou definovaná v takzvané Modré knize, která je pravidelně aktualizována 1× rok [61].

### **1.7.1. Observace a aktivní sledování**

Karcinom prostaty zvláště v nízkém riziku nemusí pacienty bezprostředně ohrozit, naopak spíše aktivní léčebný postup s sebou může přinášet vyšší rizika akutních a pozdních účinků, jako jsou urogenitální či gastrointestinální potíže, sexuální dysfunkce, infertilita apod. Například u pacientů s T1–2 onemocněním a ISUP grade  $\leq 2$  lze pozorovat úmrtí na karcinom prostaty u 5–20 % případů v průběhu 10 let [62]. Důležitým faktorem je posouzení komorbidit, které představují nejdůležitější faktor pro úmrtí z jiné příčiny než na vlastní karcinom prostaty [63]. V klinické praxi kromě komorbidit hodnotíme i kognitivní stav a nutriční stav, celkový výkonnostní stav. Proto lze u částí pacientů volit i možnost observace nebo aktivního sledování. Observace je indikovaná u nemocných s předpokládanou dobou přežití pod 10 let. V praxi to znamená pravidelné kontroly PSA, případně individuálně provedení DRE. Cílem je nezhoršení kvality života. V případě klinické progresy, rychlejšího zhoršení nálezu při DRE či výraznější elevaci PSA, je možné zahájení léčby, která je ale vedena převážně s paliativním záměrem. Aktivní sledování je komplexnějším postupem, smyslem kterého je pacienty důsledně observovat a léčebnou intervenci zahájit v případě progresy [64]. Na rozdíl od observace, lze tento přístup uplatnit i u pacientů s delším předpokladem přežití než je 10 let. Aktivní sledování zahrnuje kontroly PSA, opakované biopsie, zobrazovací vyšetření. Rozdíly mezi oběma postupy jsou uvedeny v tabulce č. 5 [65].

Tab. č. 5. Rozdíly mezi observací a aktivním sledováním [65]

	<b>Observace</b>	<b>Aktivní sledování</b>
Léčebný záměr	Paliativní	Radikální
Předpokládaná délka života	< 10 let	> 10 let
Cíl	Minimalizace nežádoucích účinků léčby	Minimalizace nežádoucích účinků léčby bez vlivu na léčebné výsledky následné terapie
Riziko onemocnění	Všechny rizikové skupiny	Pacienti v nízkém riziku
Metody	Individuálně, PSA, DRE	PSA, DRE, re-biopsie, mpMRI

Klinická studie 3. fáze ProtecT randomizovala 1643 pacientů do 3 ramen: aktivní sledování, léčba radikální prostatektomií a léčba radikální radioterapií. Při mediánu sledování 10 let bylo CSS bez významného rozdílu ve všech ramenech. Pacienti v ramenu s aktivním sledováním ale měli vyšší výskyt kostních metastáz s nutností indikace následné hormonální terapie [66].

### **1.7.2. Radikální prostatektomie (RAPE)**

Radikální prostatektomie představuje chirurgické odstranění celé prostaty s kapsulou a semennými vajíčky a následné provedení vesikouretrální anastomózy. Chirurgické techniky postupně preferovaly přechod od perineálního přístupu k retropubickému přístupu. Postupně také dochází k častějšímu využití laparoskopických metod či použití roboticky asistované RAPE [67]. Cílem modernějších postupů je větší šetření nervů se zachováním erektilní potence a močové kontinence. RAPE by měla být doplněná o provedení pánevní lymfadenektomie v případě, že je riziko postižení lymfatických uzlin větší než 5 % podle prediktivních nomogramů [68–70]. Zásadním požadavkem pro zdárné výsledky RAPE je zkušenost urologického pracoviště. Po RAPE má přibližně 20 % pacientů močovou inkontinenci a až 70 % pacientů erektilní dysfunkce [71]. Mezi další komplikace RAPE patří krvácení, nutnost podání krevní transfuze, rizika spojená s anestezií, striktury močové trubice, infekční komplikace apod. Neoadjuvantní hormonální léčba není před RAPE doporučena [34, 72]. Již zmíněná ProtecT studie prokázala CCS po RAPE při mediánu sledování 10 let u 99 % pacientů. Do studie byli zařazeni pacienti převážně nízkého a středního rizika [66].

### **1.7.3. Radikální radioterapie**

Radioterapie představuje další radikální přístup v léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty. Jedná se o jednu z nejčastějších indikací v radiační onkologii. Nejčastěji se používají techniky zevní radioterapie, využívající fotonové záření energie 6–18 MeV. Standardní ozařovací technikou zevního ozařování je radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (intenzity modulated radiotherapy, IMRT). Podstatou IMRT je modifikace intenzity fotonového svazku záření napříč jeho profilem. Novější plánovací systémy a modernější ozařovače pak využívají navíc ještě i rotaci ozařovače v průběhu ozařování kolem izocentra. Mluvíme o technice VMAT (volumetric arc external-beam radiotherapy). Výhodou techniky VMAT je i kratší doba ozáření jednotlivé frakce. Tyto moderní ozařovací techniky vyžadují precizní provedení a musí zohlednit aktuální anatomické poměry ozařované oblasti. Proto je ozařování IMRT spojeno s radioterapií řízenou obrazem (image-guided radiotherapy, IGRT), kdy před každou frakcí záření je provedeno aktuální zobrazení anatomických struktur pacienta (například pomocí kilovoltážního CT zobrazení, které je součástí lineárního urychlovače) a jeho srovnání s referenčním zobrazením získaným při plánovacím CT. V případě nedostatečného naplnění močového měchýře, nebo zvýšené dilataci rekta střevním plynem, je pacient požádán o přípravu a ozáření proběhne až po lepší přípravě. Smyslem moderních ozařovacích technik je významnější šetření kritických orgánů a s tím související možnost eskalace dávky. Klinické

studie prokázaly při použití IMRT radioterapie nižší výskyt gastrointestinální a genitouretrální toxicity ve srovnání se starší 3D konformní technikou ozáření (3D-CRT) [73–75]. Doporučená dávka IMRT radioterapie je při použití normofracionačního režimu minimálně 74 Gy, s významným vlivem na biochemický PSA relaps a vzniku metastatického onemocnění [76, 77]. Při použití IMRT radioterapie s IGRT je závažná pozdní gastrointestinální toxicita popsána ve 2–3 % případů, pozdní genitouretrální toxicita ve 2–5 % případů [78, 79]. Pro lokálně ohraničený karcinom jsou výsledky RAPE a radikální radioterapie srovnatelné, jak již bylo uvedeno [66]. Nevýhodou radikální normofracionované radioterapie je delší čas léčby, nutnost dojíždět na radioterapeutické pracoviště, dysurické potíže, průjmy, infekce močových cest, únava. Z dlouhodobého hlediska pak potíže s radiační proktitidou či postižením močového měchýře s možnou fibrózou. Vždy je nutno s nemocným podrobně probrat výhody a nevýhody jednotlivých léčebných přístupů. S cílem zkrácení délky ozařování je možnost použít akcelerovaný fracionační režim s užitím vyšší dávky na frakci než 2 Gy (například režim 2,5/70 Gy, celkem 28 frakcí). Tato skutečnost souvisí s radiobiologií prostatické tkáně a okolitých kritických orgánů, s tím že biologická ekvivalentní dávka odpovídá normofracionačnímu režimu [80]. Klinické studie neprokázaly horší léčebné výsledky těchto postupů ve srovnání s normofracionací a nedošlo ani k významnému zvýšení procenta pozdní toxicity. Zatím jsou ale výsledky omezeny kratší dobou sledování, kdy se ještě pozdní toxicita nemusela zcela projevit [81–83]. Další možností radioterapie je ozařování protonovým svazkem. To využívá specifickou dávkovou distribuci, kdy předání energie je v úzkém rozmezí v definované hloubce tkáně – takzvaný Braggův peak. V ČR je možnost podstoupit ozáření karcinomu prostaty pomocí protonového svazku v Protonovém centru Praha. Aktuální data ale neprokazují benefit protonové terapie ve srovnání s IMRT fotonovou radioterapií [84]. Kromě zevní radioterapie lze v léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty využít i techniky brachyterapie. Brachyterapie s nízkým dávkovým příkonem (low-dose rate, LDR) využívá permanentní instalaci radioaktivních zdrojů:  $^{131}\text{Cs}$ ,  $^{103}\text{Pd}$ ,  $^{125}\text{I}$  [85]. Léčba je indikovaná u pacientů převážně v nízkém riziku, s menším objemem prostaty a podmínkou je zachování mikce – hodnoceno pomocí skórovacího systému IPSS (International Prostate Symptom Score) [86]. Pětileté přežití bez známek PSA relapsu je popsáno v 71–93 % případů [87]. LDR brachyterapie není vhodné kombinovat s hormonální léčbou [87]. Brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem (high-dose rate, HDR) aktuálně využívá zdroj  $^{192}\text{Ir}$ . Na rozdíl od LDR brachyterapie je zavedení radioaktivních zdrojů dočasné, v řádu několika minut. HDR brachyterapie se často kombinuje se zevní radioterapií [88]. Kombinovaná zevní radioterapie a HDR brachyterapie je indikovaná u pacientů s T1b–T3b onemocněním, jakéhokoliv GS, PSA

< 100 ng/ml. Nutnou podmínkou je vyloučení diseminace lymfatických uzlin či vyloučení vzdálených metastáz [88]. Zevně je ozářena pánev, včetně lymfatických uzlin dávkou minimálně 45 Gy, následně se aplikuje 17 Gy pomocí HDR brachyterapie (ve 2 frakcích). Z dlouhodobého hlediska je pozorována nižší incidence gastrointestinální pozdní toxicity ve srovnání se zevním ozářením [89]. Při aplikaci HDR brachyterapie některé práce zmiňují vyšší procento urinární retence [90].

#### **1.7.4. Hormonální léčba lokalizovaného onemocnění**

Hormonální léčba lokalizovaného karcinomu prostaty patří mezi důležitou součást komplexní léčby tohoto onemocnění. Tuto léčbu lze podat neoadjuvantně (před zahájením radioterapie), konkomitantně (současně s ozařováním) a adjuvantně (po ukončení ozařování). V klinické praxi rozlišujeme v případě lokalizovaného postižení krátkodobou hormonální léčbu (4-6 měsíců) nebo léčbu dlouhodobou (2–3 roky). K dispozici máme dva základní léčebné postupy hormonální léčby: inhibice produkce androgenů (androgen deprivační terapie, ADT) a podání skupiny léků, které inhibují navázání androgenů na androgenní receptor (antiandrogeny). Problematika androgenního receptoru bude probrána v samostatné kapitole. Proběhlo několik randomizovaných klinických studií, které prokázaly přínos hormonální léčby v kombinaci s radioterapií. Přehled je uveden v tabulce č. 6.

Tab. č. 6. Přehled vybraných studií hodnotící postavení hormonální léčby v léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty

Studie	Stadium	N	Ramena	ADT	RT (Gy)	Výsledky
RTOG 92–02 [91]	T2c-T4 N0-1 M0	1554	Krátká vs. dlouhá ADT	LHRH 4 měsíční neoadjuvantně nebo přidání v exp. ramenu adjuvantní LHRH do délky 28 měsíců	65-70	Adjuvantní ADT prodloužila OS u pacientů s GS 8- 10
EORTC 22961 [92]	T1c-T2b N1 T2c-T4 N0- 1 M0	970	Krátká vs. dlouhá ADT	LHRH 6 měsíční vs. LHRH 36 měsíční	70	OS prodlouženo při dlouhé ADT
TROG 96–01 [93]	T2b-T4 N0 M0	802	RT RT + 3m HT RT + 6m HT	goserelin + flutamid	66	6 m HT prodloužila OS ve srovnání se samotnou RT
RTOG 94–13 [94]	T1c-T4 N0-1 M0	1292	Neoadjuvantní + konkomitanti HT vs adjuvantní HT RT celé pánve vs. RT prostaty	ADT 2 měsíce neoadjuvantně + konkomitanti vs. ADT 4 měsíce adjuvantně	70.2	Neoadjuvantní +konkomitanti HT + RT celé pánve – nejdelší přežití do progrese
RTOG 86–10 [95]	T2-4 N0-1 M0	456	RT RT + krátká ADT	Goserelin + flutamid 2 měsíce před RT + konkomitanti s RT	65-70	ADT prodloužila CSS pro karcinom prostaty
Intergroup [96]	Vysoké riziko	1205	RT RT + Dlouhá ADT	LHRH	65-70	Kombinace prodloužila OS

### 1.7.5. Léčebný algoritmus lokalizovaného karcinomu prostaty

Na podkladě výsledků klinických studií hodnotících postavení hormonální terapie v léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty ESMO vydalo následné doporučení [29]:

- Samotná ADT není standardem v léčbě lokalizovaného onemocnění
- Zevní radioterapie + ADT je doporučena u pacientů s vysokým rizikem
- Pacienti se středním rizikem jsou indikováni ke krátké (4-6 měsíců) trvající ADT před ozářením
- Pacienti s vysokým rizikem by měli být léčeni ADT v délce 18-36 měsíců.

Souhrn léčebných doporučení podle rizikových skupin je uveden v tabulce č. 7.

Tab. č. 7. Léčebné možnosti lokalizovaného karcinomu prostaty podle doporučení ESMO [29]

<b>Riziková skupina</b>	<b>Léčebný postup</b>
Nízké riziko	<ul style="list-style-type: none"><li>- Observace</li><li>- Aktivní sledování</li><li>- Radioterapie – zevní nebo brachyterapie</li><li>- RAPE</li></ul>
Střední riziko	<ul style="list-style-type: none"><li>- Observace</li><li>- 4-6 měsíční neoadjuvantní ADT + Radioterapie – zevní nebo kombinace zevní + HDR brachyterapie</li><li>- RAPE</li></ul>
Vysoké riziko	<ul style="list-style-type: none"><li>- RAPE + pánevní lymfadenektomie</li><li>- 4–6 měsíční neoadjuvantní ADT + zevní radioterapie + pokračování ADT po dobu 2 let</li></ul>

### **1.7.6. Adjuvantní terapie po RAPE**

Adjuvantní radioterapie po RAPE je, na rozdíl od salvage radioterapie, indikovaná časně po RAPE při nedetekovatelné hodnotě PSA. Mezi indikační kritéria k provedení adjuvantní radioterapie tradičně patřilo pT3a–b onemocnění, R1 resekce a GS 8–10. Ozařovalo se lůžko prostaty do dávky 66–70 Gy, v případě GS 8–10 či pokud nebyla provedena pánevní lymfadenektomie, lze zvážit i ozáření pánevních lymfatických uzlin. Proběhlo ale několik klinických studií (EORTC 22911, SWOG 8794, ARO 96-02), které prokázaly delší přežití bez známek biochemického relapsu, ale vliv na OS nebyl jasně prokázán ve srovnání s observací [97–99]. Významná recentně publikovaná metaanalýza hodnotila 3 významné klinické studie, které srovnávaly adjuvantní radioterapii se salvage radioterapií. Metaanalýza prokázala celkem u 2 153 pacientů s vysokým rizikem relapsu (pT3–4, GS 7–10) po RAPE lepší profil toxicity a stejné léčebné výsledky i v případě salvage radioterapie [100]. Aktuálně se proto doporučuje po RAPE observace s časnou indikací salvage radioterapie při elevaci PSA, včetně hodnot PSA < 0,5 ng/ml. V případě pN0 onemocnění není indikována adjuvantní hormonální léčba. U pacientů s pN1 se jedná již o diseminované onemocnění, kdy by měla být zahájena dlouhodobá ADT, individuálně v kombinaci s radioterapií [101, 102].

### **1.7.7. Léčba recidivy po předchozí lokální terapii**

Hodnota PSA po RAPE by měla být do 8 týdnů od operace nedetekovatelná. Elevace PSA  $\geq$  0,1 ng/ml, potvrzená dvěma po sobě navazujícími vyšetřeními, případně kontinuálním vzestupem PSA, lze definovat jako relaps po RAPE. Perzistující PSA po RAPE je prediktorem horších léčebných výsledků [103, 104]. U pacientů s PSA > 0,5 mg/ml je vhodné doplnit PSMA PET/CT, který má nejvyšší senzitivitu ze všech vyšetření při těchto hodnotách PSA [34, 105]. Kombinace PSMA PET/CT s MRI dokáže ještě více zvýšit senzitivitu k průkazu lokální recidivy [106]. Cílem je odlišit lokální recidivu od případné vzdálené diseminace. Po zjištění PSA relapsu po RAPE by měl být pacient indikován k salvage radioterapii. Časná salvage radioterapie snižuje relativní riziko vzniku metastatického onemocnění až o 75 % [107]. Ideální je zahájení léčby již při hodnotách PSA 0,2 ng/ml. Důležitým faktorem pro časnou indikaci salvage radioterapie je i krátká doba PSA–DT ( $\leq$  1 rok) a hodnoty GS 8–10. Tato skupina pacientů je podle EAU definovaná jako vysoce riziková [34]. Salvage radioterapie využívá převážně fotonové záření, aplikovaná dávka na lůžko prostaty představuje minimálně 66–70 Gy [108–110]. Salvage RT je indikovaná převážně jako samostatná modalita. Studie RTOG 9601 prokázala, že pacienti s PSA > 0,7 ng/ml (před indikací salvage RT), GS 8-10 a pozitivními okraji mají přínos i s následnou dvouletou adjuvantní léčbou bicalutamidem po



ozáření [111]. Klinická studie GETUG-AFU 16 prokázala, že přidání 6 měsíční ADT významně prodlužuje přežití bez známek metastáz, ale bez vlivu na OS [112].

PSA relaps po radioterapii je definován pomocí takzvaných Phoenix kritérií, jako vzestup PSA o více než 2 ng/ml nad hodnotu nadiru [113]. U pacientů je metodou volby zobrazení pomocí MRI [114]. V případě indikace salvage terapie je vhodné i doplnění některé z metod PET/CT k vyloučení vzdálené diseminace [34]. Lokální léčba po RT je častokrát obtížná a musí být důkladně zvažena rizika komplikací [115]. Možností je provedení salvage prostatektomie, kryoterapie, brachyterapie. Pacienti by měli podstoupit bioptické vyšetření před léčbou [116]. U nemocných, kde není indikovaná lokální záchranná terapie, lze zvážit podání systémové hormonální léčby podle rizikových faktorů. ADT by měla být zahájena u pacientů s PSA-DT < 12 měsíců či v případě symptomatického lokálního postižení [29]. U pacientů by měla být namísto kontinuální preferovaná spíše intermitentní ADT vzhledem k potenciální toxicitě dlouhodobé androgenní deprivace [117].

## 1.8. Metastatický hormon–senzitivní karcinom prostaty

Metastatický hormon–senzitivní karcinom prostaty může být diagnostikován jednak po předchozí lokální terapii, jednak se u pacientů může prezentovat de novo. Tito pacienti mají horší prognózu onemocnění [118]. Základem terapie mHSPC je ADT. Toto bylo prokázáno Hugginsem a Hodgesem již ve 40. letech 20. století provedením orchiektomie u pokročilého symptomatického onemocnění [119]. Aktuálně lze ADT provést pomocí bilaterální orchiektomie nebo farmakologicky podáním antagonistů či agonistů LHRH. V případě léčby analogy LHRH je vhodné u pacientů se symptomatologickým onemocněním podat 14 dnů před aplikací antiandrogeny první generace s cílem zabránit flare fenoménu. ADT terapie je častokrát dlouhodobá, proto je nutno zvažovat i výskyt nežádoucích účinků. Mezi nejčastější projevy řadíme návaly horka, osteoporotické změny, alteraci metabolismu lipidů a cukrů, gynekomastii, vyšší rizika kardiovaskulárních onemocnění [120]. V posledních letech dochází k významnému rozšíření léčebných možností mHSPC. Kromě ADT lze léčbu rozšířit jednak o podání chemoterapie, jednak i o podání ARTA (androgen receptor targeted therapy). U vybraných pacientů, jak bude zmíněno níže, lze indikovat i možnost ozáření prostaty.

Přínos cytostatika docetaxelu v léčbě mHSPC hodnotilo několik klinických studií. Studie CHARTED hodnotila přínos přidání docetaxelu k ADT u 790 pacientů ve srovnání se samotnou ADT. Bylo aplikováno celkem 6 cyklů chemoterapie. Přidání docetaxelu významně prodloužilo OS pacientů (HR 0,72; 95% CI 0,59–0,89) [121]. Podskupinová analýza této studie prokázala následně benefit chemoterapie u pacientů s takzvaným high-volume onemocněním, které bylo definováno přítomností viscerálního postižení a/nebo přítomností čtyř a více metastatických lokalit ve skeletu, z toho jedno ložisko by mělo být mimo obratle a pánevní kosti (HR 0,63; 95% CI 0,50–0,79) [122]. Rozsáhlá klinická studie STAMPEDE hodnotila několik léčebných postupů, zda jsou účinnější než samotná ADT. Rameno C této studie hodnotilo přidání 6 cyklů docetaxelu k ADT u 592 pacientů ve srovnání se samotnou ADT (1184 pacientů). Na rozdíl od studie CHARTED byli do této studie zahrnuti i pacienti bez metastatického onemocnění. Přidání docetaxelu u pacientů s metastatickým postižením prokázalo významné prodloužení OS ve srovnání se samotnou ADT (HR 0,76; 95% CI 0,66–0,92) [123]. Menší studie GETUG-AFU 15 randomizovala celkem 385 pacientů s mHSPC k podání devíti cyklů docetaxelu ve srovnání se samotnou ADT. Studie neprokázala významné prodloužení OS u pacientů léčených chemoterapií (HR 1,01; 95% CI 0,75–1,36) [124]. Společná analýza uvedených tří studií prokázala významný vliv docetaxelu na prodloužení OS (HR 0,77; 95% CI 0,68–0,87) [125].

V léčbě mHSPC proběhly také klinické studie, které hodnotily postavení ARTA. Studie LATITUDE hodnotila celkem 1 199 pacientů s de novo diagnostikovaným mHSPC. Pacienti byli léčeni podáním samotné ADT nebo kombinací ADT a abirateronu s prednisonem. Prednison byl podáván v dávce 5 mg/den. Do studie byli zařazeni nemocní s takzvaným high-risk onemocněním, které bylo definováno přítomností alespoň přítomnosti dvou znaků:  $GS \geq 8$ , tři a více kostních metastáz či přítomností viscerálních metastáz. Přidání abirateronu významně prodloužilo OS (HR 0,62; 95% CI 0,51–0,76) [126]. Přidání abirateronu a prednisonu k ADT hodnotila i výše zmíněná studie STAMPEDE, tentokrát v ramenu G. Celkem 960 pacientů bylo léčeno kombinací, 957 pacientů samotnou ADT. Kromě pacientů s de novo metastatickým onemocněním, studie zahrnuje i 5 % pacientů s recidivou po předchozí lokální léčbě. Podobně i tato studie prokázala u pacientů s mHSPC významné prodloužení OS (HR 0,63; 95% CI 0,52–0,76) [127]. Kromě abirateronu byl u pacientů s mHSPC hodnocen i enzalutamid. Klinická studie ARCHES randomizovala 1 150 pacientů s mHSPC. Pacienti mohli být předléčeni i docetaxelem. Do studie bylo zařazeno 67 % pacientů s de novo diagnostikovaným mHSPC. Primárním cílem studie bylo zhodnocení radiologického PFS, kdy přidání enzalutamidu k ADT prokázalo jeho významné prodloužení (HR 0,39; 95% CI 0,30–0,50). Efekt kombinace byl prokázán u pacientů bez ohledu na rozsah postižení či podání předchozí chemoterapie [128]. Na konferenci ESMO v roce 2021 kombinace enzalutamid a ADT prokázala i prodloužení OS (HR 0,66; 95% CI 0,53–0,81) [129]. Další klinická studie ENZAMET podobně hodnotila kombinaci enzalutamidu a ADT ve srovnání s kombinací ADT + nesteroidního antiandrogenu první generace (bikalutamid, flutamid, nilutamid). Studie byla rovněž zajímavá skutečností, že pacienti mohli být současně léčeni podáním docetaxelu. Jedná se vůbec o první studii, kdy se ARTA podávala současně s chemoterapií. Do studie byli navíc zahrnuti i pacienti s mHSPC po předchozí lokální léčbě. Studie prokázala významné prodloužení OS u pacientů léčených enzalutamidem bez plánovaného podání chemoterapie (HR 0,53; 95% CI 0,37–0,75), u pacientů s plánovaným podáním chemoterapie nebyl prokázán vliv na prodloužení OS (HR 0,90; 95% CI 0,62–1,31) [130]. Dalším představitelem ARTA, který prokázal účinnost u pacientů s mHSPC je apalutamid. Klinická studie TITAN hodnotila 1 052 pacientů, kteří byli randomizováni ke kombinaci apalutamidu s ADT nebo k léčbě samotnou ADT. Celkem 16 % pacientů bylo předléčeno lokální léčbou, 11 % pacientů bylo předléčeno docetaxelem. Do studie byli zařazeni převážně pacienti s high-volume postižením (63 %). Kombinace apalutamidu a ADT prokázala významné prodloužení OS (HR 0,67; 95% CI 0,51–0,89) [131].

U pacientů s mHSPC má význam i indikace radioterapie. Studie STAMPEDE hodnotila přínos radioterapie na oblast prostaty ve dvou frakcionačních schématech (55 Gy ve 20 frakcích nebo 36 Gy v 6 frakcích po dobu 6 týdnů). Význam radioterapie na prodloužení OS byl prokázán u pacientů s low-volume onemocněním (HR 0,68; 95% CI 0,52–0,90) [132].

Podle doporučení ČOS je základem léčby mHSCP ADT. U pacientů s high-risk onemocněním je možnost přidat abirateron s prednisonem. U pacientů s high-volume onemocněním lze zvážit podání 6 cyklů docetaxelu k ADT. U všech nemocných s mHSPC, bez ohledu na riziko a rozsah postižení, lze zvážit přidání enzalutamidu či apalutamidu k ADT [61]. Často opomíjenou léčbou u pacientů s low-volume onemocněním je ozáření prostaty.

## 1.9. Kastrálně rezistentní karcinom prostaty

Kastrálně rezistentní karcinom prostaty je definován kastrační koncentrací testosteronu v séru ( $< 50$  ng/dL nebo  $< 1,7$  nmol/L) a jednou z následujících možností progresse:

- a) biochemická progresse: tři po sobě zjištěné elevace PSA alespoň s týdenním rozmezím mezi odběry, alespoň ve dvou odběrech elevace PSA  $> 50$  % nad nadír a současně zvýšená koncentrace PSA nad 2 ng/ml.
- b) radiologická progresse: výskyt dvou nebo více nových kostních lézí nebo progresse v měkkých tkáních podle RECIST kritérii.

Aktuální definice CRPC již neobsahuje podmínku vysazení antiandrogenní léčby v průběhu 4–6 týdnů. Podobně i samotná symptomatická progresse nesplňuje definici CRPC [34, 61].

CRPC lze klasifikovat jako metastatické onemocnění – metastaticky CRPC (mCRPC), nebo jako onemocnění bez průkazu metastáz – nemetastatický CRPC (nmCRPC).

### 1.9.1. Nemetastatický kastračně rezistentní karcinom prostaty

Je definován jako CRPC bez průkazu metastatického postižení podle zobrazovacích vyšetření. Až donedávna jsme neměli k dispozici žádnou účinnou léčbu tohoto onemocnění. V minulosti se podávaly nejčastěji antiandrogeny první generace (např. flutamid, bikalutamid). Někdy byl naopak pozorován pokles PSA při vysazení těchto léčiv [133]. Další možnosti s využitím například cílené léčby (bevacizumab – monoklonální protilátka proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru) či využití selektivních antagonistů receptoru pro endotelin A (atrasentan nebo zibotentan) větší efekt neprokázaly [134]. Efektivní léčba mohla být zahájena v podstatě až po diagnostice metastatického postižení. Při hodnocení prognózy pacientů s nmCRPC je kromě vlastní hodnoty PSA důležitým faktorem i rychlost jeho vzestupu. U pacientů s časem zdvojení PSA–DT pod 8–10 měsíců významně stoupá riziko vzniku metastáz [57]. Konsenzus skupiny RADAR (Prostate Cancer Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence group) doporučuje provést CT vyšetření a kostní scintigrafii u asymptomatických pacientů s PSA 2 ng/ml, v případě negativity pak zopakovat při hodnotách 5 ng/ml a následně při každém zdvojení PSA stanovovaným každé tři měsíce [135]. Nová zobrazovací vyšetření (PET/CT či PET/MRI) prokázaly časnější diagnostiku metastatického CRPC [136]. Aktuálním standardem pro diagnostiku nmCRPC je ale nadále CT vyšetření a scintigrafie skeletu [61]. Přibližně u jedné třetiny pacientů s nmCRPC dochází do 2 let k rozvoji kostních či uzlinových metastáz [137]. Mezi faktory, které ukazují na možnost rychlejší progresy do metastatického stadia, patří nejenom hodnota PSA-DT, ale i vyšší Gleason skóre, vyšší koncentrace PSA v době diagnózy či kratší doba předchozí ADT hormon senzitivního onemocnění [57]. Většina pacientů s nmCRPC je bez klinické symptomatologie. Vznik metastáz, hlavně kostních, je spojen s možnými komplikacemi, jako jsou bolesti, patologické fraktury, zhoršení celkového výkonnostního stavu, metabolické poruchy apod. Proto je jedním z cílů léčby nmCRPC je prodloužení doby do vzniku metastatického onemocnění, což představuje významný faktor pro zachování kvality života [138, 139]. Proběhly tři významné klinické studie 3. fáze, které hodnotily postavení antiandrogenů 2. generace (apalutamid – studie SPARTAN, darolutamid – studie ARAMIS a enzalutamid – studie PROSPER) v léčbě nmCRPC. Přehled výsledků zmíněných studií je uveden v tabulce č. 8 (primární analýza) a v tabulce č. 9 (finální analýza). Všechny 3 studie prokázaly významné prodloužení času do vzniku metastatického onemocnění při současné výborné toleranci léčby ve srovnání s placebem. Do studie byli zařazeni pacienti s PSA–DT  $\leq$  10 měsíců.

Tab. č. 8. Přehled klinických studií ARTA u pacientů s nmCRPC – primární analýza

	<b>SPARTAN [140]</b>	<b>ARAMIS [141]</b>	<b>PROSPER [142]</b>
Populace	nmCRPC: M0 N0–1 PSA–DT ≤ 10 měsíců	nmCRPC: M0 N0–1 PSA–DT ≤ 10 měsíců PSA ≥ 2 ng/ml	nmCRPC: M0 N0 PSA–DT ≤ 10 měsíců PSA ≥ 2 ng/ml
Počet pacientů	1207	1509	1401
Medián sledování (měsíce)	20.3	17.9	18.5
Medián do vzniku metastáz (měsíce) ve srovnání s placebem	40.5 vs. 16.2  HR 0.28 (95% CI 0.32 – 0.63), p < 0.001	40.4 vs. 18.4  HR 0.41 (95% CI 0.34 – 0.5), p < 0.001	36.6 vs. 14.7  HR 0.29 (95% CI 0.24 – 0.35), p < 0.001

Tab. č. 9. Přehled klinických studií ARTA u pacientů s nmCRPC – finální analýza

	<b>SPARTAN [143]</b>	<b>ARAMIS [144]</b>	<b>PROSPER [145]</b>
Medián sledování (měsíce)	52	29	48
Celkové přežití (měsíce) ve srovnání s placebem)	73.9 vs. 59.9  HR 0.78 (95% CI 0.64– 0.81) p = 0.0002	NR vs. NR  HR 0.69 (95% CI 0.53-0.88) p = 0.003	67.0 vs. 56.3  HR 0.73 (95% CI 0.61– 0.89) p = 0.001

Jednotlivé výše zmíněné antiandrogeny jsou navzájem odlišné. Darolutamid má ve srovnání s enzalutamidem a apalutamidem více polární strukturu s vyšší afinitou k AR [146]. Polární struktura je spojena s nižším průchodem přes hematoencefalickou bariéru, jak prokázala preklinická analýza u myši [147]. Následně i výsledky MR metodou „spine-labelling“ prokázaly nízkou penetraci darolutamidu přes hematoencefalickou bariéru u zdravých mužů [148]. Darolutamid dále prokázal menší vliv na skupinu enzymů cytochromu P450 s menším vlivem na metabolismus. Méně ovlivňuje i léčivá využívaná v onkologii, jako jsou například opiáty, antikoagulantia nebo inhibitory protonové pumpy [149]. Na rozdíl od apalutamidu a enzalutamidu, je u darolutamidu nižší riziko vzniku křečí (ve studii ARAMIS u 0,2 % pacientů křeče lehčího stupně).

Podle doporučení je u pacientů s nmCRPC indikovaná ADT. U nemocných s PSA DT kratším než 10 měsíců je možnost indikovat léčbu apalutamidem, darolutamidem či enzalutamidem [61]. Ke stanovení PSA–DT je možno použít online kalkulátory, například MSKCC kalkulátor.

### **1.9.2. Metastatický kastračně rezistentní karcinom prostaty**

Metastatický kastračně rezistentní karcinom prostaty v minulosti představoval onemocnění, které nešlo výrazněji terapeuticky ovlivnit. V roce 1996 byla publikována klinická studie, která prokázala vliv cytostatika mitoxantronu na symptomalogii onemocnění, ale bez prodloužení OS [150]. Až v roce 2004 byly publikovány výsledky dvou klinických studií TAX 327 a SWOG 9916, které prokázaly významné prodloužení OS po podání nového cytostatika docetaxelu [151, 152]. Další linie léčby ale nebyla delší dobu definovaná. Proběhlo několik klinických studií, které hodnotily přínos paklitaxelu, etoposidu, satraplatiny a jiných cytostatik, vše bez většího léčebného efektu [153, 154]. Často používaným lékem v minulých letech byl i vinorelbin v kombinaci s hydrokortizonem. Byl zjištěn jeho příznivý vliv hlavně na relativně rychlý nástup klinického efektu, i když bez prodloužení OS [155]. V České republice také patřilo použití vinorelbinu v kombinaci s hydrokortizonem k oblíbenému léčebnému postupu po selhání terapie docetaxelem [156]. K dalšímu výraznějšímu rozvoji v systémové léčbě mCRPC došlo až po roce 2010. Na podkladě klinických studií došlo k rozšíření léčebných možností v oblasti chemoterapie, podání ARTA, radiofarmak či imunoterapie [157, 158].

#### ***Chemoterapie***

Jak bylo uvedeno výše, v roce 2004 byly publikovány dvě klinické studie 3. fáze, které hodnotily postavení docetaxelu u pacientů s mCRPC. Studie TAX 327 srovnávala docetaxel



s mitaxantronem. Randomizováno bylo 1 006 pacientů v poměru 1:1:1 k podání docetaxelu (75 mg/m<sup>2</sup> á 3 týdny), docetaxelu (30 mg/m<sup>2</sup> v týdenním režimu) a k podání mitoxantromu (12 mg/m<sup>2</sup> á 3 týdny). Všichni nemocní užívali prednison 10 mg/den. Primárním cílem studie bylo zhodnocení mediánu OS. Třítýdenní docetaxel prokázal ve srovnání s mitaxantronem významné prodloužení mediánu OS (18,9 vs. 16,5 měsíce, HR 0,76; 95% CI 0,62–0,94, p = 0,009), týdenní docetaxel ve srovnání s mitaxantronem medián OS významně neprodloužil (HR 0,91, 95% CI 0,75–1,11, p = 0,36). Třítýdenní aplikace docetaxelu významně ovlivnila symptomatologii pacientů. Mezi nejčastější nežádoucí účinky docetaxelu patřila neutropenie, dále alopecie, únava, nevolnost a zvracení, periferní sensorická neuropatie, změny nehtů, stomatitida či průjem. Týdenní docetaxel prokázal menší procento neutropenie než podání třítýdenního (32 vs. 2 %) [151]. Klinická studie SWOG 9916 hodnotila celkem 770 pacientů s mCRPC. Pacienti byli léčeni kombinací docetaxelu (60 mg/m<sup>2</sup> á 3 týdny) + estramustin nebo kombinací mitoxantromu (12 mg/m<sup>2</sup> á 3 týdny) s prednisonem. Primárním cílem bylo stanovení mediánu OS. Kombinace s docetaxelem významně prodloužila medián OS (17,5 vs. 15,6 měsíce, HR 0,80; 95% CI 0,67–0,97, p = 0,02). U pacientů léčených docetaxelem se významně častěji vyskytovala febrilní neutropenie stupně 3–4, nevolnost a zvracení. Ovlivnění symptomatologie nemocných bylo podobné v obou léčebných ramenech [152]. Méně často je v literatuře uváděna klinická studie, která srovnávala docetaxel v dávce 50 mg/m<sup>2</sup> ve dvoutýdenním režimu a docetaxel ve standardní dávce 75 mg/m<sup>2</sup> ve třítýdenním režimu, vše v kombinaci s prednisonem. Celkem bylo hodnoceno 361 mužů s mCRPC. Při mediánu sledování 18 měsíců bylo prokázáno významně delší celkové přežití u pacientů s dvoutýdenním podáváním docetaxelu (19,5 vs. 17,0 měsíce, p = 0,02). Dvoutýdenní režim také prokázal nižší výskyt neutropenie stupně 3–4 než třítýdenní režim [159]. Novějším cytostatikem, které prokázalo účinnost v léčbě mCRPC je kabazitaxel, který patří mezi druhou generaci taxanů. Jedná se o semisyntetický preparát, působící podobně jako paklitaxel a docetaxel inhibičně na mikrotubuly. Kabazitaxel prokázal protinádorovou účinnost i v buňkách rezistentních na výše zmíněné taxany první generace. Jedním z důvodů může být větší rezistence k efluxu z nádorových buněk cestou P-glykoproteinové pumpy [160, 161]. V roce 2010 byly publikovány výsledky randomizované klinické studie 3. fáze TROPIC, která hodnotila kabazitaxel (25 mg/m<sup>2</sup>) ve srovnání s mitoxantronem (12 mg/m<sup>2</sup>), vše v kombinaci s prednisonem (10 mg/den) u 755 pacientů s mCRPC. Nemocní již byli předléčení docetaxelem. Studie prokázala významné prodloužení mOS u pacientů léčených kabazitaxelem (15,1 vs. 12,7 měsíce; HR 0,7; 95% CI 0,59–0,83; p < 0,0001). Medián PFS byl významně delší u nemocných léčených kabazitaxelem (2,8 vs. 1,4 měsíce, HR 0,74; 95% CI 0,64–0,86; p <

0,0001) [162]. Na podkladě těchto prezentovaných dat byl kabazitaxel schválen k léčbě metastatického CRPC u nemocných po předchozí terapii docetaxelem. Zpočátku byla jeho aplikace v ČR schválena plátcí zdravotní péče jenom na nemocné s progresí buď při terapii docetaxelem nebo do třech měsíců od ukončení léčby docetaxelem. V současné době již toto omezení není v aktuální úhradové vyhlášce. Léčba je hrazena do celkového počtu deseti léčebných cyklů, vzhledem k designu studie TROPIC. V roce 2013 byla publikována další analýza dat ze studie TROPIC, která hodnotila 2leté přežití u pacientů léčených kabazitaxelem nebo mitoxantronem. Podle Kaplan-Meierové analýzy bylo přežití delší než dva roky u 27 % (95% CI 23–32 %) pacientů léčených kabazitaxelem ve srovnání s jenom 16 % (95% CI 12–20 %) případů léčených mitoxantronem [163].

### ***Radium 223***

Radium-223 je radioizotop emitující alfa záření, které způsobuje dvojité zlomy ve struktuře DNA s buněčnou smrtí [164]. Radium-223 vzhledem ke své struktuře řadíme mezi kalcium mimetika [165]. Tuto skutečnost lze využít při terapii kostních metastáz, která patří mezi nejčastější lokalizaci generalizovaného karcinomu prostaty. Klinická studie ALSYMPCA hodnotila 921 pacientů s mCRPC, kteří měli 2 a více lokalit kostního metastatického postižení, bez viscerálních metastáz, maximální délka lymfatických uzlin v krátké ose mohla být do 3 cm. Srovnávacím ramenem bylo podání placebo, randomizace v poměru 2:1. Pacienti mohli být předléčení docetaxelem (57 % nemocných). Primárním cílem bylo stanovení OS. Radium-223 se podává v aktivitě 50 kBq/kg pacienta, aplikace formou nitrožilní injekce á 28 dnů, celkem 6 aplikací. Léčba radiumem-223 prokázala statisticky významné prodloužení mediánu OS ve srovnání s placebem (14,9 vs. 11,3 měsíce, HR 0,70; 95% CI 0,58–0,83,  $p < 0.001$ ). Došlo také k prodloužení dalších ukazovatelů – času do první symptomatické kostní příhody a času do PSA progresu. Benefit radia-223 byl prokázán bez ohledu na předchozí podání docetaxelu [166].

### ***Léčba cílená na androgenní receptor (ARTA)***

V léčbě mCRPC se uplatňují dva preparáty – abirateron a enzalutamid. Abirateron je aktivní metabolit, který vzniká z abirateronu acetátu konverzí v játrech. Abirateron patří mezi skupinu selektivních inhibitorů enzymu  $17\alpha$ -hydroxylázy/C $17,20$ -lyázy (CYP17). Tento enzym je nutný k syntéze testosteronu v tkáni varlat, nadledvin, ale i v nádorové tkáni prostaty. V důsledku inhibice CYP17 dochází k redukcí tvorby kortikoidů. Na podkladě zpětné vazby dochází k nadprodukcí adrenokortikotropního hormonu (ACTH) s následným zvýšením

koncentrace mineralokortikoidů. Důsledkem je hypokalémie, arteriální hypertenze, retence tekutin, otoky. Nutnou součástí léčby abirateronem je proto současné podání prednisonu s cílem právě potlačit nadprodukcí ACTH s jeho důsledky. Abirateron acetát se užívá perorálně. Doba dosažení maximální koncentrace abirateronu v krevní plazmě je do 2 hodin po požití. Abirateron acetát by se měl užívat 2 hodiny po jídle a další jídlo by mělo být požit až s odstupem 1 hodiny po požití abirateronu. Při současném podání s jídlem může docházet k vzestupu sérové koncentrace abirateronu, hlavně v závislosti na obsahu tuku v potravě, což může vést k variabilním expozicím. Vazba na bílkoviny dosahuje 99,8 %. Distribuční objem je přibližně 5 630 L, což ukazuje, že abirateron je extenzivně distribuován do periferních tkání. Průměrný plazmatický poločas abirateronu u zdravých subjektů je přibližně 15 hodin. Vylučován je hlavně stolicí (88 %), mnohem méně močí (5 %). Systémová expozice abirateronu po jednorázovém perorálním podání dávky 1 000 mg se u pacientů s mírnou poruchou funkce jater zvýšila přibližně o 11 % a u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater přibližně o 260 %. U pacientů s elevací jaterních testů je proto nutno dávku abirateronu redukovat. V dalším textu již budeme používat jednotný výraz abirateron, který se v literatuře používá častěji než pojem abirateron acetát [167].

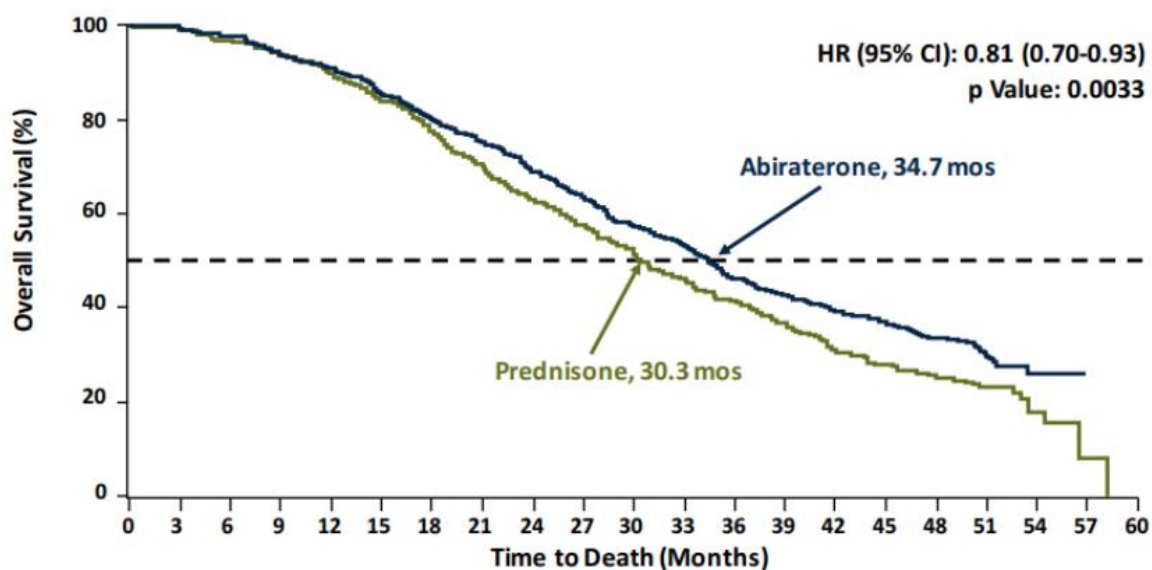
Klinická studie 3. fáze COU-AA-301 hodnotila abirateron u 1 195 pacientů s mCRPC, kteří byli předlčení chemoterapií docetaxelem. Pacienti byli léčeni kombinací abirateronu v denní dávce 1000 mg (4× 250 mg v jedné denní dávce) s prednisonem v denní dávce 10 mg (5 mg ve 2 denních dávkách) nebo placebem s prednisonem. Randomizace byla v poměru 2:1. Do studie byli zařazeni pacienti s PS 0–2 dle ECOG. Do studie byli zařazeni i pacienti s uzlinovými (45 % v ramenu s abirateronem) nebo viscerálními metastázami (11 % v ramenu s abirateronem). Primárním cílem bylo stanovení mediánu OS. Při mediánu sledování 12,8 měsíce byl medián OS statisticky významně delší u pacientů léčených abirateronem (14,8 vs. 10,9 měsíce, HR 0,65; 95% CI 0,54–0,77,  $p < 0,001$ ). Pacienti léčení abirateronem dále prokázali ve srovnání s pacienty léčenými placebem účinnost také v sekundárních cílech klinické studie: doba do PSA progresu (10,2 vs. 6,6 měsíce, HR 0,59,  $p < 0,001$ ), medián radiografického PFS (5,6 vs. 3,6 měsíce, HR 0,67; 95% CI 0,59–0,78). Nejčastějším nežádoucím účinkem byla únava, která se vyskytla v podobném procentu v obou ramenech (44 vs. 43 %). Nežádoucí účinky asociované s elevací mineralokortikoidů v důsledku CYP17 blokády, jako je retence tekutin, otoky, hypokalémie, arteriální hypertenze, byly častěji pozorovány u nemocných léčených abirateronem [168]. Finální analýza klinické studie při mediánu sledování 20,2 měsíce potvrdila významné prodloužení mediánu OS (15,8 vs. 11,2 měsíce, HR 0,74; 95% CI 0,64–0,86,  $p < 0,0001$ ) [169]. Klinická studie 3. fáze COU-AA-302 hodnotila abirateron u 1 088 pacientů

s mCRPC, dosud ale neléčených chemoterapií. Pacienti byli léčeni kombinací abirateronu v denní dávce 1000 mg (4× 250 mg v jedné denní dávce) s prednisonem v denní dávce 10 mg (5 mg ve 2 denních dávkách) nebo placebem s prednisonem. Randomizace byla v poměru 1:1. Do studie byli zařazení pacienti s PS 0–1 dle ECOG. Podle BPI–SF (Brief Pain Inventory-Short Form) byli zařazení asymptomatictí (skóre 0–1) nebo mírně symptomatictí pacienti (skóre 2–3). Do klinické studie nebyli zařazení pacienti s viscerálními metastázami. Primárním cílem bylo stanovení radiografického PFS a OS. Primární analýza byla publikovaná v roce 2013 a potvrdila statisticky významné prodloužení mediánu radiografického PFS (16,5 vs. 8,3 měsíce, HR 0,53; 95% CI 0,45–0,62,  $p < 0,0001$ ) a také mediánu OS (medián nedosažen vs. 27,2 měsíce, HR 0,75; 95% CI 0,61–0,93,  $p = 0,01$ ). Pacienti léčeni abirateronem dále prokázali ve srovnání s pacienty léčenými placebem účinnost také v sekundárních cílech klinické studie: doba do PSA progresu (11,1 vs. 5,6 měsíce, HR 0,488;  $p < 0,0001$ ), doba do podání opiátů z důvodu nádorové bolesti (medián nedosažen vs. 23,7 měsíce, HR 0,69; 95% CI 0,57–0,83,  $p < 0,001$ ), doba do zahájení cytotoxické léčby (25,2 vs. 16,8 měsíce, HR 0,58; 95% CI 0,49–0,69,  $p < 0,001$ ) a doba do zhoršení celkového stavu pacienta podle ECOG o minimálně 1 bod (12,3 vs. 10,9 měsíce, HR 0,82; 95% CI 0,71–0,94,  $p = 0,005$ ). Toxicita léčby byla obecně dobře zvládatelná. Přehled výskytu nežádoucích účinků je uveden v tab. č. 10. Toxicita stupně 3 nebo 4 se vyskytla u 48 % pacientů léčených abirateronem s prednisonem a u 42 % pacientů léčených placebem s prednisonem. K nežádoucím účinkům s významně vyšším výskytem u nemocných v ramenu s abirateronem, patřila únava, bolesti kloubů a vznik periferních otoků [170]. Finální analýza byla publikovaná v roce 2015 při mediánu sledování 49,2 měsíce. Bylo prokázáno významné prodloužení OS u pacientů léčených abirateronem (34,7 vs. 30,3 měsíce, HR 0,81, 95% CI 0,70–0,93,  $p = 0,003$ , obr. č. 4). Nárůst mediánu OS ve skupině pacientů byl významný, i přes skutečnost, že 44 % nemocných v rameni s placebem užívalo abirateron jako následnou léčbu [171].

Tab. č. 10. Přehled toxicity abirateronu ve studii COU-AA-302 [170]

<b>Nežádoucí účinky (NÚ)</b>	<b>Abirateron/prednison N (%)</b>	<b>Placebo/prednison N (%)</b>
Všechny NÚ	537 (99)	524 (97)
Grade 3–4	258 (48)	225 (42)
Únava	212 (39)	185 (34)
Bolesti zad	173 (32)	173 (32)
Bolesti kloubů	154 (28)	129 (24)
Nevolnost	120 (22)	118 (22)
Zácpa	125 (23)	103 (19)
Průjem	117 (22)	96 (18)
Bolesti skeletu	106 (20)	103 (19)
Svalové spasmy	75 (14)	110 (20)
Bolesti končetin	90 (17)	85 (16)
Kašel	94 (17)	73 (14)
Retence tekutin, otoky	154 (28)	136 (26)
Hypokalémie	104 (19)	78 (15)
Hypertenze	139 (26)	87 (16)
Kardiální toxicita	133 (25)	102 (19)
Elevace ALT	92 (17)	31 (5)
Elevace AST	74 (14)	31 (5)

Obr. č. 4. Celkové přežití u pacientů ve studii COU-AA-302 [171]



Toxicitu dlouhodobého užívání kortikoidů hodnotila analýza obou výše zmíněných klinických studií. Celková incidence nežádoucích účinků kortikoidů byla 25,5 % u pacientů léčených kombinací abirateronu s prednisonem a 23,3 % u pacientů léčených kombinací placebo a prednisonu. Nejčastějšími projevy toxicity byly hyperglykémie (7,8 respektive 4,8 %) a nárůst hmotnosti (3,9 respektive 4,8 %). Závažné projevy užívání prednisonu (stupeň 3–4) se podle analýzy objevilo celkem u 4,5 % pacientů: hyperglykémie (3,0 %), katarakta (0,4 %), diabetes (0,4 %) či krvácení do GIT (0,3 %) [172].

Enzalutamid patří do skupiny nesteroidních antiandrogenů. Na rozdíl od předchozích antiandrogenů (např. bicalutamidu), působí enzalutamid na AR celkem na třech úrovních:

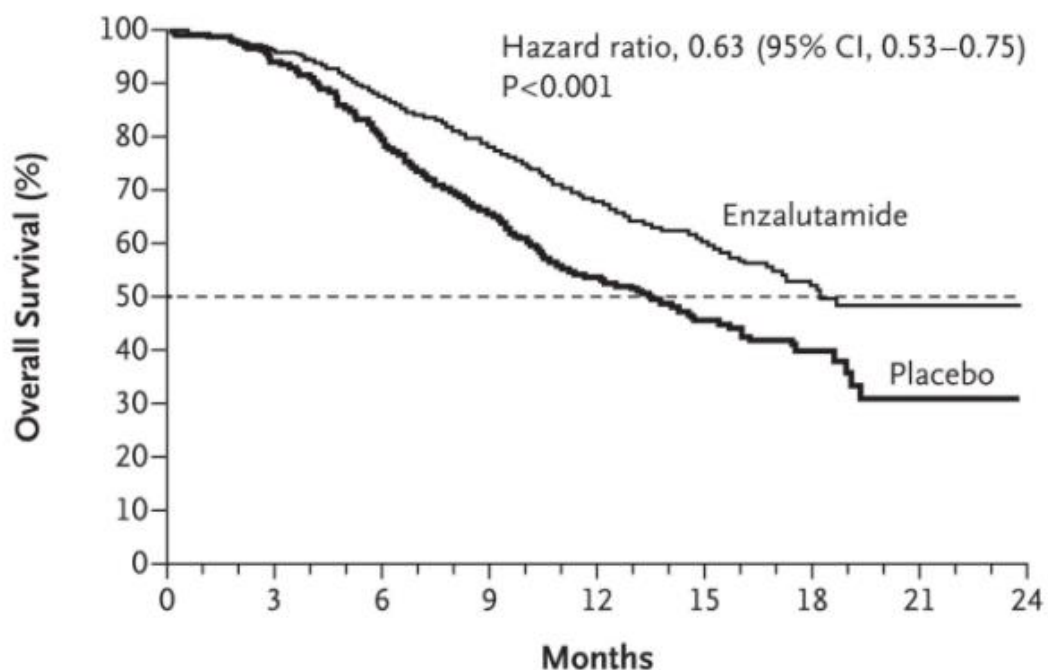
- navázáním na androgen vázající doménu AR inhibuje přímou vazbu androgenů. V porovnání s bicalutamidem má enzalutamid výrazněji vyšší afinitu k vazbě na AR,
- inhibuje translokaci komplexu AR do jádra,
- inhibuje expresi genů stimulovaných androgeny.

Enzalutamid se podává perorálně ve formě 40 mg tablet. Doporučená dávka je 160 mg/den (celkem 4 tablety), léčba probíhá kontinuálně každý den. Důležitým rozdílem v porovnání s

abirateronem je, že enzalutamid lze užívat i společně s jídlem bez nutnosti současného podávání kortikoidů. Doba dosažení maximální koncentrace enzalutamidu v krevní plazmě je 1-2 hodiny po požití. Vazba na bílkoviny dosahuje 97-98 %. Distribuční objem je přibližně 110 L. Enzalutamid může překonat hematoencefalickou bariéru. Průměrný plazmatický poločas enzalutamidu u zdravých subjektů je přibližně 5.8 dne. Enzalutamid je eliminován převážně močí [173].

V roce 2012 byly publikovány výsledky klinické studie 3. fáze AFFIRM, která hodnotila postavení enzalutamidu u nemocných s mCRPC po předchozím podání chemoterapie. Celkem 1 199 mužů bylo randomizováno v poměru 2:1 k podání enzalutamidu (160 mg/den) nebo placebo. Primárním cílem bylo stanovení mediánu OS. Medián OS u pacientů léčené enzalutamidem byl významně prodloužen (18,4 vs. 13,6 měsíce, HR 0,63; 95% CI 0,53–0,75,  $p < 0,001$ , obr. č. 5). Podobně i sekundární cíle studie byly významně příznivě ovlivněny ve skupině léčené enzalutamidem: pokles PSA o více než 50 % (54 vs. 2 %), léčebná odpověď při hodnocení postižení měkkých tkání (29 vs. 4 %), čas do PSA progresu (8,3 vs. 3,0 měsíce), radiologická progresu (8,3 vs. 2,9 měsíce), prodloužení doby do vzniku kostní komplikace (16,7 vs. 13,3 měsíce) [174].

Obr. č. 5. Celkové přežití pacientů podle klinické studie AFFIRM [174]



Další klinická studie 3. fáze PREVAIL byla publikovaná v roce 2014. Na rozdíl od předchozí zmíněné práce, tato studie hodnotila pacienty s mCRPC léčených enzalutamidem bez předchozího podání chemoterapie. Celkem bylo hodnoceno 1 717 pacientů, kteří byli randomizováni v poměru 1:1 k podání enzalutamidu (160 mg/den) nebo placebo. Primárními cílem bylo stanovení OS a přežití bez radiologické progresse. Klinická studie významně prodloužila OS (HR 0,71; 95% CI 0,60–0,84,  $p < 0,001$ ). Podobně i 12–měsíční přežití bez radiologické progresse bylo významně delší u pacientů léčených enzalutamidem (65 vs. 14 %, HR 0,19; 95% CI 0,15–0,23,  $p < 0,001$ ) [175]. V roce 2017 byla publikovaná další analýza této studie, která potvrdila významné prodloužení mediánu OS u pacientů léčených enzalutamidem (35,3 vs. 31,3 měsíce, HR 0,77; 95% CI 0,67–0,88,  $p = 0,0002$ ) [176]. Léčba enzalutamidem je hlavně ve skupině pacientů bez předchozího podání chemoterapie dlouhodobá, jak bylo zmíněno v klinické studii PREVAIL. Do popředí se proto dostává otázka tolerance. Mezi nejčastější nežádoucí účinky enzalutamidu řadíme únavu, bolesti kloubů a svalů, bolesti hlavy, návaly, průjmy či ztrátu hmotnosti. Ve studii PREVAIL byl výskyt toxicity stupně 3–4 celkem popsán u 43 % nemocných, ve studii AFFIRM to bylo u 45 % pacientů. Přehled toxicity z dat studie PREVAIL je uveden v tab. č. 11 [175].



Tab. č. 11. Přehled toxicity enzalutamidu podle klinické studie PREVAIL [175]

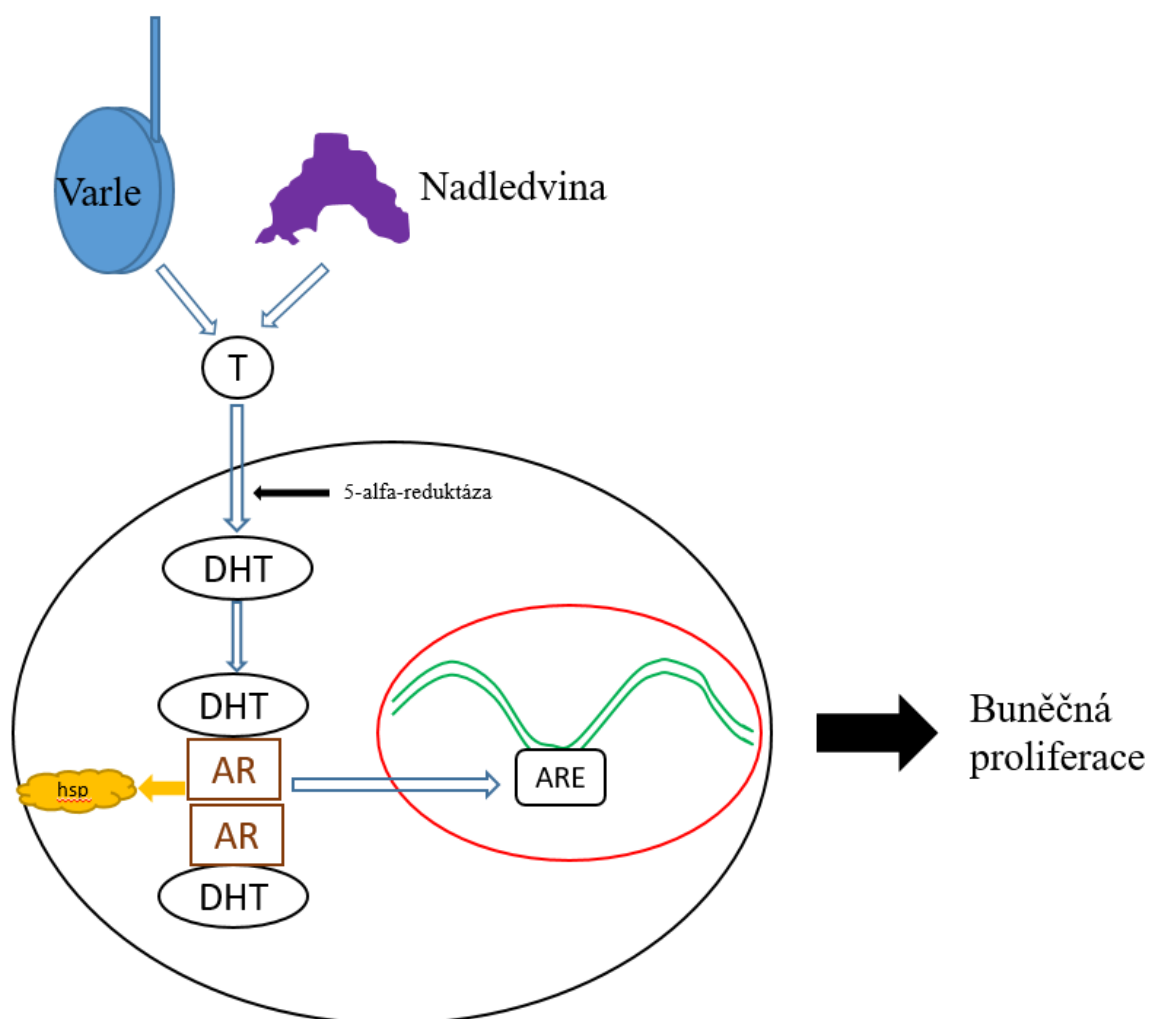
Nežádoucí účinek	Enzalutamid N (%)		Placebo N (%)	
	Celkem	Stupeň 3–4	Celkem	Stupeň 3–4
Únava	310 (36)	16 (2)	218 (26)	16 (2)
Bolesti zad	235 (27)	22 (3)	187 (22)	25 (3)
Zácpa	193 (22)	4 (< 1)	145 (17)	3 (< 1)
Bolesti kloubů	177 (20)	12 (1)	135 (16)	9 (1)
Nechutenství	158 (18)	2 (< 1)	135 (16)	6 (1)
Návaly	157 (18)	1 (< 1)	65 (8)	0
Průjem	142 (16)	2 (< 1)	119 (14)	3 (< 1)
Arteriální hypertenze	117 (13)	59 (7)	35 (4)	19 (2)
Astenia	113 (13)	11 (1)	67 (8)	8 (1)
Periferní otoky	92 (11)	2 (< 1)	69 (8)	3 (< 1)
Bolesti hlavy	91 (10)	2 (< 1)	59 (7)	3 (< 1)
Kardiální potíže	88 (10)	24 (3)	66 (8)	18 (2)
Akutní renální selhání	32 (4)	12 (1)	38 (5)	12 (1)
Elevace jaterních testů	8 (1)	2 (< 1)	5 (1)	1 (< 1)
Křeče	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	0

Podle doporučení ČOS je u asymptomatických pacientů s mCRPC indikována léčba abirateronem nebo enzalutamidem. U symptomatických pacientů s celkovým PS 0-1 dle ECOG je indikována chemoterapie docetaxelem. Maximálně je aplikováno 10 cyklů ve 3 týdenním režimu. V případě progresu lze zvážit podání ARTA léčby, chemoterapie 2. linie – kabazitaxel. U pacientů s kostním metastatickým procesem, bez viscerálních metastáz, s možnou lymfadenopatií do 3 cm, lze indikovat po dvou liniích léčby i radium 223. Radium 223 lze podat i v první linii léčby mCRPC u pacientů, kde nelze indikovat jiný typ terapie. Léčba radiem 223 nebo ARTA po podání chemoterapie může být dle doporučení ČOS i u pacientů s PS 2 dle ECOG. Důležitou součástí terapie je i podání léků modifikujících kostní metabolismus v případě kostního metastatického procesu a zvážení lokální paliativní radioterapie [61].

### **1.10. Mechanismus vzniku kastračně rezistentního karcinomu prostaty**

Androgenní receptor je kódován genem lokalizovaným na chromozomu Xq11-12. Jedná se o nukleární receptor o velikosti 110 kDa. Má několik funkčních oblastí [177–179]. Androgeny se váží na AR doménu LBD (ligand-binding domain) a způsobují konformační změny vedoucí k disociaci proteinů tepelného šoku HSP90 (heat-shock proteins). Výsledkem je homodimerizace AR, následně translokace do buněčného jádra s navázáním na oblast AREs (androgen-response elements) v promotorní oblasti androgen regulovaných genů [180]. Růst buněk karcinomu prostaty je závislý od androgenů. Testosteron je primární cirkulující androgen. Je produkován v 90 % v Leydigových buňkách varlat, menší část je produkována v kůře nadledviny. V krevním oběhu se nachází testosteron, který je převážně navázán na pohlavní hormon vázající globuliny a albumin; pouze 3 % jsou ve volné formě. Po difuzi do cytoplasmy dochází ke konverzi testosteronu na výrazně účinnější dihydrotestosteron (DHT) pomocí enzymu 5alfa-reduktázy [181-184]. Schematicky je situace vyobrazena na obr. č. 6.

Obr. č. 6. Mechanismus účinků aktivace AR (volně podle National Cancer Institute)



T – testosteron; DHT – dihydrotestosteron; AR – androgenní receptor; hsp – protein tepelného šoku; ARE – androgen-response elements

Jedním z mechanismů léčby pokročilého karcinomu prostaty je ADT, která je zaměřená na inhibici syntézy testosteronu a jeho aktivních metabolitů. Nejstarším způsobem bylo provedení orchiektomie s pozorovaným klinickým efektem pokročilého karcinomu prostaty [119]. Novějším způsobem je ADT prováděná aplikací agonistů či antagonistů LHRH. Navzdory iniciální léčebné odpovědi u většiny pacientů ale dochází s odstupem 2–3 let k progresi onemocnění do stadia CRPC [185]. Proběhlo několik studií, které prokázaly perzistující koncentraci DHT v nádorových buňkách, i přes ADT [186–188]. Některé studie dokonce prokázaly vyšší koncentraci DHT v tumorové tkáni než koncentrace DHT zaznamenané u zdravých mužů [189]. Tato skutečnost souvisí s existencí takzvaných alternativních cest steroidogeneze, což je jeden z faktorů vzniku CRPC. Vyšší koncentrace DHT v tumorové tkáni

CRPC je důkazem, že se nejedná o onemocnění necitlivé na přenos signálů cestou AR. Klinické studie prokázaly pokles PSA po podání antiandrogenů první generace (flutamid, bicalutamid) [190, 191]. Antiandrogeny se váží kompetitivně na LBD androgenního receptoru a zabraňují jeho aktivaci [192, 193]. Kombinace ADT a antiandrogenů se v literatuře někdy uvádí pod pojmem kompletní androgenní blokáda. Účinek primární generace antiandrogenů je ale výrazně časově omezen z důvodu funkčních změn s následným agonistickým efektem na AR. Důkazem je efekt takzvaného vysazení antiandrogenů a omezení stimulace funkčně změněného AR. Tato skutečnost se může projevit poklesem PSA u části pacientů po vysazení antiandrogenů [133]. Mezi nejčastější možné příčiny vzniku CRPC lze zařadit:

**a) Amplifikace AR.** Amplifikace AR je popsána v buněčných liniích CRPC ve 30–80 % případů, v případě hormon senzitivního onemocnění je amplifikace AR výrazně nižší [194]. Amplifikace AR zachovává větší citlivost k androgenům, i přes její nižší koncentraci v plasmě způsobenou podáním ADT [195].

**b) Mutace AR.** Mutace AR jsou nejčastěji bodového typu. Jejím důsledkem je zvýšená aktivita AR v přítomnosti nízké koncentrace androgenů. K aktivaci mutovaného AR dochází i v přítomnosti jiných steroidů jako jsou progesteron, hydrokortizon či estradiol. Mezi nejčastější substituci způsobující mutaci AR, patří výměna histidinu za tyrozin v kodonu 877 (T877A). Vyskytuje se až u 30 % pacientů s mCRPC [196–198]. Jinou mutací je substituce valinu za leucin v kodonu 89, která je spojena s agresivním průběhem onemocnění, hlavně u Afroameričanů [199].

**c) Koaktivace AR.** Další příčinou zvýšení aktivity AR jsou koaktivátory AR. Jedná se převážně o enzymy, které moduluji proteiny v komplexu AR cestou fosforylace, metylace, acetylace či ubiquitinace [200–202]. Výsledkem je zesílení AR indukované transkripce RNA [203]. Příkladem mohou být koaktivátory SRC1–3, které jsou asociovány s progresí karcinomu prostaty [204].

**d) Aberantní aktivace AR.** Představuje příklad na ligandu nezávislé aktivace AR a je dalším důležitým mechanismem progresu do stadia CRPC. Tento mechanismus je způsobován aktivací celého spektra růstových faktorů, cytokinů či kináz [205]. Mezi nejvýznamnější dráhy v patogenezi CRPC patří dráha NF-kappa B, PI3K/AKT, EGFR, IGFR, c-met a jiné [206–209].

**e) Alternativní steroidogeneze.** Je způsobena vlivem adrenální produkce prekurzorů androgenů jako dehydroepiandrosteronu (DHEA) a jeho sulfované formy (DHEA-S). Právě tato forma je vysoce konvertovaná na aktivní DHT pomocí alterovaných drah. Tvorba DHEA-S není inhibovaná ADT [210, 211].

**f) Alternativní sestřih v syntéze AR.** Takzvané splice varianty AR představují jiný způsob rezistence k ADT. Jedná se o posttranskripční alternativní sestřih mRNA vedoucí k absenci C-konce LBD [212 - 214]. Androgenní receptor je v případě absence LBD konstitutivně aktivní. Dominantní varianty jsou ARV1, ARV7 a ARV567 [213, 214]. Splice varianty AR jsou ve zvýšeném množství častěji zaznamenány v případě kostních metastáz u pacientů s CRPC, než v případě hormon-senzitivního onemocnění a jsou asociovány s horší prognózou [215].

### 1.11. Molekulární vyšetření

Mezi tradiční prognostické faktory karcinomu prostaty řadíme rozsah postižení, GS, koncentrace PSA, PSA-DT, kapsulární invaze, pozitivní resekční okraj po RAPE. Mezi molekulární prognostické biomarkery lze zařadit mutace p53, p27, p21, stanovení Ki67, aneuploidie DNA či další [57, 216]. Mezi nejvíce studovaný prediktivní faktor podání ARTA u pacientů s mCRPC, patří splice varianta AR-V7. Nejčastěji se varianta AR-V7 stanovuje z cirkulujících nádorových buněk [217]. V roce 2014 byla publikována klinická studie, která prokázala, že detekce AR-V7 v cirkulujících nádorových buňkách u pacientů s mCRPC, je spojena s rezistencí na enzalutamid či abirateron. Celkem bylo hodnoceno 31 pacientů léčených enzalutamidem a 31 pacientů léčených abirateronem. Pacienti s detekcí AR-V7 prokázali v obou skupinách významně kratší medián OS, kratší přežití bez PSA či radiologické progresse než pacienti bez detekce AR-V7 [218]. Větší studie hodnotící 202 pacientů léčených ARTA, podobně prokázala kratší PFS a OS u pacientů s přítomností AR-V7 [219]. Jiná klinická studie ale tuto skutečnost naopak nepotvrdila [220]. Zdá se, že výskyt AR-V7 stoupá po proběhlé ARTA léčbě, kdy může dosahovat výskytu až 19–34 %, ve srovnání se 3 % před zahájením terapie mCRPC [217]. Stanovení tohoto biomarkeru nepatří ke standardu a podání ARTA v klinické praxi aktuálně není podmíněno jeho analýzou.

V posledních letech dochází k významnému rozvoji imunoterapie, která je standardem terapie maligního melanomu, nemalobuněčného karcinomu plic, karcinomu ledviny a jiných typů zhoubných nádorů [221–223]. V léčbě mCRPC byl prokázán účinek protinádorové vakcíny sipuleucelu T ve srovnání s placebem [224]. V ČR tato léčba není dostupná. Mezi nejvýznamnější představitele současné imunoterapie řadíme takzvané inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce. Nejvíce studovaný je receptor PD-1 (programmed cell death - 1) a jeho ligand (PD-L1). Výsledkem její interakce je inhibice imunitní reakce, zprostředkovaná T-buňkami, která může vést k progresi tumorového procesu [225]. PD-1 (CD279) je lokalizován na povrchu buněk, patří do rodiny imunoglobulinových molekul CD28/CTLA-4. Exprese PD-1 je vyjádřena hlavně na aktivovaných T-lymfocytech [226, 227]. PD-L1 (B7-H1, CD274) je glykoprotein lokalizovaný na povrchu buněk, patří do B7 rodiny [228]. PD-L1 je exprimován na povrchu nádorových buněk a antigen prezentujících buňkách v různých typech nádorů [229–232]. PD-L1 je zcela raritně exprimován v buňkách normální tkáně [233]. Interakce PD-1/PD-L1 hraje klíčovou úlohu v negativní regulaci imunitní reakce s významem zabránit imunitně zprostředkovanému poškození tkání. V případě chronické virové infekce či v přítomnosti nádorového onemocnění, je tato interakce zvýrazněna [234, 235]. Imunoterapie pomocí inhibitorů interakce PD-1/PD-L1 prokázala účinek v léčbě urologických malignit u zhoubných

nádorů ledviny či uroteliálního karcinomu močového měchýře [236–244]. Studie první fáze prokázaly, že inhibice interakce PD–1/PD–L1 u karcinomu prostaty je méně účinná, než u výše zmíněných nádorů jako jsou melanom, nádory plic či ledvin [245]. Důvodem může být imunosupresivnější mikroprostředí karcinomu prostaty [246–248]. Pembrolizumab je monoklonální protilátka, která se váže na receptor PD–1. V klinické studii první fáze KEYNOTE–028 prokázal medián délky trvání léčebné odpovědi 13,5 měsíců u předléčených pacientů s mCRPC. Celková léčebná odpověď byla zjištěna u 17,4 % pacientů [249]. Následně klinická studie 2. fáze KEYNOTE–199 hodnotila celkem 258 pacientů s mCRPC po terapii docetaxelem či ARTA. Celkem byly 3 kohorty pacientů: PD–L1 pozitivní, PD–L1 negativní a pacienti s kostním postižením bez ohledu na expresi PD–L1. Pembrolizumab byl podáván v dávce 200 mg iv inf, aplikace á 3 týdny, doba podávání byla maximálně 35 cyklů. Medián OS v jednotlivých kohortách činil 9,5; 7,9 a 14,1 měsíce [250]. S rozvojem imunoterapie založené na interakci PD–1/PD–L1 dochází i ke zhodnocení možného prognostického či prediktivního významu exprese PD–L1 jako například v případě jiných urologických malignit u karcinomu ledvin či močového měchýře [237, 240, 241, 243]. V případě karcinomu prostaty není prognostický význam exprese PD–L1 zcela jasný [251, 252]. Zdá se, že v případě pokročilého onemocnění je exprese PD–L1 více vyjádřená než u časných stadiích [253]. Vyšší exprese PD–L1, stanovená imunohistochemicky, byla asociovaná s vyšším rizikem vzniku diseminovaného onemocnění [254]. Exprese PD–L1 v tumorové tkáni, která je vyšetřena imunohistochemicky závisí na histologickém typu. V případě acinárních adenokarcinomů lze pozorovat expresi PD–L1 u 29 % pacientů, v případě ductálního karcinomu u 7 % pacientů a v případě agresivních neuroendokrinních karcinomů až u 46 % nemocných [252]. Vyšší výskyt exprese PD–L1 byl prokázán v tekuté biopsii, kde byla pozitivita popsána z analýz různých studií v 64 % případů [255]. Vyšetření z tekuté biopsie navíc lépe reflektuje aktuální stav onemocnění, než stanovení exprese PD–L1 z resekatů prostaty či bioptického vyšetření u pacientů v časném stadiu onemocnění [255]. Při hodnocení prediktivního významu exprese PD–L1 se v případě karcinomu prostaty zdá, že přítomnost exprese PD–L1 je spojena s rezistencí na léčbu enzalutamidem [256]. Jedním z cílů předkládané práce bylo proto i posouzení možného prognostického vlivu PD–L1.

## 2. CÍLE PRÁCE

Abirateron a enzalutamid představují důležitou součást léčby u pacientů s metastatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty. Jedná se o relativně nové léčebné postupy v terapii tohoto onemocnění, které jsme začali v klinické praxi používat od listopadu 2014.

Primárním cílem habilitační práce bylo retrospektivní zhodnocení léčebných výsledků a tolerance léčby u 130 pacientů s metastatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty. V práci jsme dále hodnotili vliv vybraných klinických či laboratorních parametrů na léčebné výsledky. Do práce jsme zařadili nemocné léčené abirateronem nebo enzalutamidem v Komplexním onkologickém centru Krajské nemocnice Liberec, a.s.

Zatím nemáme k dispozici molekulární prediktivní biomarkery pro léčbu abirateronem nebo enzalutamidem, které bychom mohli využívat v klinické praxi. Sekundárním cílem habilitační práce bylo retrospektivní zhodnocení prediktivního významu exprese PD-L1 u pacientů s metastatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty léčených enzalutamidem po předchozím podání chemoterapie.



### 3. PACIENTI A METODY

#### 3.1. Soubor pacientů

Hodnocený soubor představoval celkem 130 pacientů, kteří byli léčeni podáním ARTA od listopadu 2014 do prosince 2020. Průměrný věk v době zahájení ARTA činil 71,3 (53–92) let. Podání ARTA mohlo být jednak v první linii – vzhledem k zažitému pojmenování mluvíme i v předkládané práci o takzvané indikaci před podáním chemoterapie, jednak mohli být nemocní léčeni ARTA v indikaci po předchozím podání chemoterapie. Z celkového počtu 130 pacientů jsme léčili 64 (49,2 %) pacientů před podáním chemoterapie a 66 (50,8 %) pacientů jsme léčili po předchozím podání chemoterapie.

#### *Soubor pacientů léčených před podáním chemoterapie (N = 64)*

Průměrný věk pacientů představoval 73,3 (61–92) let. Ve věku  $\geq 75$  let bylo 29 (45,3 %) pacientů. Histologicky se ve všech případech jednalo o acinární adenokarcinom. Histologicky byl GS 6–7 popsán u 33 (51,6 %) pacientů, GS 8–10 byl popsán u 31 pacientů (48,4 %). Primárně metastatické onemocnění bylo diagnostikováno u 26 (40,6 %) pacientů. U 38 (59,4 %) pacientů bylo onemocnění diagnostikováno v lokalizovaném klinickém stadiu. Nejčastějším místem metastatického postižení byly kostní metastázy, celkem popsané u 53 (82,8 %) pacientů. U 28 (43,8 %) pacientů byly popsané metastázy v lymfatických uzlinách a u 2 nemocných (3,1 %) jsme zaznamenali výskyt viscerálních metastáz (játra a plíce). Primární lokální léčba (radioterapie nebo radikální prostatektomie) byla indikovaná celkem u 37 (57,8 %) pacientů s primárně lokalizovaným onemocněním. Jedenáct nemocných (17,2 %) podstoupilo radikální prostatektomii, z toho deset pacientů i následnou adjuvantní anebo salvage radioterapii. Primární radioterapií bylo léčeno celkem 26 (40,6 %) pacientů. Primární ADT (orchiektomie, aplikace analog LHRH, aplikace antagonistů LHRH) byla indikovaná u všech pacientů před zahájením ARTA. Medián délky podávání primární ADT činil 23,0 (6–120) měsíců. Medián PSA před zahájením ARTA představoval 20,7 (0,3–1588) ng/ml, medián předléčebné hodnoty hemoglobinu 138,5 (111–164) g/L, medián předléčebné hodnoty leukocytů  $7,1 (3,9–14,7) \times 10^9/L$ , medián předléčebné hodnoty trombocytů  $226 (95 – 441) \times 10^9/L$ . Celkový výkonnostní stav (performance status, PS) byl hodnoceno podle klasifikace ECOG, tab. č. 12 [257]. Performance status 0 mělo 31 (48,4 %) a PS 1 mělo 33 (51,6 %) nemocných. Celkem 50 (78,1 %) pacientů bylo léčeno abirateronem, 14 (21,9 %) pacientů bylo léčeno podáním enzalutamidu. Soubor pacientů je uveden v tab. č. 13.

Tab. č. 12. Performance status podle klasifikace ECOG [257]

<b>Hodnota</b>	<b>Charakteristika</b>
0	Plně aktivní, schopen všech možných aktivit bez omezení
1	Omezení fyzicky náročných aktivit, schopen lehčí práce
2	Schopen péče o sebe, neschopen fyzické práce, mimo lůžko více než 50% denní doby
3	Schopen omezené péče o sebe, upoután na lůžko více než 50% denní doby
4	Zcela neschopen, neschopen péče o sebe, upoután trvale na lůžko či křeslo
5	Mrtvý

Tab. č. 13. Soubor pacientů léčených ARTA před podáním chemoterapie (N = 64)

<b>Charakteristika</b>	<b>Všichni pacienti (64 pacientů) N (%)</b>	<b>Léčení abirateronem (50 pacientů) N (%)</b>	<b>Léčení enzalutamidem (14 pacientů) N (%)</b>
<b>Věk</b> – medián (rozmezí), roky - věk ≥ 75 let	71 (61–92) 29 (45.3)	73(61–87) 24 (48.0)	69(62–92) 5 (35.7)
<b>Rozsah onemocnění při diagnóze</b> - metastatické - lokalizované	26 (40.6) 38 (59.4)	18 (36.0) 32 (64.0)	8 (57.1) 6 (42.9)
<b>Gleason skóre</b> - GS 6–7 - GS 8–10	33 (51.6) 31 (48.4)	27 (54.0) 23 (46.0)	6 (42.9) 8 (57.1)
<b>Primární lokální léčba</b> - Radikální prostatektomie - Radikální radioterapie	11 (17.2) 36 (56.3)	9 (18.0) 30 (60.0)	2 (14.3) 6 (42.9)
<b>Lokalizace metastáz</b> - skelet - lymfatické uzliny - viscerální metastázy	53 (82.8) 28 (43.8) 2 (3.1)	39 (78.0) 24 (48.0) 1 (2.0)	14 (100.0) 4 (28.6) 1 (7.1)
<b>Délka primární ADT</b> – medián (rozmezí), měsíce	23.0 (6–120)	20.5 (6–120)	26.5(8–120)
<b>Celkový PS podle ECOG</b> - PS 0 - PS 1	31 (48.4) 33 (51.6)	24 (48.0) 26 (52.0)	7 (50.0) 7 (50.0)
<b>PSA</b> - medián (rozmezí), [ng/ml] - před zahájením ARTA léčby	20.7 (0.3–1588)	20.1 (0.3–1588)	21.6 (0.9–1153)
<b>Hb</b> – medián (rozmezí), [g/l] - před zahájením ARTA léčby	138.5 (111–164)	138 (111–164)	139 (119–158)

### ***Soubor pacientů léčených po předchozím podání chemoterapie (N = 66)***

Průměrný věk pacientů představoval 69,5 (53–83) let. Ve věku  $\geq 75$  let bylo 14 (21,2 %) pacientů. Histologicky se ve všech případech jednalo o acinární adenokarcinom. Histologicky byl GS 6–7 popsán u 36 (54,5 %) pacientů, GS 8–10 byl popsán u 30 pacientů (45,5 %). Primárně metastatické onemocnění bylo diagnostikováno u 25 (37,9 %) pacientů. U 41 (62,1 %) pacientů bylo onemocnění diagnostikováno v lokalizovaném klinickém stadiu. Nejčastějším místem metastatického postižení byly kostní metastázy, celkem popsané u 59 (89,4 %) pacientů. U 17 (25,8 %) pacientů byly popsány metastázy v lymfatických uzlinách a u 5 nemocných (7,6 %) jsme zaznamenali výskyt viscerálních metastáz (3x játra, 1x plíce, 1x slezina). Primární lokální léčba (radioterapie nebo radikální prostatektomie) byla indikovaná celkem u 42 (63,6 %) pacientů. Třináct nemocných (19,7 %) podstoupilo radikální prostatektomii, z toho osm pacientů i následnou adjuvantní anebo salvage radioterapií. Primární radioterapií bylo léčeno celkem 29 (43,9 %) pacientů. Primární ADT (orchiektomie, aplikace analog LHRH, aplikace antagonistů LHRH) byla indikovaná u všech pacientů před zahájením ARTA. Medián délky podávání primární ADT činil 18,0 (4–92) měsíců. U všech 66 (100 %) pacientů byla indikována chemoterapie docetaxelem v první linii. Medián počtu cyklu docetaxelu činil 8 (2–10). Kabazitaxel byl celkem podán u 13 (19,7 %) pacientů ve druhé linii po progresi na docetaxel. Medián počtu cyklu kabazitaxelu činil 10 (2–10). Medián PSA před zahájením ARTA léčby představoval 87,3 (2,2–5000) ng/mL, medián předléčebné hodnoty hemoglobinu 130,5 (91–160) g/L, medián předléčebné hodnoty leukocytů  $6,1 (3,1–20,5) \times 10^9/L$ , medián předléčebné hodnoty trombocytů  $207,5 (67 – 457) \times 10^9/L$ . Performance status 0 mělo 16 (24,2 %), PS 1 mělo 47 (7,2 %) nemocných. Tři nemocní (4,6 %) měli PS 2 před zahájením ARTA. Celkem 11 (16,7 %) pacientů bylo léčeno abirateronem, 55 (83,3 %) pacientů bylo léčeno podáním enzalutamidu. Soubor pacientů je uveden v tab. č. 14.

Tab. č. 14. Soubor pacientů léčených ARTA po podání chemoterapie (N = 66)

<b>Charakteristika</b>	<b>Všichni pacienti (66 pacientů) N (%)</b>	<b>Léčení abirateronem (11 pacientů) N (%)</b>	<b>Léčení enzalutamidem (55 pacientů) N (%)</b>
<b>Věk</b> – medián (rozmezí), roky - věk ≥ 75 let	69.5 (53–83) 14 (21.2)	67(62–81) 2 (18.1)	71(53–83) 12 (21.8)
<b>Rozsah onemocnění</b> při diagnóze - metastatické - lokalizované	25 (37.9) 41 (62.1)	4 (36.4) 7 (63.6)	21 (38.2) 34 (61.2)
<b>Gleason skóre</b> - GS 6–7 - GS 8–10	36 (54.5) 30 (45.5)	5 (45.5) 6 (54.5)	31 (56.4) 24 (43.6)
<b>Primární lokální léčba</b> - Radikální prostatektomie - Radikální radioterapie	13 (19.7) 37 (56.1)	1 (9.1) 7 (63.6)	12 (21.8) 30 (54.5)
<b>Lokalizace metastáz</b> - skelet - lymfatické uzliny - viscerální metastázy	59 (89.4) 17 (25.8) 5 (7.6)	10 (90.9) 3 (27.3) 1 (9.1)	49 (89.1) 14 (25.5) 4 (7.3)
<b>Délka primární ADT</b> – medián (rozmezí), měsíce	18.0 (4–92)	18.0 (6–36)	17.5 (4–92)
<b>Celkový PS podle ECOG</b> - PS 0 - PS 1 - PS 2	16 (24.2) 47 (71.2) 3 (4.6)	5 (45.5) 6 (54.5)	11 (20.0) 41 (74.5) 3 (5.5)
<b>PSA</b> - medián (rozmezí), [ng/ml] - před zahájením ARTA léčby	87.3 (2.2–5000)	207.2(28.6–1067)	64.6(2.2–5000)
<b>Chemoterapie</b> Docetaxel - počet pacientů - medián (rozmezí), počet cyklů Kabazitaxel - počet pacientů - medián (rozmezí), počet cyklů	66 (100.0) 8 (1–10) 13 (19.7) 10 (2–10)	11 (100.0) 10 (4–10) 0 0	55 (100.0) 8 (1–10) 13 (23.6) 10 (2–10)
<b>Hemoglobin [g/L]</b> - vstupní hodnota před ARTA	130.5 (91–161)	137 (106–152)	129 (91–161)

### **3.2. Terapie**

Abirateron (Zytiga®) byl u pacientů aplikován v jedné denní perorální dávce 1000 mg (2 tbl á 500 mg). Abirateron byl podáván u pacientů nalačno. Společně s abirateronem byl podáván perorálně prednison v dávce 5 mg ráno i večer (celková denní dávka 10 mg).

Enzalutamid (Xtandi®) byl u pacientů aplikován v jedné denní perorální dávce 160 mg (4 tbl á 40 mg). Léčbu prednisonem jsme u pacientů léčených enzalutamidem neindikovali.

Pacienti byli léčeni v ambulantním režimu v pravidelných cyklech á 28 dnů. Součástí klinické kontroly bylo zhodnocení klinického stavu, tolerance léčby a nemocní byli indikováni k pravidelným odběrům (krevní obraz, biochemický soubor, stanovení PSA a testosteronu, individuálně i další odběry). U nemocných, kteří nepodstoupili orchiektomii jsme v pravidelných intervalech pokračovali ve farmakologické ADT. U nemocných s kostním metastatickým procesem jsme indikovali podání denosumabu nebo bisfosfonátů.

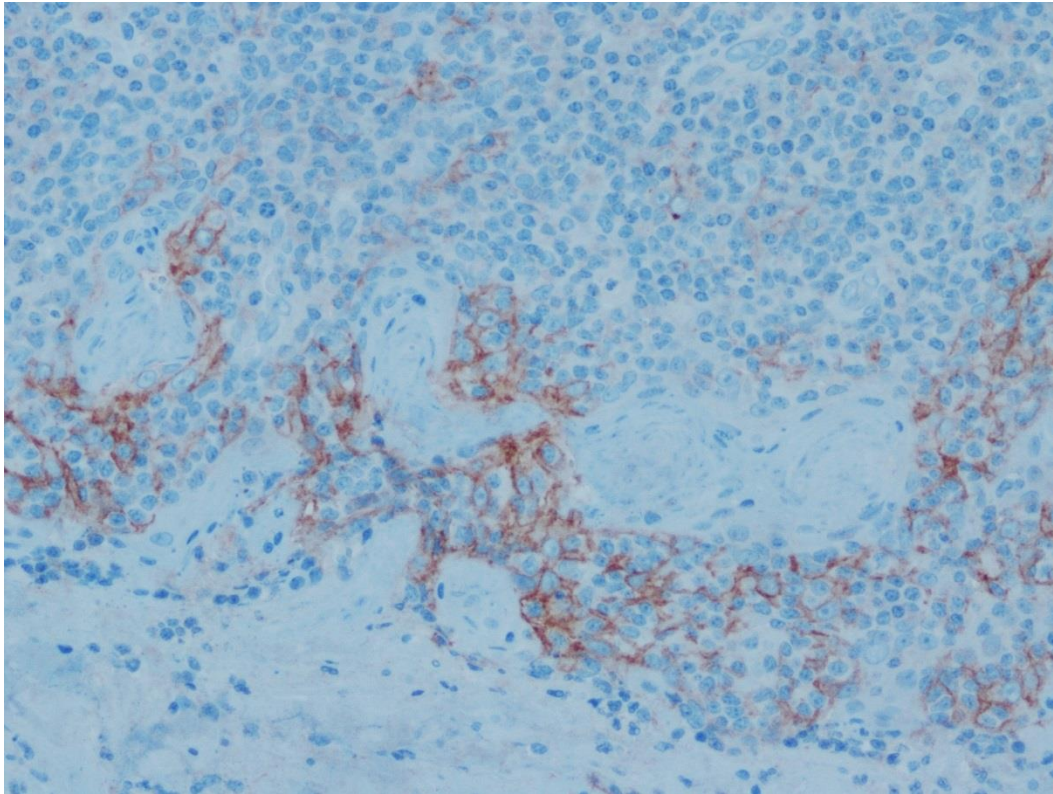
ARTA byla podávána do progresse onemocnění nebo do projevů závažné toxicity.

### 3.3. Metodika laboratorních vyšetření

Histologická vyšetření z materiálu endobiopsie či chirurgického resektátu byla prováděná na Oddělení patologie Krajské nemocnice Liberec, Oddělení patologie Nemocnice Jablonec nad Nisou, Oddělení patologie Nemocnice Česká Lípa, Oddělení patologie Nemocnice Mladá Boleslav, Oddělení patologie Masarykova nemocnice Ústí nad Labem, Ústavu patologie 1. LF UK a Všeobecné fakultní nemocnice Praha, Ústavu patologie 3. LF UK a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady Praha. Materiál byl zpracován standardně fixací 10 % formalinu, zpracován běžnou parafinovou technikou a barven hematoxylinem-eozinem. Stanoven byl histologický typ nádoru a Gleason skóre. U všech nemocných byl potvrzen acinární adenokarcinom.

Vyšetření exprese PD-L1 jsme indikovali u pacientů, kteří měli histologické vyšetření provedeno v Krajské nemocnici Liberec. Jednalo se celkem o 22 pacientů, všichni byli po předchozím podání chemoterapie. Devatenáct vzorků bylo vyšetřeno z endobiopsie, tři vzorky z resektátu po předchozí radikální prostatektomii. Byly provedeny 3 µm tlusté řezy, následně provedena deparafinace xylénem a dehydratace. Stanovení PD-L1 bylo provedeno imunohistochemicky pomocí komerční protilátky Ventana BenchMark XT. Expresi jsme hodnotili v nádorových buňkách karcinomu prostaty. Výsledky byly zhodnoceny zkušeným patologem (TJ), který nebyl informován o léčebných výsledcích nemocných. Hodnocení bylo semikvantitativní (negativní exprese: bez reakce či reakce do 1 % nádorových buněk, exprese 1 až 3: dle stoupající síly reakce u více než 1 % nádorových buněk). Pozitivita reakce byla hodnocena ve světelném mikroskopu (Olympus, Praha, Česká republika). Jako pozitivní kontrola byl použit vzorek spinocelulárního karcinomu tonsily (obr. č. 7).

Obr. č. 7. Expresie PD-L1 v buňkách spinocelulárního karcinomu tonsily (reakce 3+, zvětšeno 200x)





### 3.4. Statistické zpracování

K výpočtu byl použit statistický software SPSS. Statistiku prováděl zkušený biostatistik (HK). Hodnocení pacientů bylo retrospektivní.

Definovali jsme následné události:

- a) Progrese: byla definovaná jako elevace PSA v kombinaci se zhoršením klinického stavu pacienta nebo progrese podle zobrazovacích metod (CT vyšetření podle RECIST 1.1 a scintigrafie skeletu s využitím technecia 99m podle kritérii PCWG2 [258, 259]).
- b) Úmrtí: definováno jako každé úmrtí pacientů bez ohledu na jeho příčinu.
- c) Přežití bez známek progrese (PFS): doba definovaná od data zahájení léčby ARTA do data progrese onemocnění či data ukončení léčby z důvodu toxicity nebo důvodů jiných. V případě, že ukončení léčby nenastalo ke dnu hodnocení pacientů, bylo PFS definováno do doby poslední kontroly pacienta (cenzorovaná data).
- d) Celkové přežití (OS): doba definovaná od data zahájení ARTA léčby do data úmrtí z jakékoliv příčiny. V případě, že úmrtí nenastalo ke dnu hodnocení pacientů, bylo OS definováno do doby poslední kontroly pacienta (cenzorovaná data).
- e) Celkové přežití od zahájení chemoterapie: událost byla definovaná ve skupině pacientů, kteří byli léčeni ARTA po předchozím podání chemoterapie. Doba byla definovaná od data zahájení prvního cyklu chemoterapie do data úmrtí z jakékoliv příčiny. V případě, že úmrtí nenastalo ke dnu hodnocení pacientů, byla doba počítaná do data poslední kontroly pacienta (cenzorovaná data).
- f) Pokles PSA: definovali jsme pokles PSA jako poměr mezi nejnižší dosaženou hodnotou PSA v průběhu ARTA léčby a vstupní hodnotou PSA před zahájením ARTA léčby. Následně byli pacienti rozdělení podle poklesu PSA do 2 skupin (poklesem PSA  $\geq 50\%$  a poklesem PSA  $<50\%$ ).

Výsledky odhadu přežití byly vypočteny podle Kaplan-Meierovy analýzy. Při srovnání dvou skupin byl využit log-rank test. Pomocí Coxovy regresní analýzy jsme hodnotili vliv vybraných faktorů na celkové přežití. Bylo definováno hazard ratio (HR) jako statistická hodnota porovnávající riziko výskytu události ve dvou skupinách. Hodnoty pod jedna představují redukci rizika (prognosticky příznivý vliv), hodnoty nad 1 představují prognosticky nepříznivý faktor. Všechny testy byly hodnoceny standardně na hladině významnosti alfa 0,05

#### 4. VÝSLEDKY

Medián sledování pacientů před podáním chemoterapie činil 28,4 měsíce, medián sledování u pacientů po podání chemoterapie činil 31,2 měsíce. Přehled pacientů s progresí a úmrtím je uveden v tab. č. 15.

Tab. č. 15. Přehled pacientů s progresí a úmrtím

	Počet pacientů s událostí (N)	Počet pacientů bez události (N)	Medián (95% CI) (měsíce)
<b>PFS – pacienti před CHT</b>			
- Celkem	34	30	15.4 (12.3 – 18.5)
- léčení abirateronem	31	19	15.4 (11.9 – 18.9)
- léčení enzalutamidem	3	11	14.9 (11.2 – 18.7)
<b>OS – pacienti před CHT</b>			
- Celkem	21	43	38.2 (19.9 – 56.5)
- léčení abirateronem	20	30	38.2 (19.8 – 56.5)
- léčení enzalutamidem	1	13	nedosažen
<b>PFS – pacienti po CHT</b>			
- Celkem	55	11	12.1 (7.7 – 16.4)
- léčení abirateronem	11	0	13.0 (10.8 – 15.1)
- léčení enzalutamidem	44	11	9.2 (3.7 – 14.7)
<b>OS pacienti po CHT</b>			
- Celkem	43	23	21.9 (12.2 – 31.7)
- léčení abirateronem	8	3	29.8 (15.4 – 44.2)
- léčení enzalutamidem	35	20	21.4 (11.8 – 31.1)

U pacientů léčených ARTA před podáním chemoterapie činil medián nadiru PSA v průběhu ARTA 2,6 (0–848) ng/ml. Pokles PSA  $\geq$  50 % vstupní hodnoty byl pozorován u 53 (82,8 %) pacientů, pokles do 3 měsíců byl u 44 (68,8 %) pacientů. Medián nadiru hemoglobinu činil 132,5 (89–158) g/L, medián nadiru leukocytů 5,8 (1,1–14,7)  $\times 10^9$ /L a medián nadiru trombocytů 210 (71–357)  $\times 10^9$ /L. U pacientů léčených ARTA po podání chemoterapie činil medián nadiru PSA v průběhu ARTA léčby 11,5 (0–1023) ng/ml. Pokles PSA  $\geq$  50 % vstupní hodnoty byl pozorován u 47 (71,2 %) pacientů, pokles do 3 měsíců byl u 39 (59,1 %) pacientů. Medián nadiru hemoglobinu činil 122 (71–159) g/L, medián nadiru leukocytů 5,4 (2,2–17,7)  $\times 10^9$ /L a medián nadiru trombocytů 187 (47–371)  $\times 10^9$ /L. Přehled je uveden v tab. č. 16.

Tab. č. 16. Hodnoty PSA a Hemoglobinu v průběhu ARTA léčby

<b>Pacienti před podáním CHT</b>	<b>Všichni pacienti (N=64)</b>	<b>Léčení abirateronem (N=50)</b>	<b>Léčení enzalutamidem (N=14)</b>
<b>PSA – medián (rozmezí), [ng/ml]</b> - nadir v průběhu ARTA léčby - pokles $\geq 50\%$ - pokles $\geq 50\%$ první 3 měsíce	2.6 (0–848) 53 (82.8) 44 (68.8)	2.7 (0–848) 40 (80.0) 33 (66.0)	0.9 (0–127) 11 (78.6) 11 (78.6)
<b>Hb – medián (rozmezí), [g/l]</b> - nadir v průběhu ARTA - pokles $< 100$ (N, %)	132.5(89–158) 2 (3.1)	132.5(89–158) 1 (2.0)	131(95–155) 1(7.1)
<b>Pacienti před podáním CHT</b>	<b>Všichni pacienti (N=66)</b>	<b>Léčení abirateronem (N=11)</b>	<b>Léčení enzalutamidem (N=55)</b>
<b>PSA – medián (rozmezí), [ng/ml]</b> - nadir v průběhu ARTA léčby - pokles $\geq 50\%$ - pokles $\geq 50\%$ první 3 měsíce	11.5(0–1023) 47 (71.2) 39 (59.1)	26.1(0.1–800) 8 (72.7) 7 (63.6)	9.0(0–1023) 39 (70.9) 32 (58.2)
<b>Hb – medián (rozmezí), [g/l]</b> - nadir v průběhu ARTA - pokles $< 100$ (N, %)	122(71–159) 16 (24.2)	132 (90–142) 1 (9.1)	122 (71–159) 15 (27.3)

#### 4.1. Analýza přežití bez známek progresce

##### **Přežití bez známek progresce: ARTA před podáním chemoterapie vs. po podání chemoterapie**

Progrese byla zjištěna u 34 pacientů (53 %) ve skupině před podáním chemoterapie.

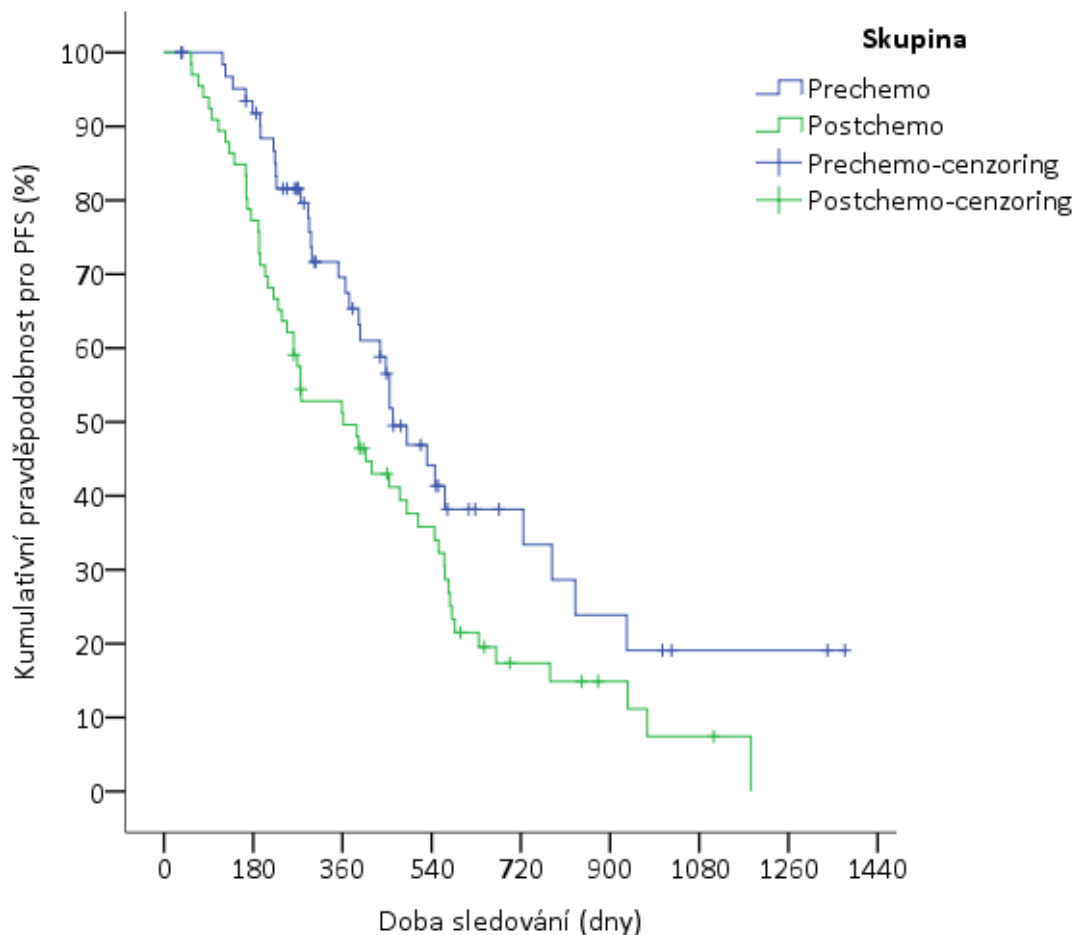
Progrese byla zjištěna u 55 pacientů (83 %) ve skupině po podání chemoterapie.

Medián PFS u nemocných léčených před podáním chemoterapie činil 15,4 měsíce (95% CI 12,3–18,5).

Medián PFS u nemocných léčených po podání chemoterapie činil 12,1 měsíce (95% CI 7,7–16,4).

Pacienti léčení ARTA před podáním chemoterapie měli medián PFS významně delší než pacienti léčení ARTA po podání chemoterapie,  $p = 0,019$ ; HR 0,604 (95% CI 0,393–0,926).

Obr. č. 8. PFS: ARTA před podáním chemoterapie vs. po podání chemoterapie



### Přežití bez známek progresce: Abirateron vs. Enzalutamid před podáním chemoterapie

Progrese nastala celkem u 31 (62 %) pacientů léčených abirateronem.

Progrese nastala celkem u 3 (21 %) pacientů léčených enzalutamidem.

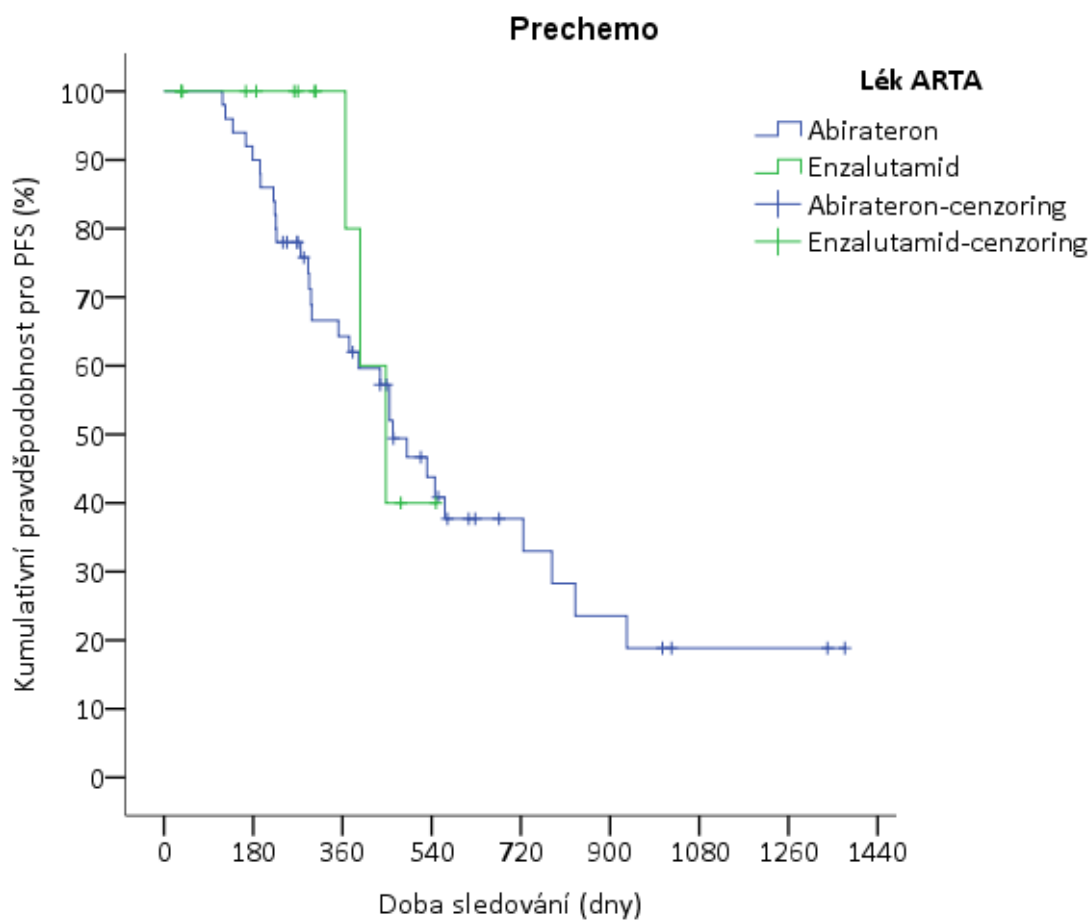
Medián PFS u pacientů léčených abirateronem činil 15,4 měsíce (95% CI 11,9–18,9).

Medián PFS u pacientů léčených enzalutamidem činil 14,9 měsíce (95% CI 11,2–18,7).

Nebyl nalezen statisticky signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami,

$p = 0,523$ ; HR 0,676 (95% CI 0,445–4,926).

Obr. č. 9. PFS: Abirateron vs. Enzalutamid před podáním chemoterapie



### Přežití bez známek progresce: Abirateron vs. Enzalutamid po podání chemoterapie

Progrese nastala celkem u 11 (100 %) pacientů léčených abirateronem.

Progrese nastala celkem u 44 (80 %) pacientů léčených enzalutamidem.

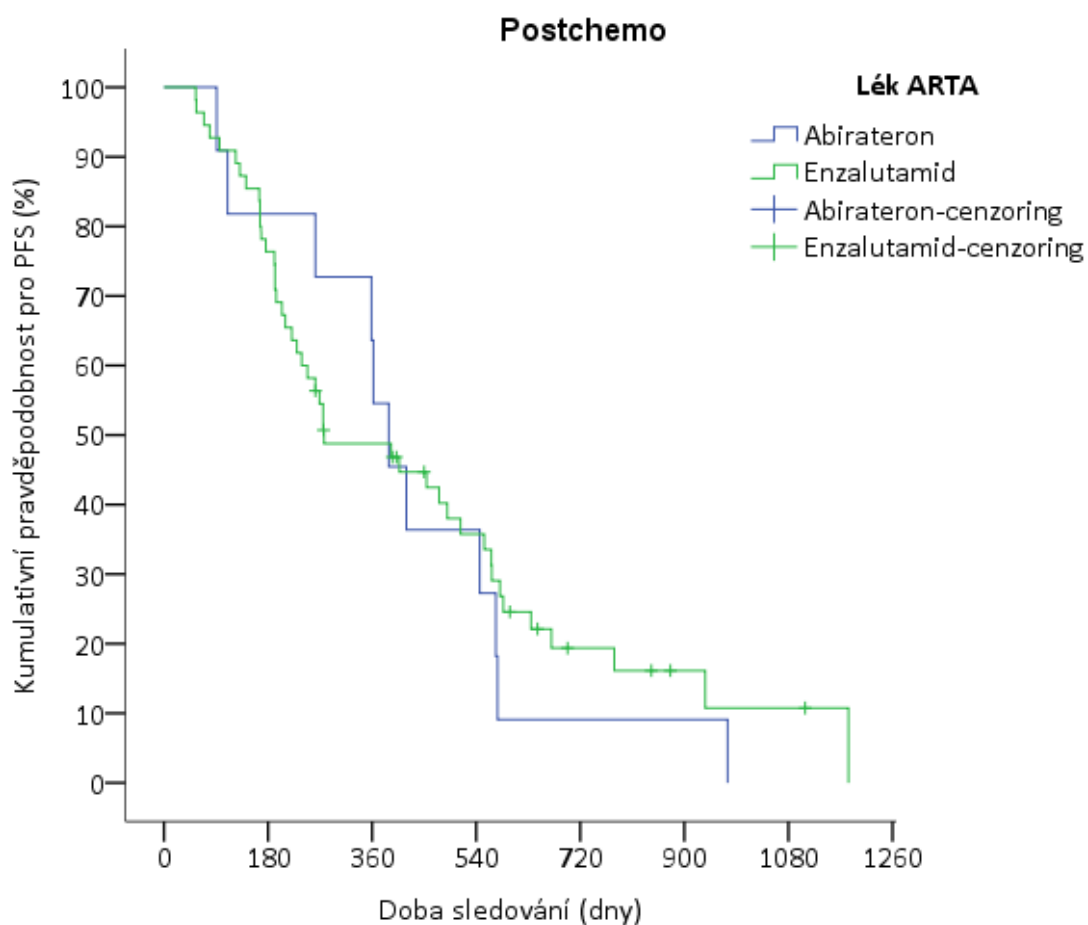
Medián PFS u pacientů léčených abirateronem činil 13,0 měsíce (95% CI 10,8–15,1).

Medián PFS u pacientů léčených enzalutamidem činil 9,2 měsíce (95% CI 3,7–14,7).

Nebyl nalezen statisticky signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami,

$p = 0,658$ ; HR 0,860 (95% CI 0,597–2,262).

Obr. č. 10. PFS: Abirateron vs. Enzalutamid po podání chemoterapie



### Přežití bez známek progresce: věk < 74 let vs. věk ≥ 75 let před podáním chemoterapie

Progrese nastala celkem u 15 pacientů (43 %) ve věku < 74 let.

Progrese nastala celkem u 19 pacientů (66 %) ve věku ≥ 75 let.

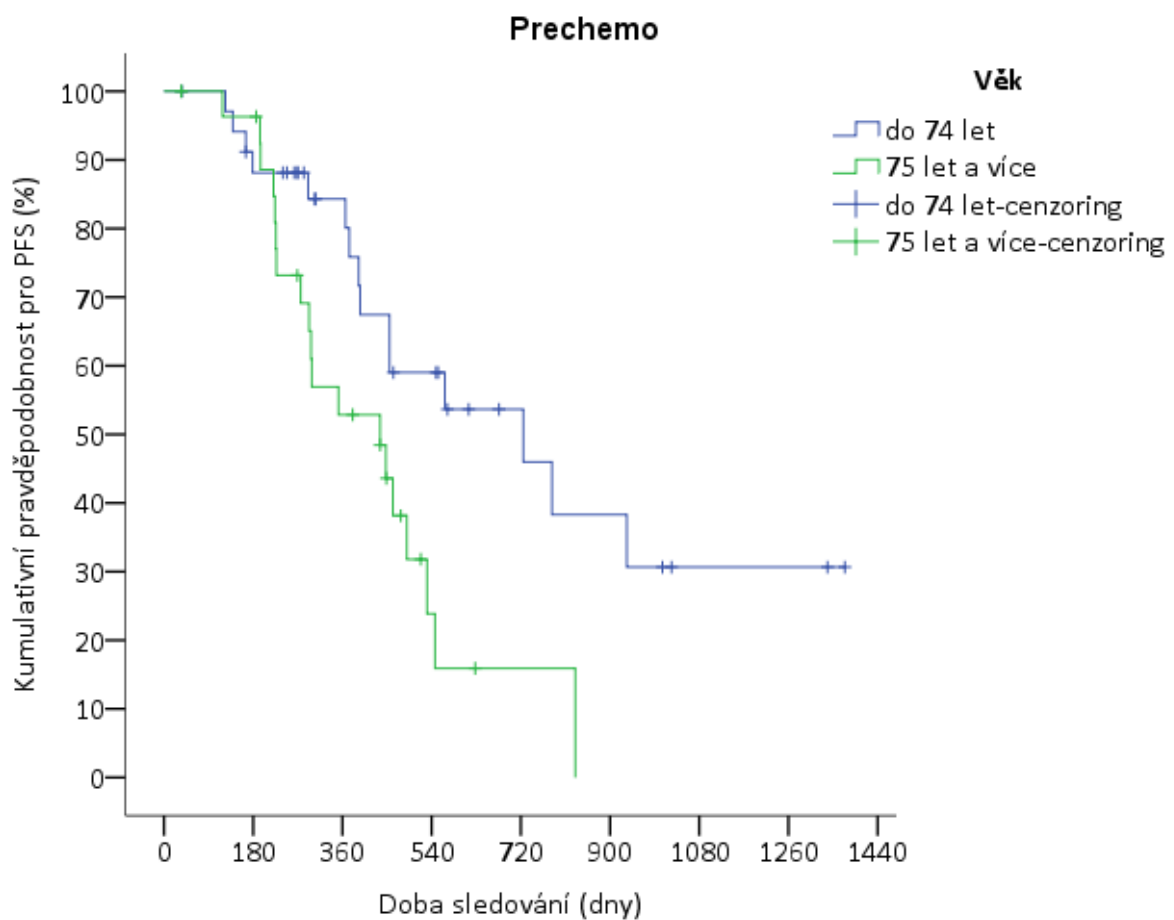
Medián PFS u pacientu ve věku < 74 let činil 24,2 měsíce (95% CI 12,5–35,9).

Medián PFS u pacientů ve věku ≥ 75 let činil 14,5 měsíce (95% CI 7,1–22,0).

Pacienti ve věku < 74 let měli významně delší medián PFS než pacient ve věku ≥ 75 let,

$p = 0,014$ ; HR 0,409 (95% CI 0,201–0,835).

Obr. č. 11. PFS: věk < 74 let vs. věk ≥ 75 let před podáním chemoterapie





### Přežití bez známek progresce: věk < 74 let vs. věk ≥ 75 let po podání chemoterapie

Progrese nastala celkem u 43 pacientů (84 %) ve věku < 74 let.

Progrese nastala celkem u 12 pacientů (80 %) ve věku ≥ 75 let.

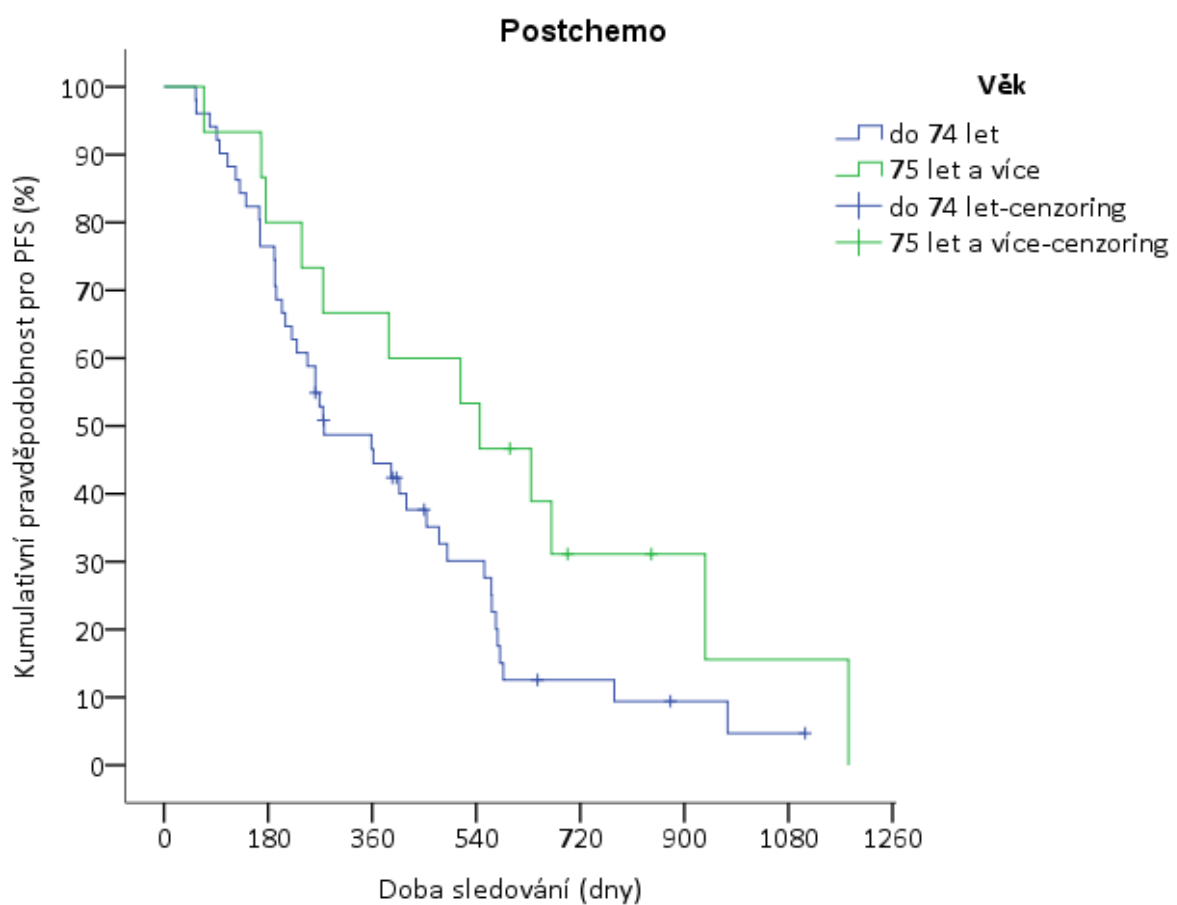
Medián PFS u pacientu ve věku < 74 let činil 9,2 měsíce (95% CI 5,6–12,9).

Medián PFS u pacientů ve věku ≥ 75 let činil 18,2 měsíce (95% CI 8,4–28,0).

Nebyl nalezen statisticky signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami pacientů,

$p = 0,066$ ; HR 0,531 (95% CI 0,271–1,042).

Obr. č. 12. PFS: věk < 74 let vs. věk ≥ 75 let po podání chemoterapie



### Přežití bez známek progresce: primárně lokalizované onemocnění vs. primárně metastatické onemocnění před podání chemoterapie

Progrese nastala celkem u 24 pacientů (63 %) s primárně lokalizovaným onemocněním.

Progrese nastala celkem u 10 pacientů (38 %) s primárně metastatickým onemocněním.

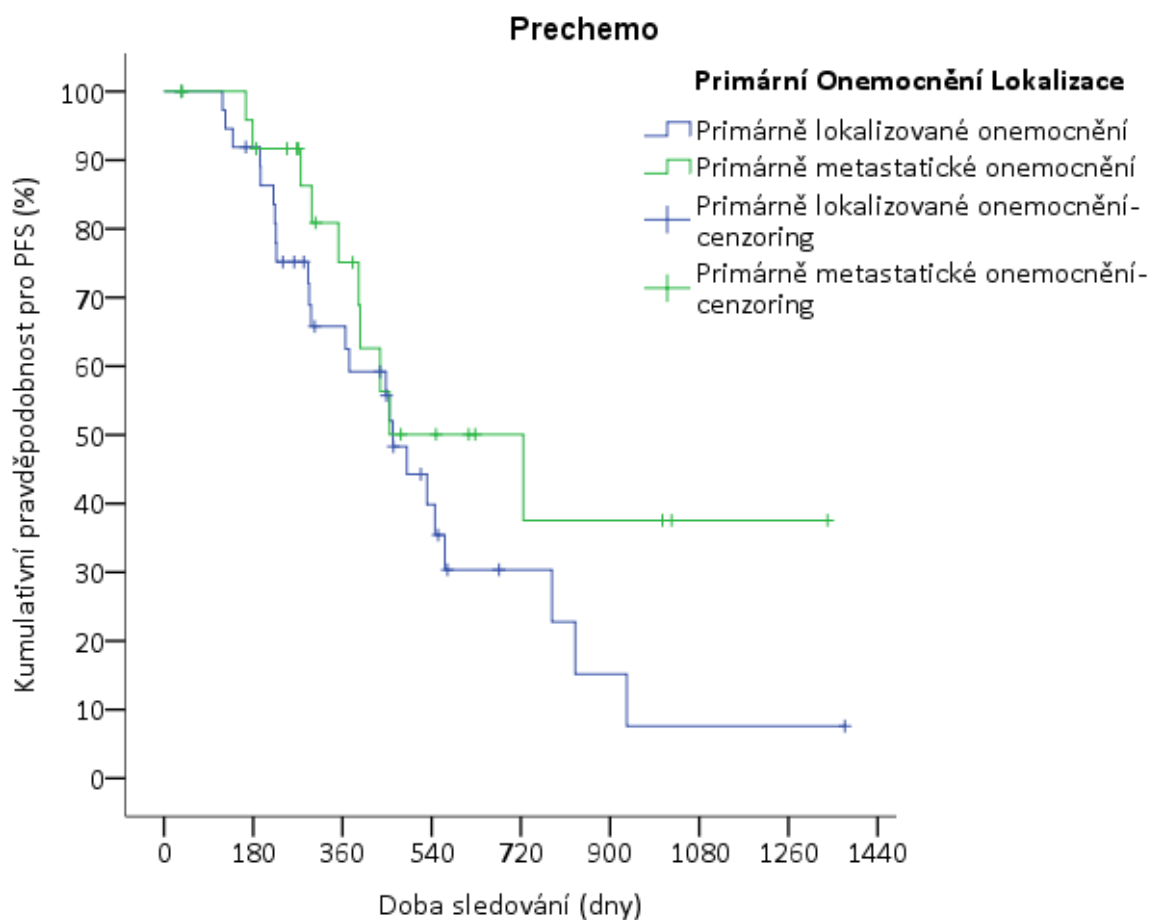
Medián PFS u pacientů s primárně lokalizovaným onemocněním činil 15,4 měsíce (95% CI 13,2–17,6).

Medián PFS u pacientů s primárně metastatickým onemocněním činil 24,2 měsíce (95% CI 10,0–38,4).

Nebyl nalezen statisticky signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami pacientů,

$p = 0,160$ ; HR 0,588 (95% CI 0,280–1,234).

Obr. č. 13. PFS: primárně lokalizované onemocnění vs. primárně metastatické onemocnění před podání chemoterapie



### Přežití bez známek progresce: primárně lokalizované onemocnění vs. primárně metastatické onemocnění po podání chemoterapie

Progrese nastala celkem u 34 pacientů (83 %) s primárně lokalizovaným onemocněním.

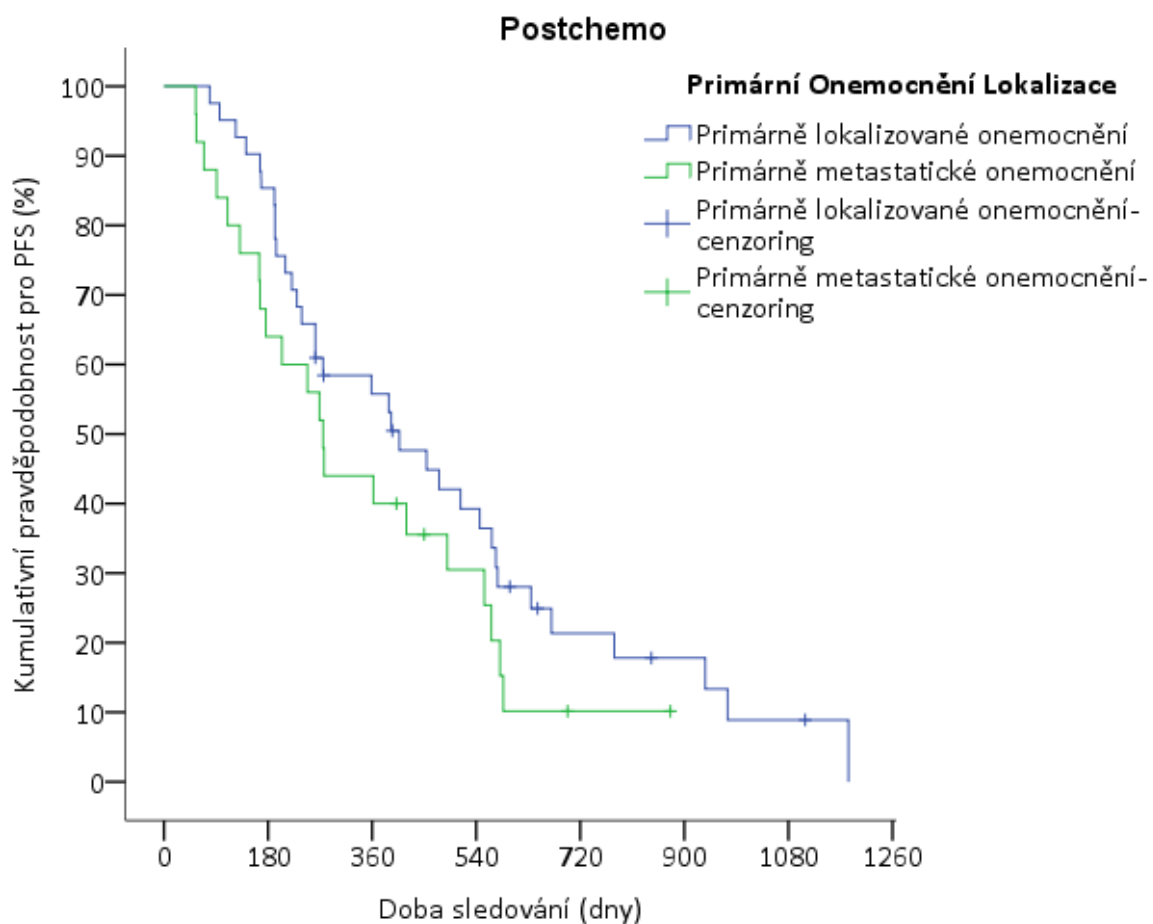
Progrese nastala celkem u 21 pacientů (84 %) s primárně metastatickým onemocněním.

Medián PFS u pacientů s primárně lokalizovaným onemocněním činil 13,6 měsíce (95% CI 9,0–18,1).

Medián PFS u pacientů s primárně metastatickým onemocněním činil 9,2 měsíce (95% CI 7,6–10,7).

Nebyl nalezen statisticky signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami pacientů,  $p = 0,183$ ; HR 0,685 (95% CI 0,392–1,196).

Obr. č. 14. PFS: primárně lokalizované onemocnění vs. primárně metastatické onemocnění po podání chemoterapie



### Přežití bez známek progresu: GS 6–7 vs. GS 8–10 před podáním chemoterapie

Progrese nastala celkem u 19 pacientů (58 %) s GS 6–7.

Progrese nastala celkem u 15 pacientů (48 %) s GS 8–10.

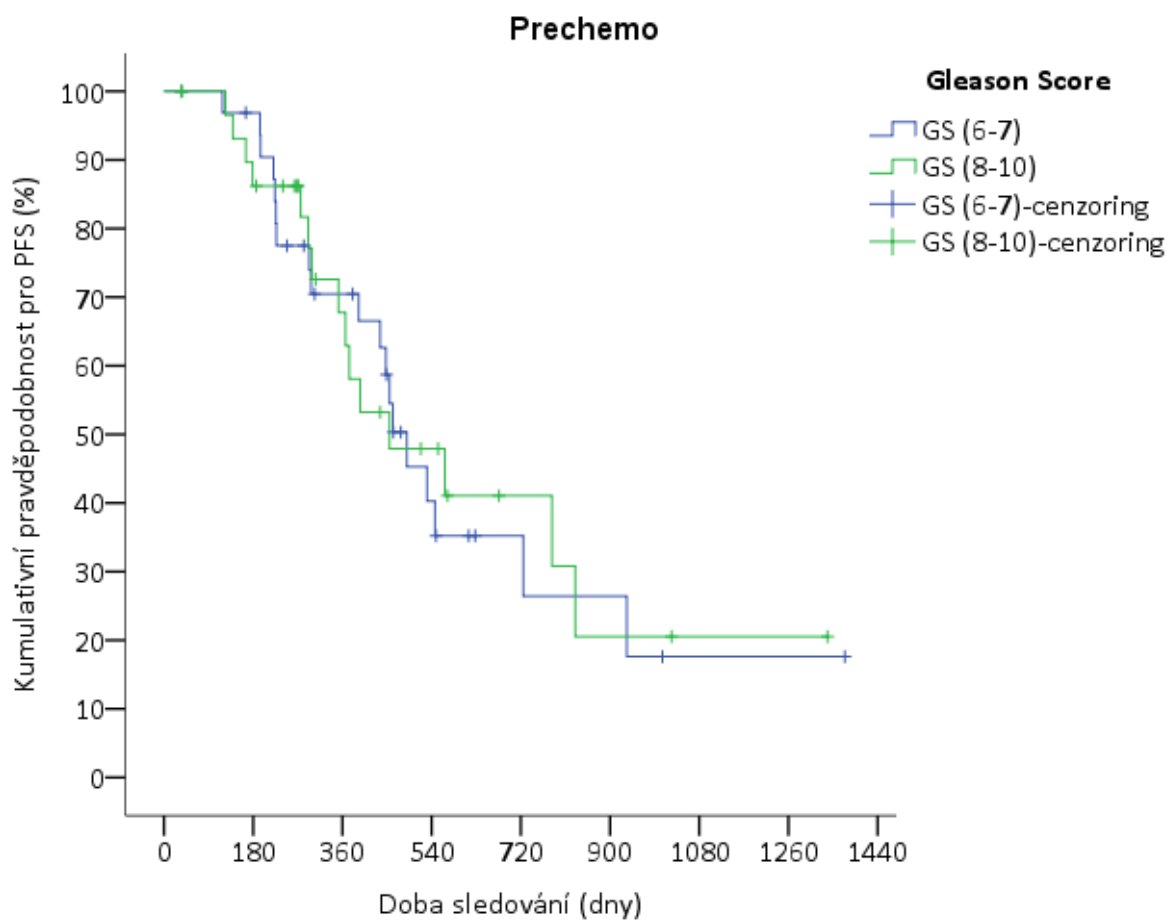
Medián PFS u pacientů s GS 6–7 činil 16,3 měsíce (95% CI 13,4–19,2).

Medián PFS u pacientů s GS 8–10 činil 15,2 měsíce (95% CI 7,2–23,2).

Nebyl nalezen statisticky signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami pacientů,

$p = 0,872$ ; HR 0,946 (95% CI 0,479–1,865).

Obr. č. 15. PFS: GS 6–7 vs. GS 8–10 před podáním chemoterapie



### Přežití bez známek progresce: GS 6–7 vs. GS 8–10 po podání chemoterapie

Progrese nastala celkem u 31 pacientů (86 %) s GS 6–7.

Progrese nastala celkem u 24 pacientů (80 %) s GS 8–10.

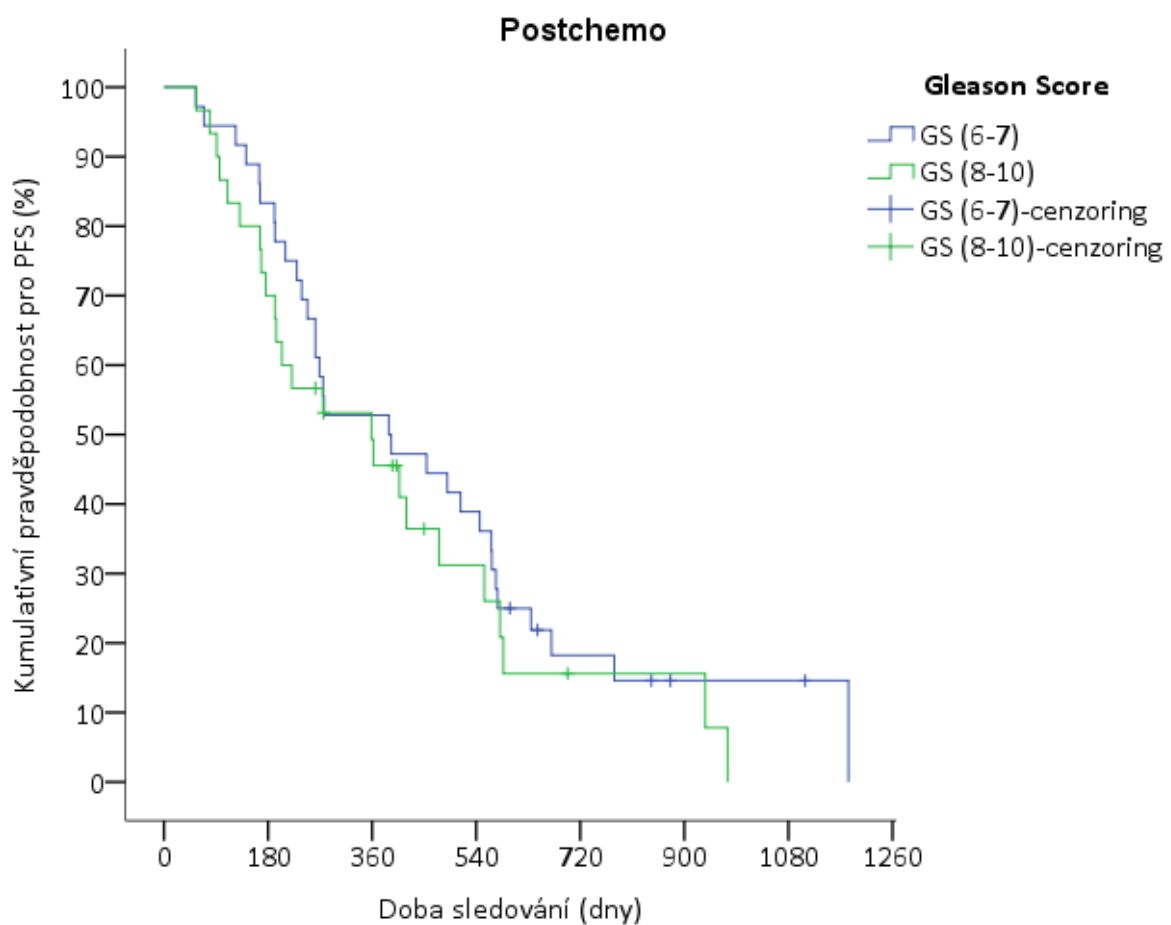
Medián PFS u pacientů s GS 6–7 činil 13,0 měsíce (95% CI 4,2–21,7).

Medián PFS u pacientů s GS 8–10 činil 12,0 měsíce (95% CI 4,8–19,1).

Nebyl nalezen statisticky signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami pacientů,

$p = 0,381$ ; HR 0,785 (95% CI 0,457–1,349).

Obr. č. 16. PFS: GS 6–7 vs. GS 8–10 po podání chemoterapie



## Přežití bez známek progresce: pokles PSA < 50 % vs. pokles PSA ≥ 50 % před podáním chemoterapie

Progrese nastala celkem u 8 pacientů (83 %) s poklesem PSA < 50 %.

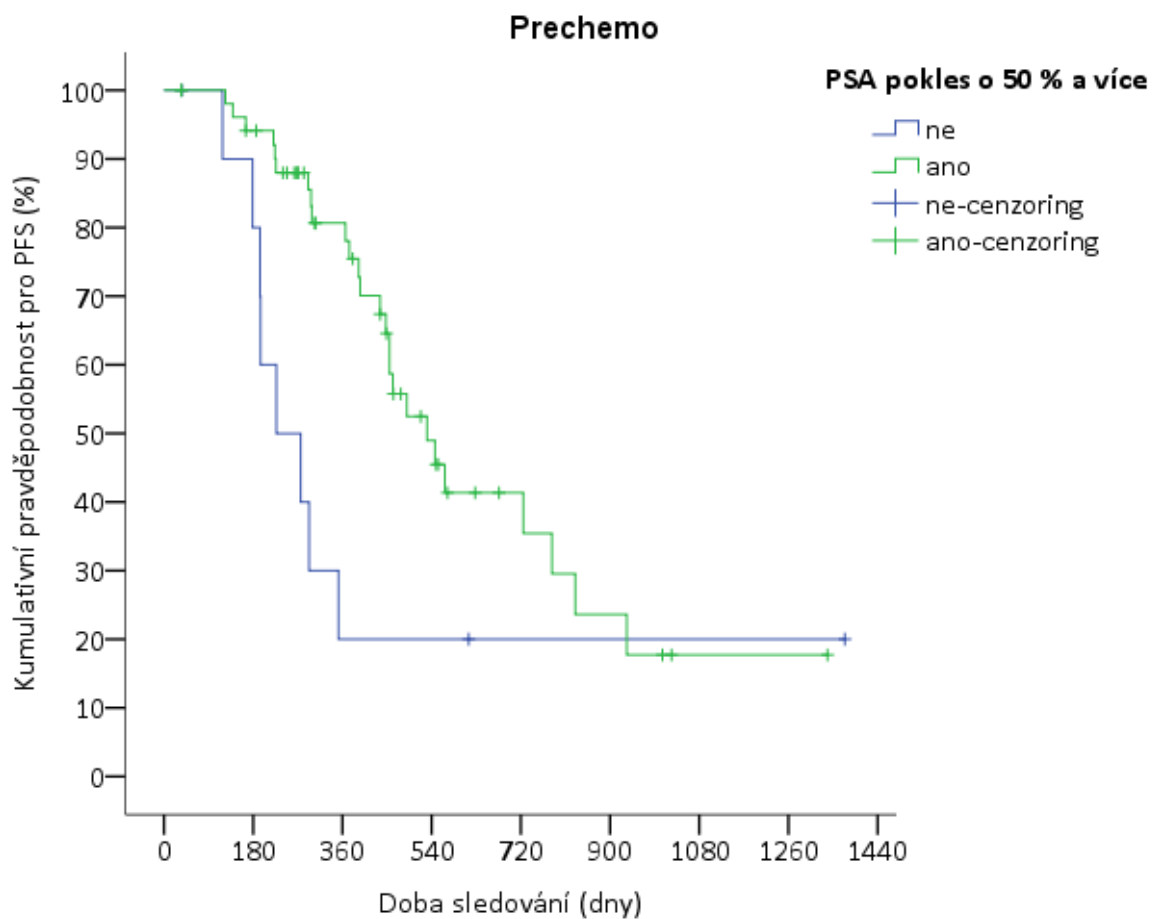
Progrese nastala celkem u 26 pacientů (49 %) s poklesem PSA ≥ 50 %.

Medián PFS u pacientu s poklesem PSA < 50 % činil 7,6 měsíce (95% CI 3,4–11,8).

Medián PFS u pacientů s poklesem PSA ≥ 50 % činil 17,7 měsíce (95% CI 13,7–21,7).

Pacienti s poklesem PSA ≥ 50 % měli významně delší medián PFS než pacienti s poklesem PSA < 50 %,  $p = 0,032$ ; HR 0,416 (95% CI 0,187–0,927).

Obr. č. 17. PFS: pokles PSA < 50 % vs. pokles PSA ≥ 50 % před podáním chemoterapie



## Přežití bez známek progresse: pokles PSA < 50 % vs. pokles PSA ≥ 50 % po podání chemoterapie

Progrese nastala celkem u 16 pacientů (89 %) s poklesem PSA < 50 %.

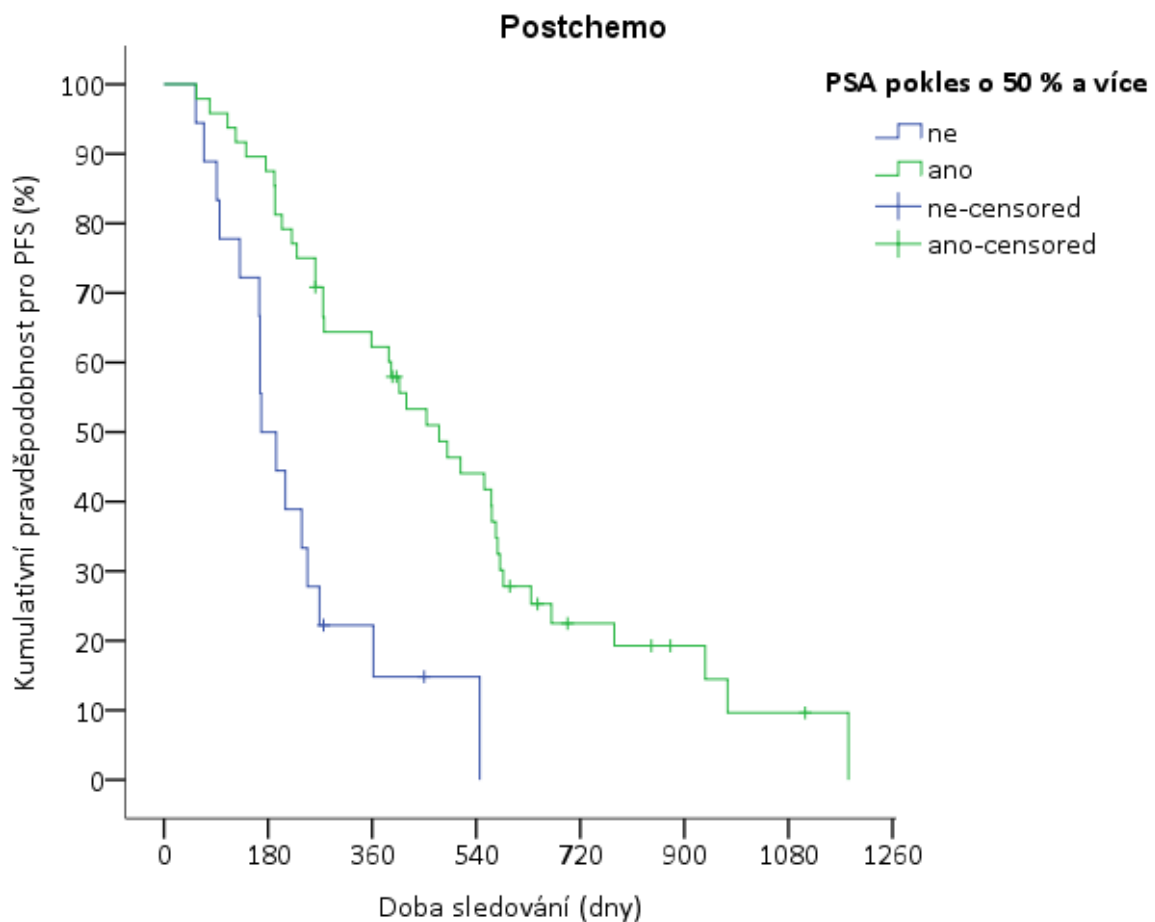
Progrese nastala celkem u 39 pacientů (81 %) s poklesem PSA ≥ 50 %.

Medián PFS u pacientu s poklesem PSA < 50 % činil 5,6 měsíce (95% CI 3,7–7,5).

Medián PFS u pacientů s poklesem PSA ≥ 50 % činil 15,9 měsíce (95% CI 11,5–20,3).

Pacienti s poklesem PSA ≥ 50 % měli významně delší medián PFS než pacienti s poklesem PSA < 50 %,  $p = 0,001$ ; HR 0,280 (95% CI 0,147–0,537).

Obr. č. 18. PFS: pokles PSA < 50 % vs. pokles PSA ≥ 50 % po podání chemoterapie



## Přežití bez známek progresce: Performance status (PS) dle ECOG 0 vs. 1 před podáním chemoterapie

Progrese nastala celkem u 7 pacientů (23 %) s PS 0.

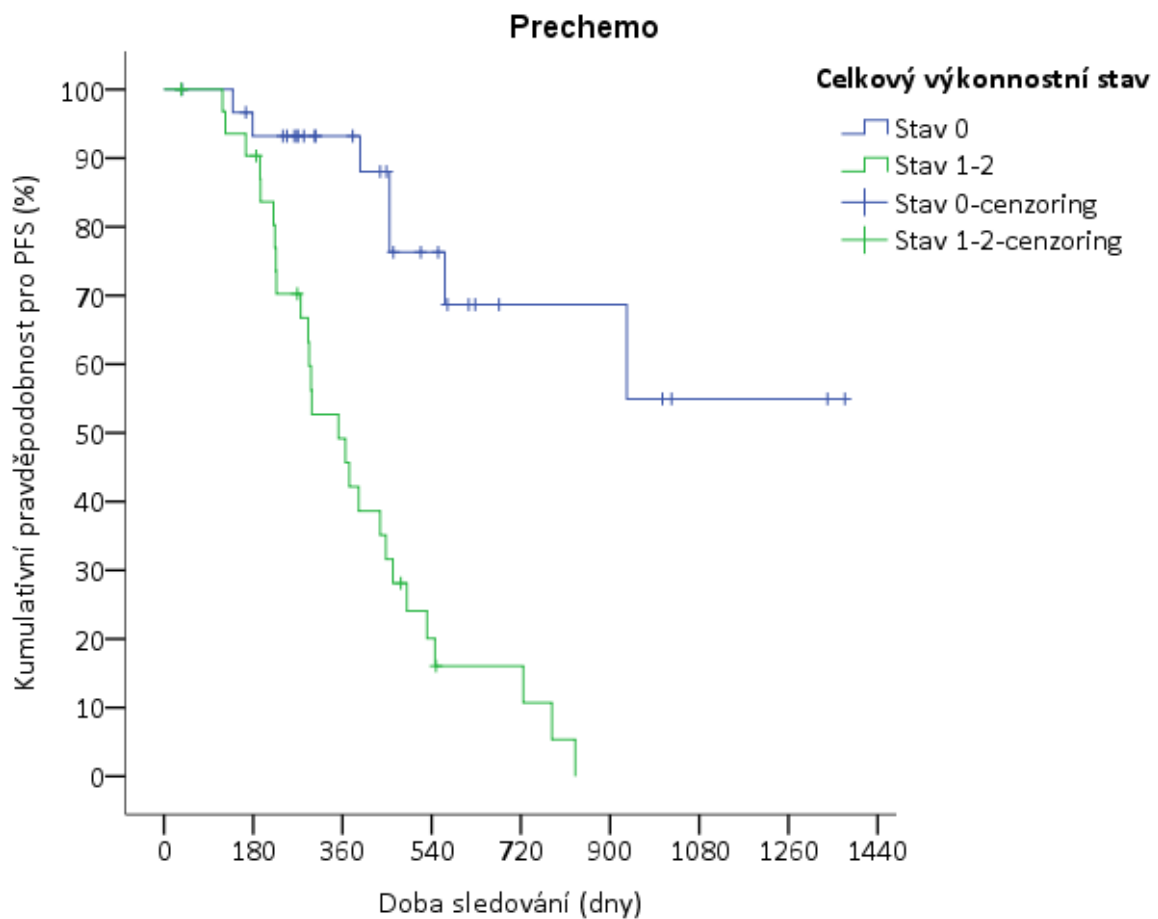
Progrese nastala celkem u 27 pacientů (82 %) s PS 1.

Medián PFS u pacientů s PS 0 nebyl dosažen.

Medián PFS u pacientů s PS 1 činil 11,7 měsíce (95% CI 8,4–15,0).

Pacienti s PS 0 měli významně delší medián PFS než pacienti s PS 1,  $p = 0,001$ ; HR 0,149 (95% CI 0,061–0,366).

Obr. č. 19. PFS: Performance status (PS) dle ECOG 0 vs. 1 před podáním chemoterapie





## Přežití bez známek progresce: Performance status (PS) dle ECOG 0 vs. 1–2 po podání chemoterapie

Progrese nastala celkem u 14 pacientů (87 %) s PS 0.

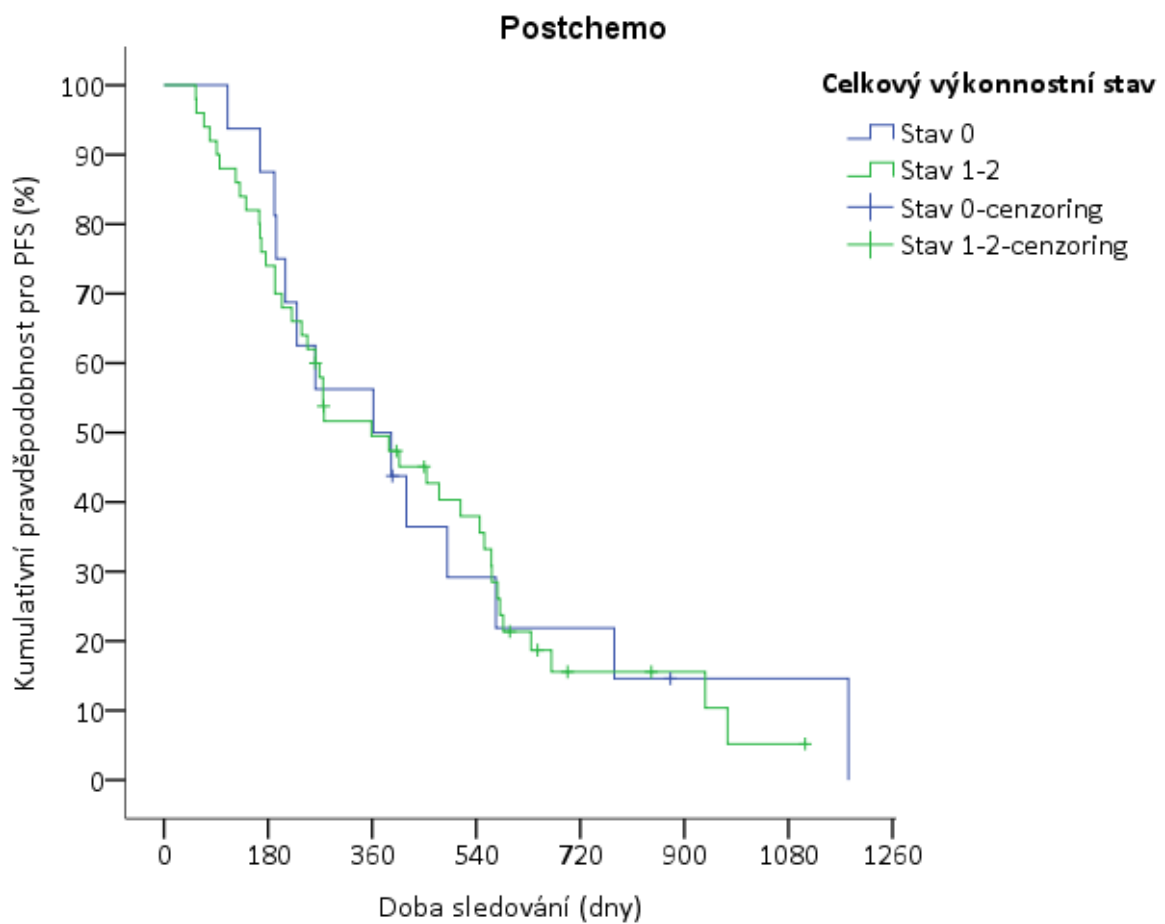
Progrese nastala celkem u 41 pacientů (82 %) s PS 1–2.

Medián PFS u pacientů s PS 0 činil 12,1 měsíce (95% CI 3,5–20,6).

Medián PFS u pacientů s PS 1-2 činil 11,9 měsíce (95% CI 6,3–17,6).

Nebyl nalezen statisticky signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami pacientů,  $p = 0,831$ ; HR 0,933 (95% CI 0,499–1,745).

Obr. č. 20. PFS: Performance status (PS) dle ECOG 0 vs. 1–2 po podání chemoterapie



## 4.2. Analýza celkového přežití

### Celkové přežití: ARTA před podáním chemoterapie vs. po podání chemoterapie

Celkem zemřelo 21 pacientů (33 %) ve skupině před podáním chemoterapie.

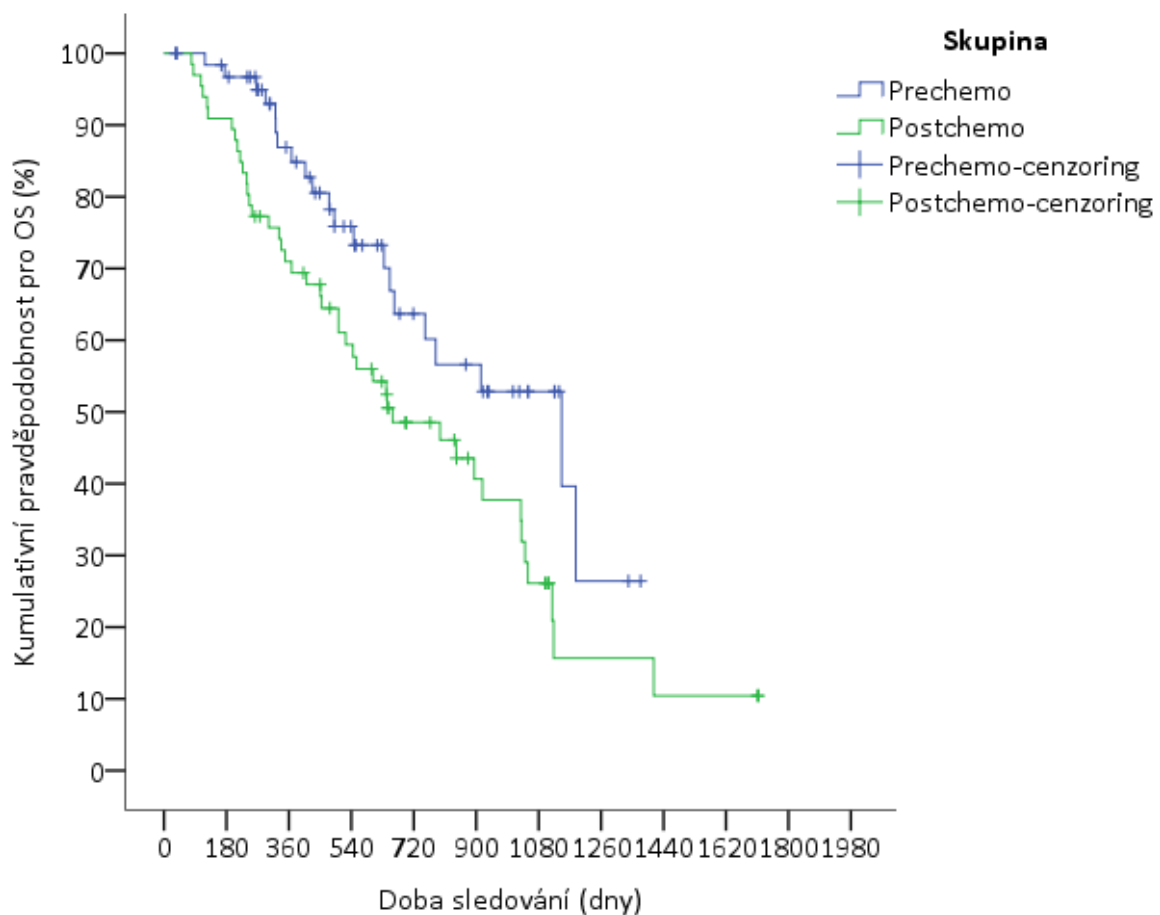
Celkem zemřelo 43 pacientů (65 %) ve skupině po podání chemoterapie.

Medián OS u nemocných léčených před podáním chemoterapie činil 38,2 měsíce (95% CI 19,9–56,5).

Medián OS u nemocných léčených po podání chemoterapie činil 21,9 měsíce (95% CI 12,2–31,7).

Pacienti léčení ARTA před podáním chemoterapie měli medián OS významně delší než pacienti léčení ARTA po podání chemoterapie,  $p = 0,017$ ; HR 0,536 (95% CI 0,317–0,906).

Obr. č. 21. OS: ARTA před podáním chemoterapie vs. po podání chemoterapie



### Celkové přežití: Abirateron vs. Enzalutamid před podáním chemoterapie

Celkem zemřelo 20 (40 %) pacientů léčených abirateronem.

Celkem zemřel 1 (7 %) pacientů léčených enzalutamidem.

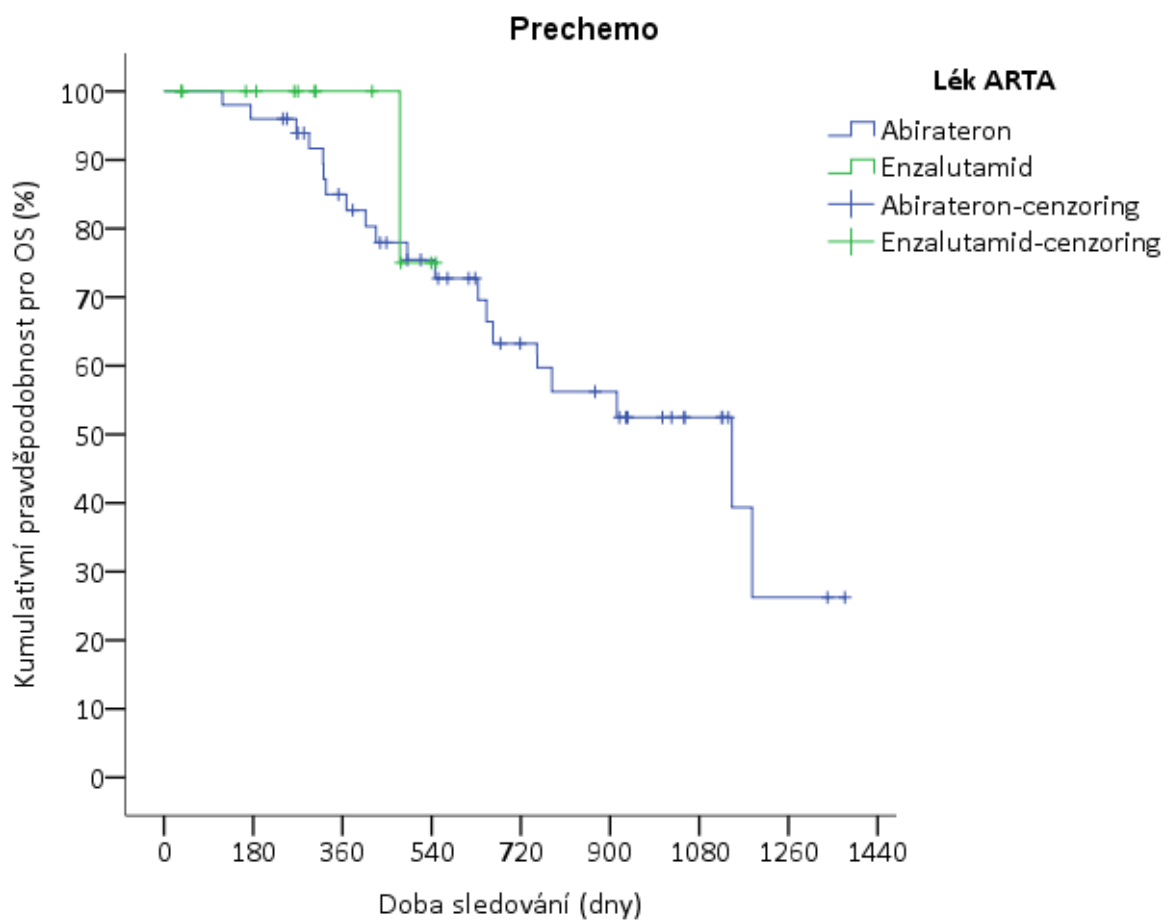
Medián OS u pacientů léčených abirateronem činil 38,2 měsíce (95% CI 19,8–56,5).

Medián OS u pacientů léčených enzalutamidem nebyl dosažen.

Nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi oběma skupinami,

$p = 0,648$ ; HR 0,620 (95% CI 0,080–4,813).

Obr. č. 22. OS: Abirateron vs. Enzalutamid před podáním chemoterapie



### Celkové přežití: Abirateron vs. Enzalutamid po podání chemoterapie

Celkem zemřelo 8 (73 %) pacientů léčených abirateronem.

Celkem zemřelo 35 (64 %) pacientů léčených enzalutamidem.

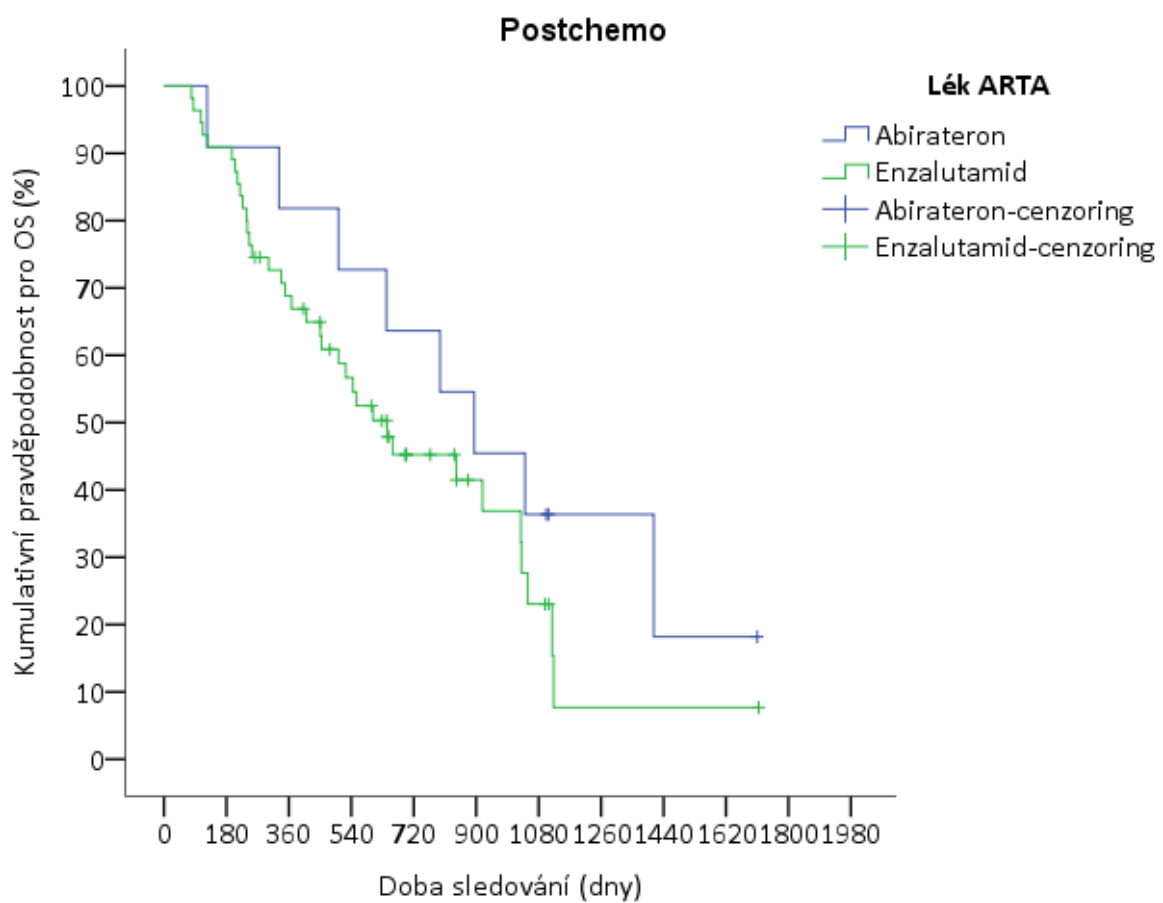
Medián OS u pacientů léčených abirateronem činil 29,8 měsíce (95% CI 15,4–44,2).

Medián OS u pacientů léčených enzalutamidem činil 21,4 měsíce (95% CI 11,8–31,1).

Nebyl nalezen statisticky signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami,

$p = 0,260$ ; HR 0,634 (95% CI 0,287–1,400).

Obr. č. 23. OS: Abirateron vs. Enzalutamid po podání chemoterapie



### Celkové přežití: věk < 74 let vs. věk ≥ 75 let před podáním chemoterapie

Celkem zemřelo 9 pacientů (26 %) ve věku < 74 let.

Celkem zemřelo 12 pacientů (41 %) ve věku ≥ 75 let.

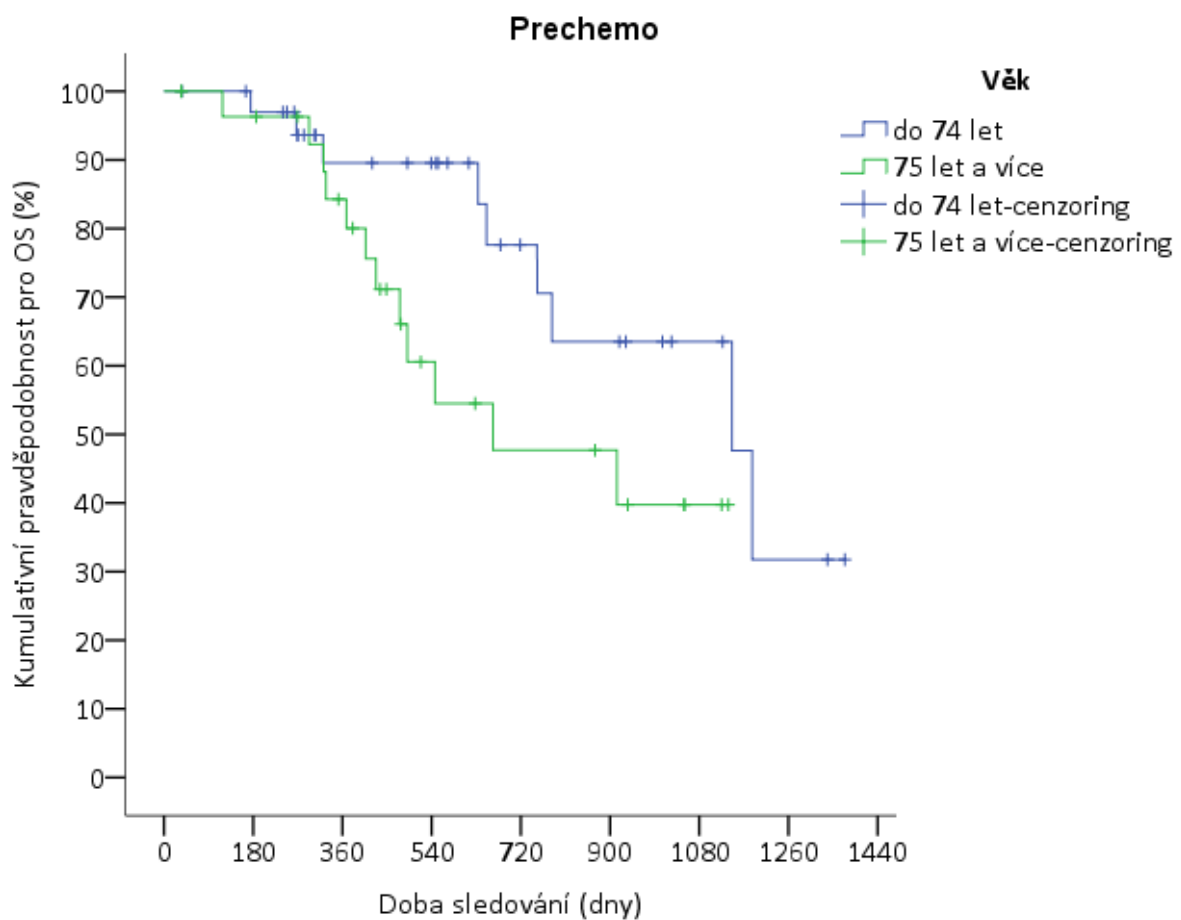
Medián OS u pacientu ve věku < 74 let činil 38,2 měsíce (95% CI 24,6–51,8).

Medián OS u pacientů ve věku ≥ 75 let činil 22,1 měsíce (95% CI 6,8–37,5).

Nebyl nalezen statisticky signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami,

$p = 0,079$ ; HR 0,431 (95% CI 0,168–1,101).

Obr. č. 24. OS: věk < 74 let vs. věk ≥ 75 let před podáním chemoterapie



### Celkový přežití: věk < 74 let vs. věk ≥ 75 let po podání chemoterapie

Celkem zemřelo 33 pacientů (65 %) ve věku < 74 let.

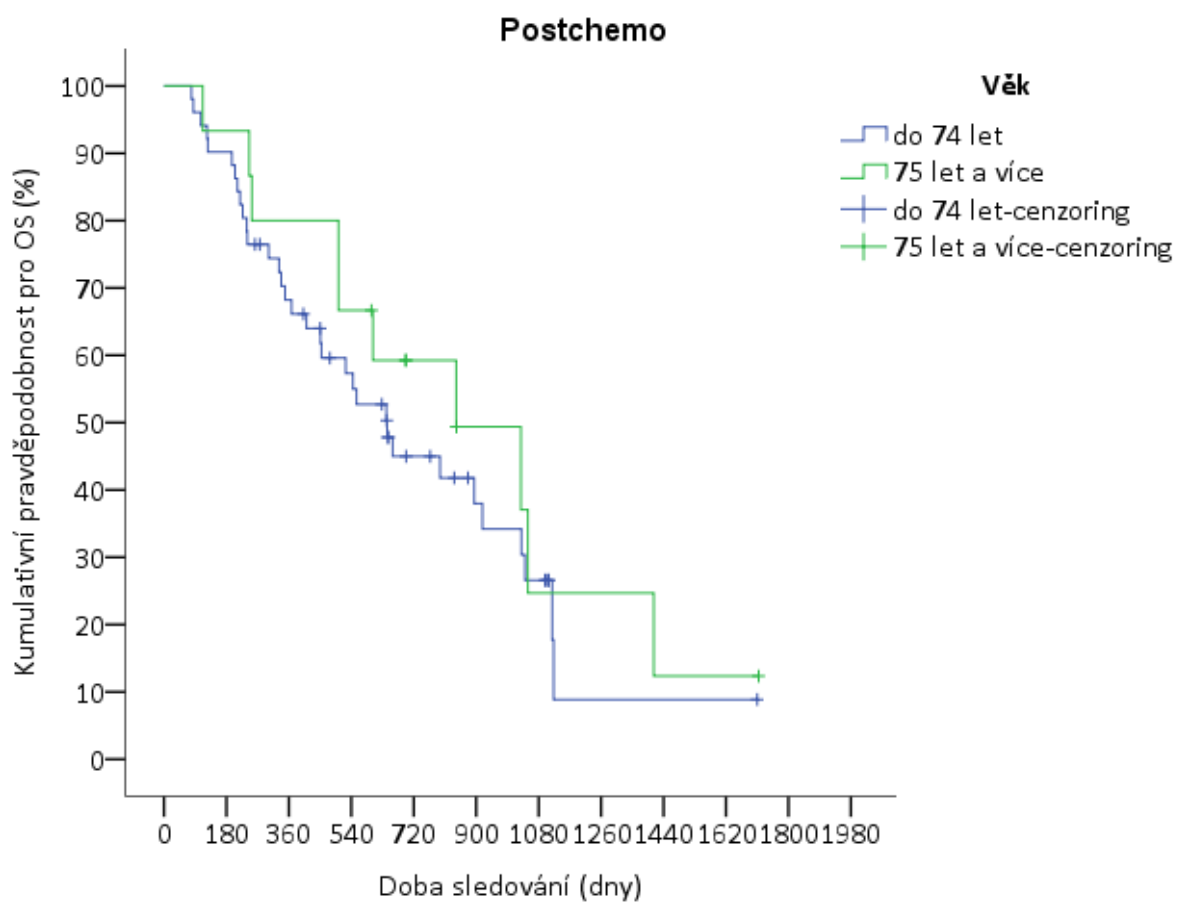
Celkem zemřelo 10 pacientů (67 %) ve věku ≥ 75 let.

Medián OS u pacientu ve věku < 74 let činil 21,4 měsíce (95% CI 15,9–26,9).

Medián OS u pacientů ve věku ≥ 75 let činil 28,0 měsíce (95% CI 10,5–45,7).

Nebyl nalezen statisticky signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami pacientů,  $p = 0,433$ ; HR 0,750 (95% CI 0,366–1,538).

Obr. č. 25. OS: věk < 74 let vs. věk ≥ 75 let po podání chemoterapie



## Celkové přežití: primárně lokalizované onemocnění vs. primárně metastatické onemocnění před podání chemoterapie

Celkem zemřelo 15 pacientů (39 %) s primárně lokalizovaným onemocněním.

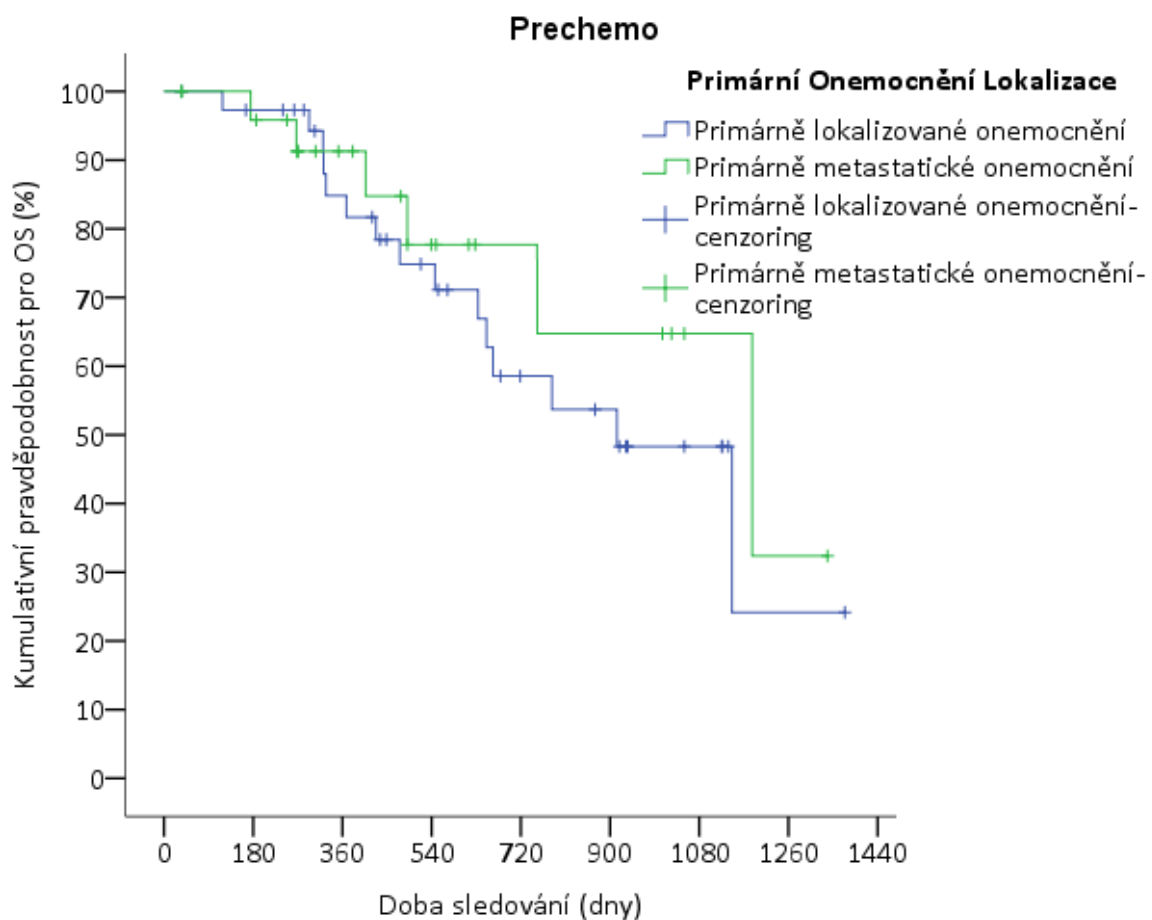
Celkem zemřelo 6 pacientů (23 %) s primárně metastatickým onemocněním.

Medián OS u pacientů s primárně lokalizovaným onemocněním činil 30,5 měsíce (95% CI 21,1–39,8).

Medián OS u pacientů s primárně metastatickým onemocněním činil 39,5 měsíce (95% CI 18,5–60,6).

Nebyl nalezen statisticky signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami pacientů,  $p = 0,451$ ; HR 0,691 (95% CI 0,264–1,807).

Obr. č. 26. OS: primárně lokalizované onemocnění vs. primárně metastatické onemocnění před podání chemoterapie



## Celkové přežití: primárně lokalizované onemocnění vs. primárně metastatické onemocnění po podání chemoterapie

Celkem zemřelo 26 pacientů (63 %) s primárně lokalizovaným onemocněním.

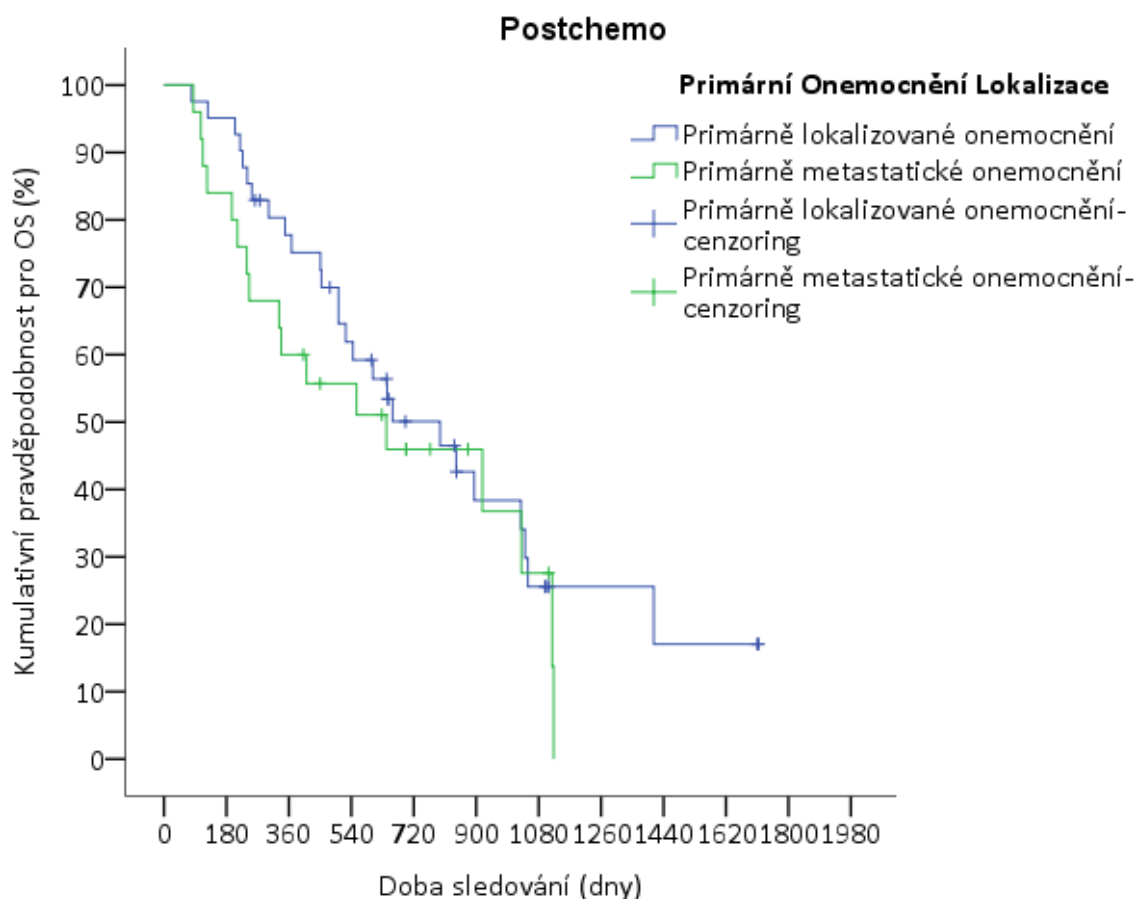
Celkem zemřelo 17 pacientů (68 %) s primárně metastatickým onemocněním.

Medián OS u pacientů s primárně lokalizovaným onemocněním činil 26,5 měsíce (95% CI 16,9–36,1).

Medián OS u pacientů s primárně metastatickým onemocněním činil 21,4 měsíce (95% CI 3,2–39,5).

Nebyl nalezen statisticky signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami pacientů,  $p = 0,341$ ; HR 0,740 (95% CI 0,399–1,373).

Obr. č. 27. OS: primárně lokalizované onemocnění vs. primárně metastatické onemocnění po podání chemoterapie





### Celkové přežití: GS 6–7 vs. GS 8–10 před podáním chemoterapie

Celkem zemřelo 12 pacientů (36 %) s GS 6–7.

Celkem zemřelo 9 pacientů (29 %) s GS 8–10.

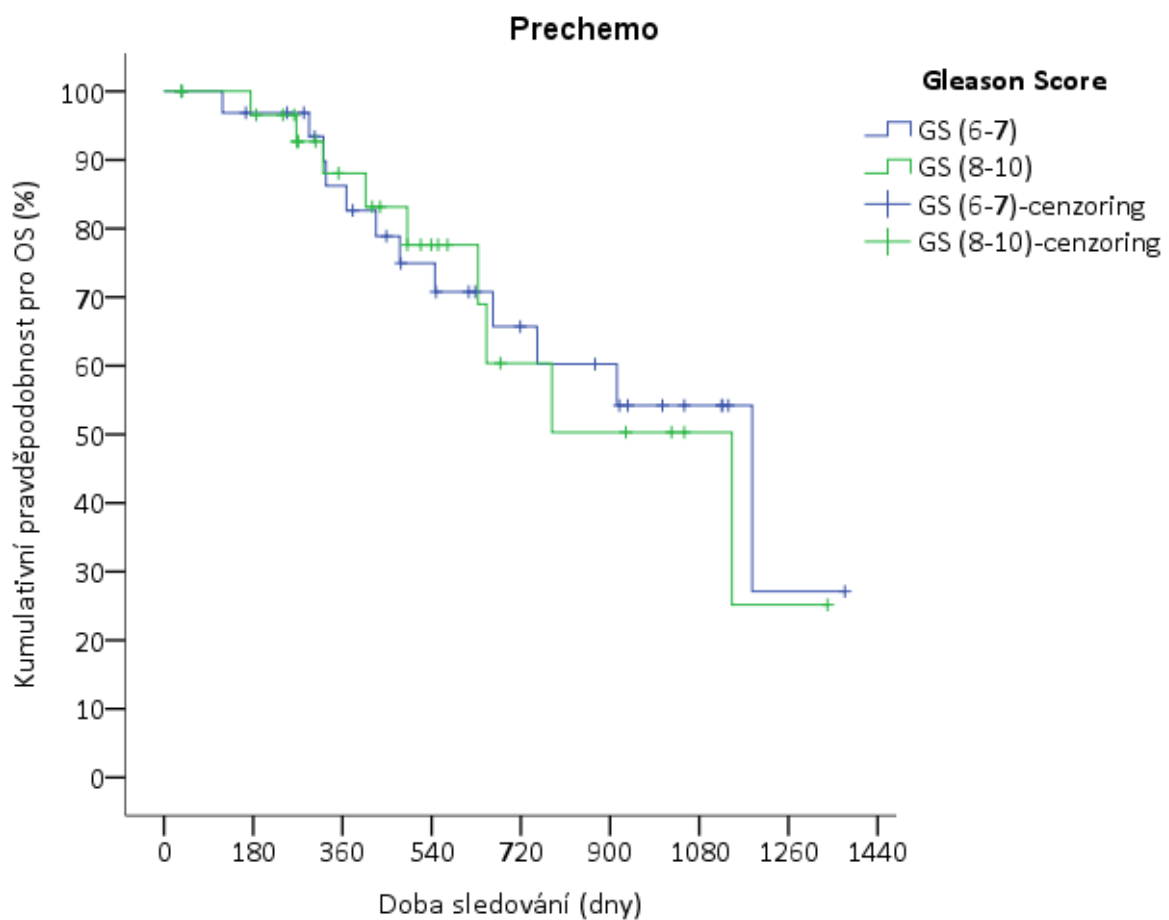
Medián OS u pacientů s GS 6–7 činil 39,6 měsíce (95% CI 22,5–56,6).

Medián OS u pacientů s GS 8–10 činil 38,2 měsíce (95% CI 20,6–55,8).

Nebyl nalezen statisticky signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami pacientů,

$p = 0,876$ ; HR 0,932 (95% CI 0,391–2,227).

Obr. č. 28. OS: GS 6–7 vs. GS 8–10 před podáním chemoterapie



### Celkové přežití: GS 6–7 vs. GS 8–10 po podání chemoterapie

Celkem zemřelo 25 pacientů (69 %) s GS 6–7.

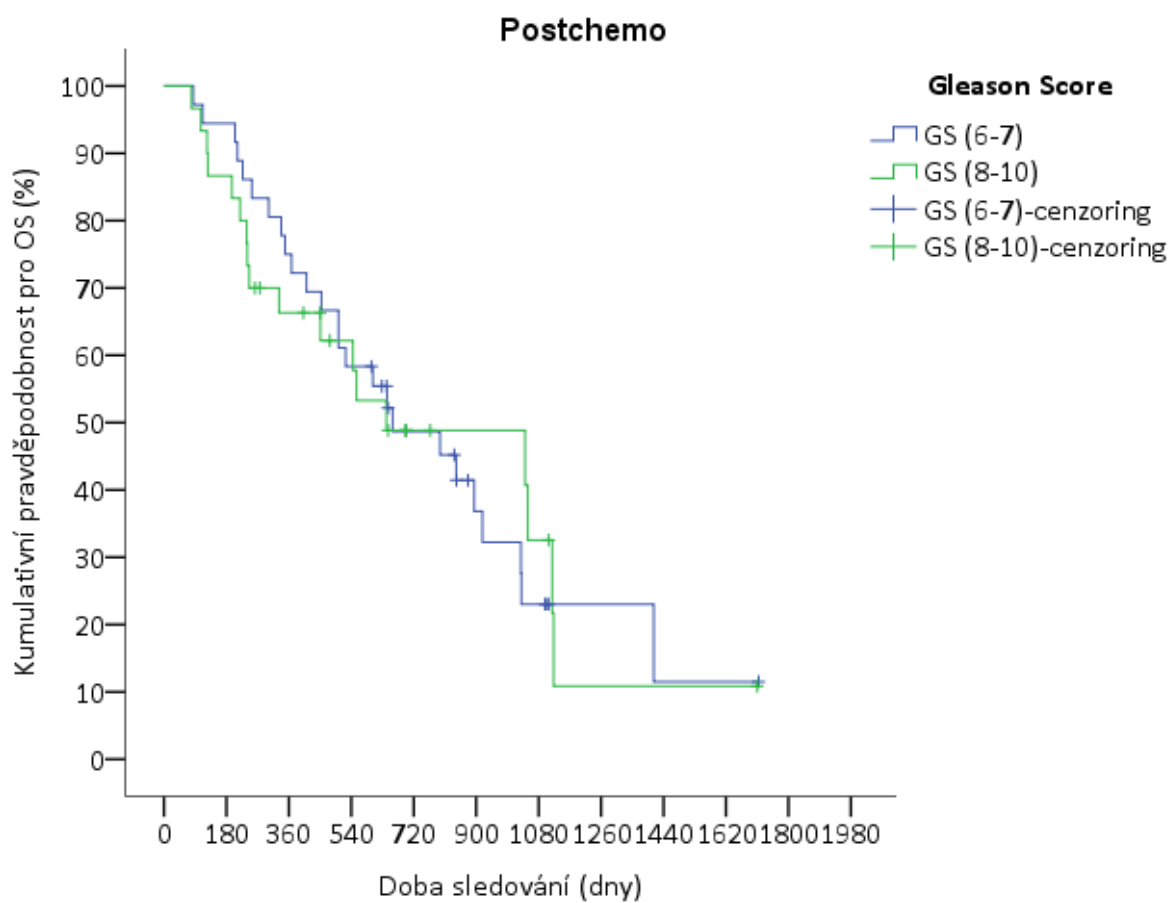
Celkem zemřelo 18 pacientů (60 %) s GS 8–10.

Medián OS u pacientů s GS 6–7 činil 21,9 měsíce (95% CI 12,4–31,6).

Medián OS u pacientů s GS 8–10 činil 21,3 měsíce (95% CI 2,6–40,2).

Nebyl nalezen statisticky signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami pacientů,  
 $p = 0,994$ ; HR 0,998 (95% CI 0,542–1,835).

Obr. č. 29. OS: GS 6–7 vs. GS 8–10 po podání chemoterapie



### Celkové přežití: pokles PSA < 50 % vs. pokles PSA ≥ 50 % před podáním chemoterapie

Celkem zemřelo 7 pacientů (64 %) s poklesem PSA < 50 %.

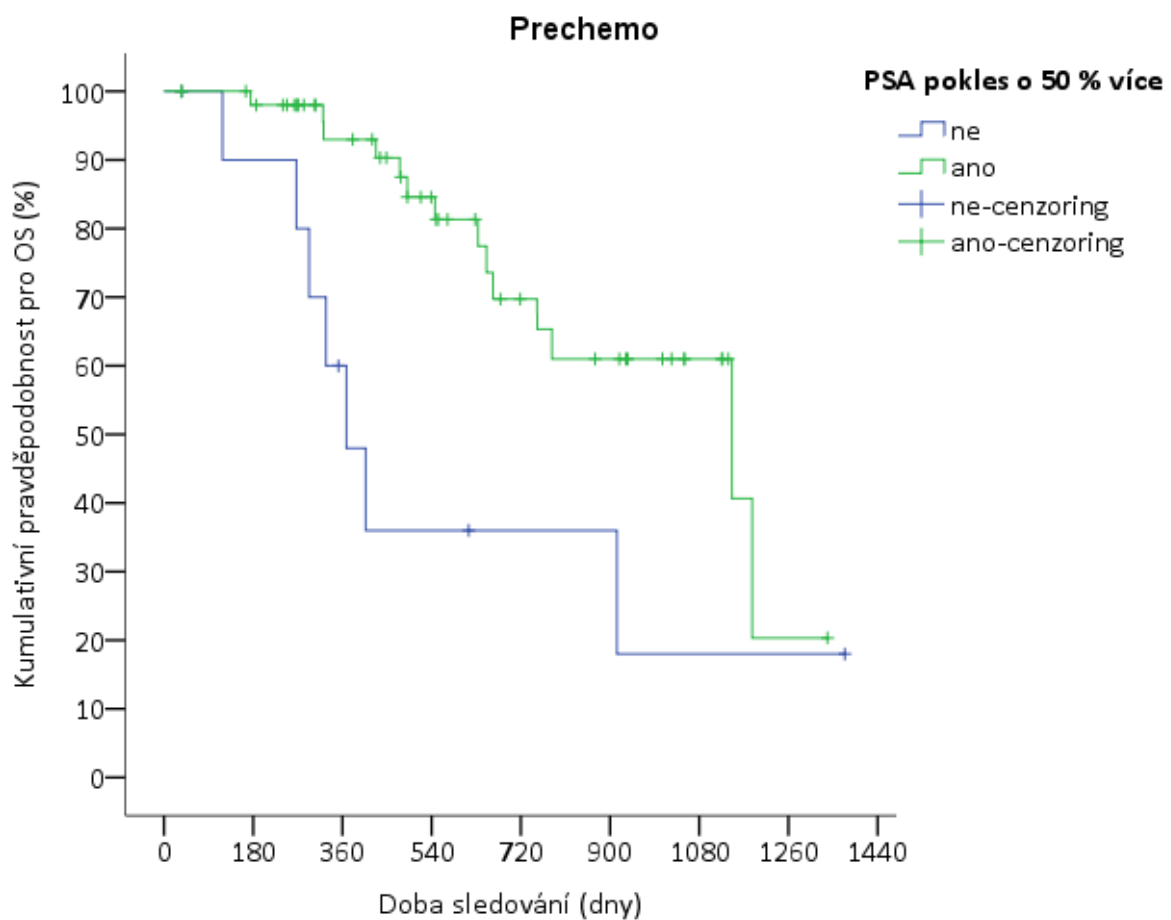
Celkem zemřelo 14 pacientů (36 %) s poklesem PSA ≥ 50 %.

Medián OS u pacientu s poklesem PSA < 50 % činil 12,3 měsíce (95% CI 8,7–15,8).

Medián OS u pacientů s poklesem PSA ≥ 50 % činil 38,2 měsíce (95% CI 17,5–58,9).

Pacienti s poklesem PSA ≥ 50 % měli významně delší medián OS než pacienti s poklesem PSA < 50 %,  $p = 0,013$ ; HR 0,308 (95% CI 0,122–0,778).

Obr. č. 30. OS: pokles PSA < 50 % vs. pokles PSA ≥ 50 % před podáním chemoterapie



### Celkové přežití: pokles PSA < 50 % vs. pokles PSA ≥ 50 % po podání chemoterapie

Celkem zemřelo 15 pacientů (83 %) s poklesem PSA < 50 %.

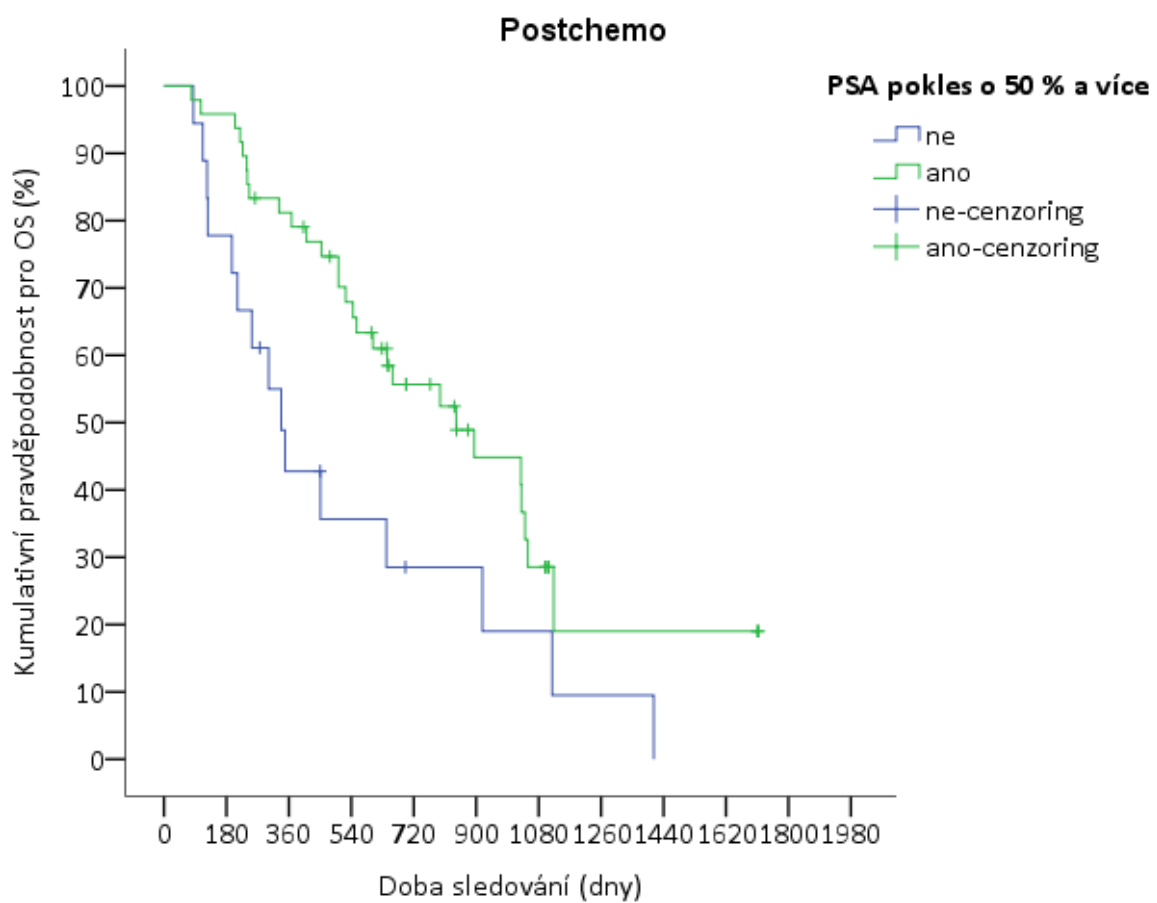
Celkem zemřelo 28 pacientů (58 %) s poklesem PSA ≥ 50 %.

Medián OS u pacientu s poklesem PSA < 50 % činil 11,3 měsíce (95% CI 8,3–14,3).

Medián OS u pacientů s poklesem PSA ≥ 50 % činil 28,1 měsíce (95% CI 16,8–39,4).

Pacienti s poklesem PSA ≥ 50 % měli významně delší medián OS než pacienti s poklesem PSA < 50 %,  $p = 0,018$ ; HR 0,463 (95% CI 0,245–0,874).

Obr. č. 31. OS: pokles PSA < 50 % vs. pokles PSA ≥ 50 % po podání chemoterapie



### Celkové přežití: Performance status (PS) dle ECOG 0 vs. 1 před podáním chemoterapie

Celkem zemřeli 2 pacienti (6 %) s PS 0.

Celkem zemřelo 19 pacientů (58 %) s PS 1.

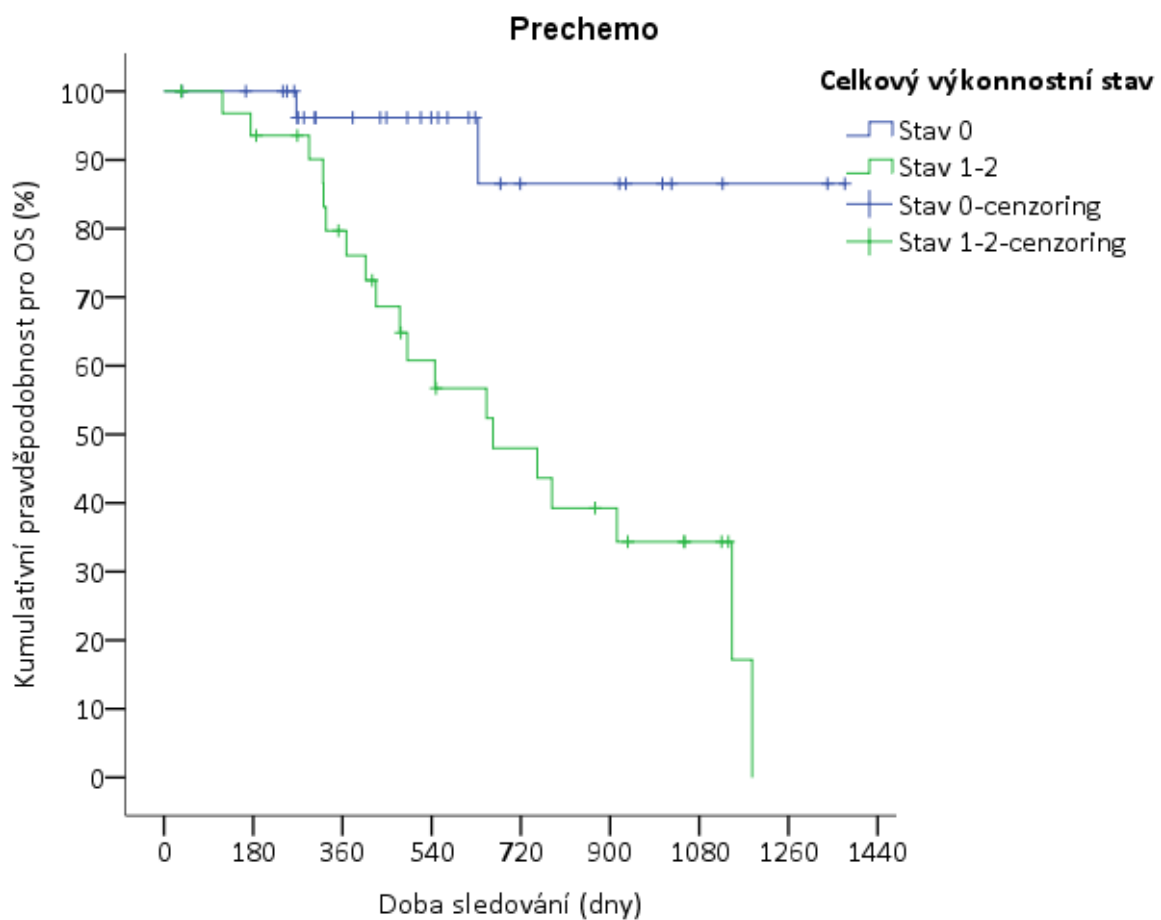
Medián OS u pacientů s PS 0 nebyl dosažen.

Medián OS u pacientů s PS 1 činil 22,1 měsíce (95% CI 12,0–32,3).

Pacienti s PS 0 měli významně delší medián OS než pacienti s PS 1,

$p = 0,004$ ; HR 0,115 (95% CI 0,026–0,498).

Obr. č. 32. OS: Performance status (PS) dle ECOG 0 vs. 1 před podáním chemoterapie



### Celkové přežití: Performance status (PS) dle ECOG 0 vs. 1–2 po podání chemoterapie

Celkem zemřelo 8 pacientů (50 %) s PS 0.

Celkem zemřelo 35 pacientů (70 %) s PS 1–2.

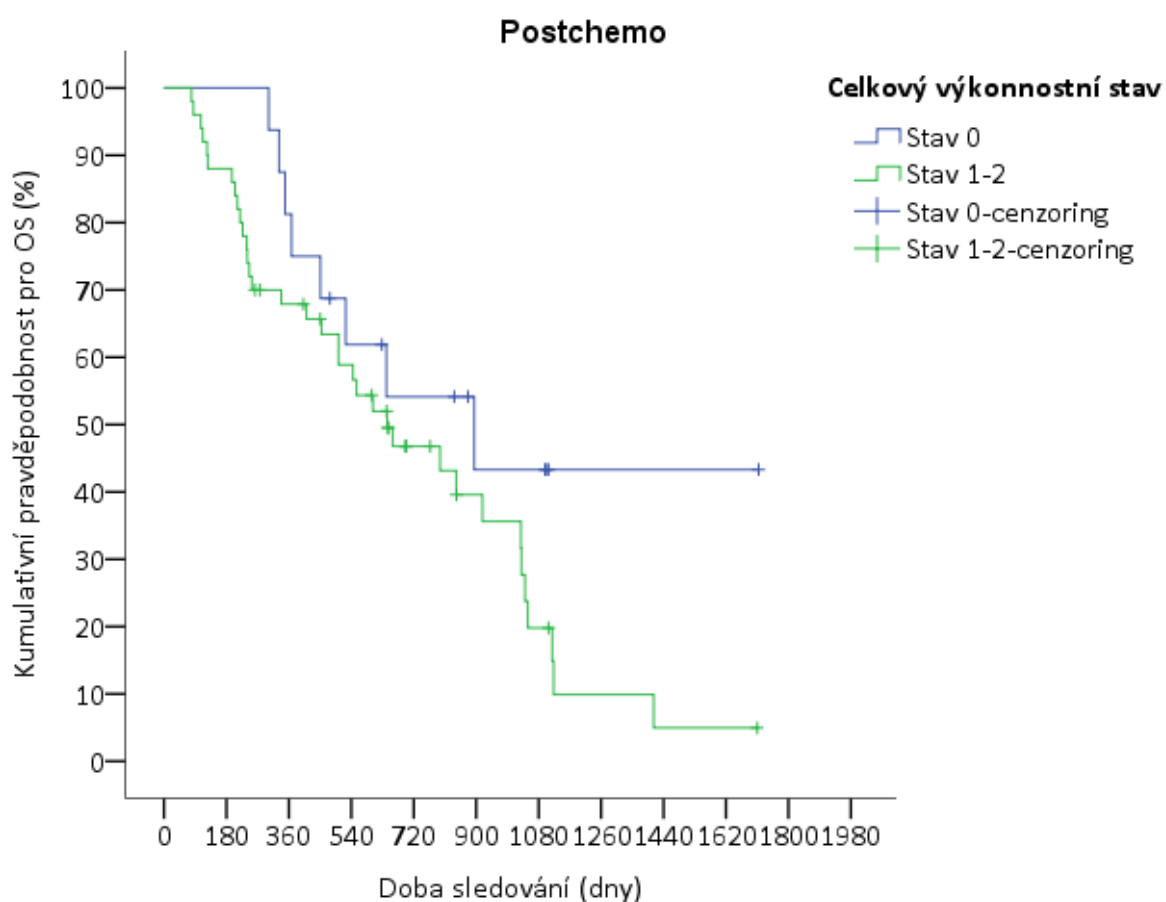
Medián OS u pacientů s PS 0 činil 29,8 měsíce (95% CI 11,3–48,3).

Medián OS u pacientů s PS 1–2 činil 21,4 měsíce (95% CI 12,5–30,9).

Nebyl nalezen statisticky signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami pacientů,

$p = 0,146$ ; HR 0,564 (95% CI 0,261–1,219).

Obr. č. 33. OS: Performance status (PS) dle ECOG 0 vs. 1–2 po podání chemoterapie

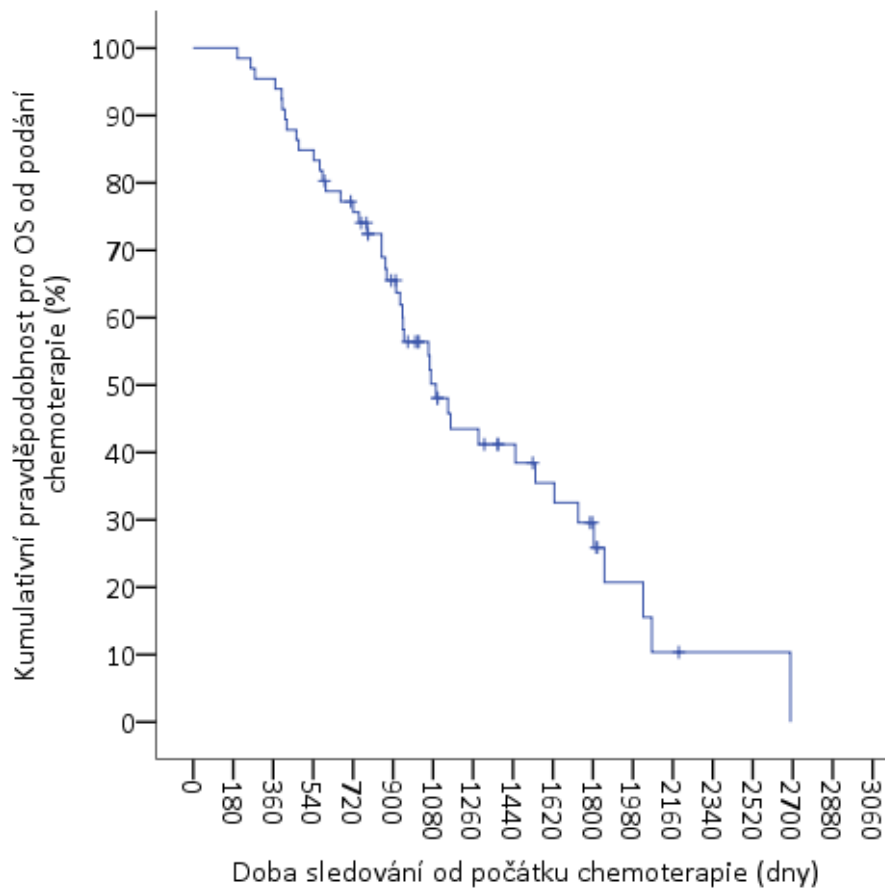


### Celkové přežití: Kumulativní přežití od zahájení chemoterapie

Celkem zemřelo 43 pacientů (65%).

Medián OS činil 36,4 měsíce (95% CI 29,4–43,5).

Obr. č. 34. OS: Kumulativní přežití od zahájení chemoterapie



## Celkové přežití: počet linií chemoterapie 1 vs. počet linií chemoterapie 2

Celkem zemřelo 31 pacientů (58 %) léčených 1 linií chemoterapie.

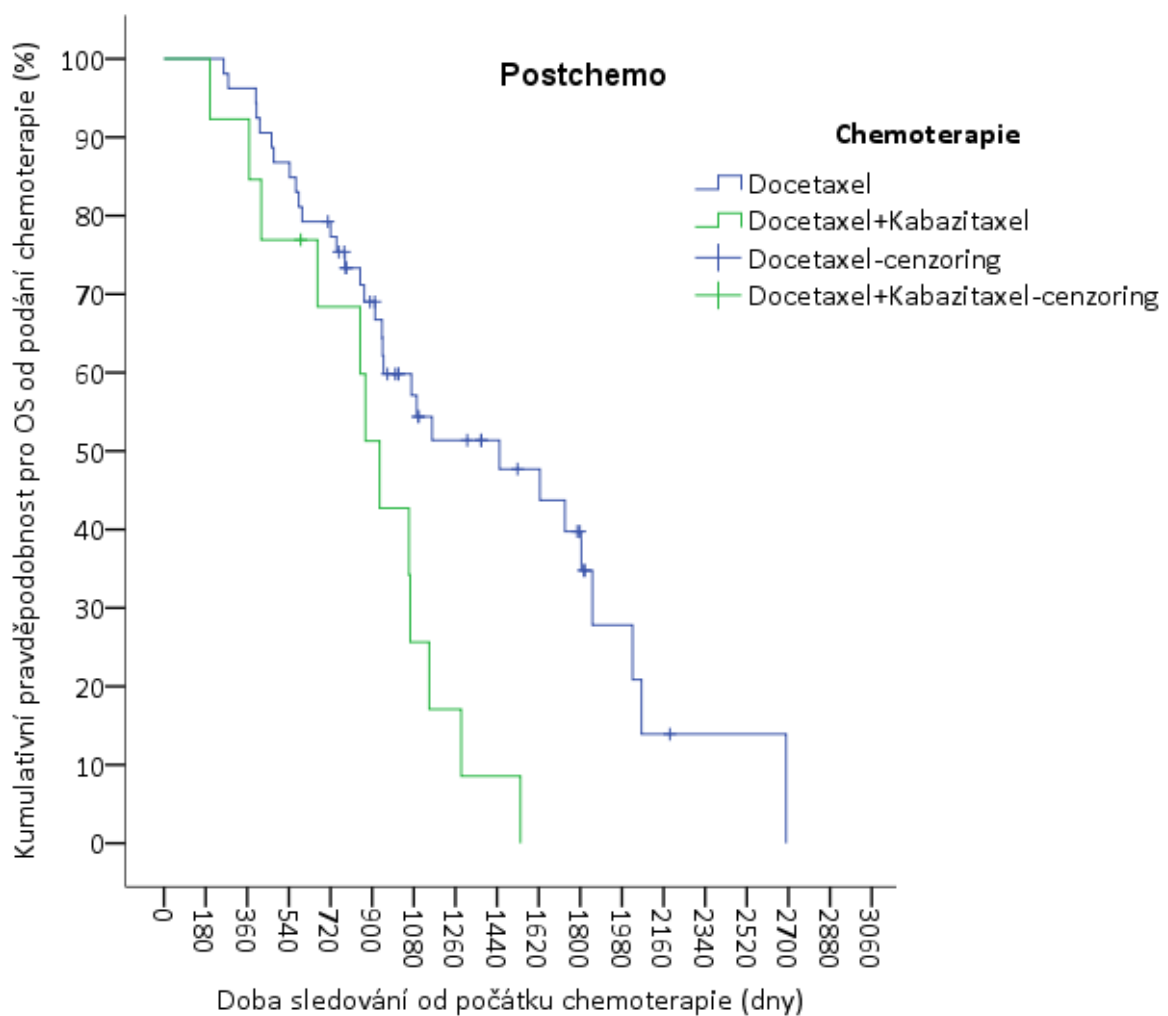
Celkem zemřelo 12 pacientů (92 %) léčených 2 liniemi chemoterapie.

Medián OS u pacientů léčených 1 linií chemoterapie činil 48,4 měsíce (95% CI 27,0–69,7).

Medián OS u pacientů léčených 2 liniemi chemoterapie činil 31,1 měsíce (95% CI 26,5–35,7).

Pacienti léčení 1 linií chemoterapie měli významně delší medián OS než pacienti léčení 2 liniemi chemoterapie,  $p = 0,007$ ; HR 0,383 (95% CI 0,190–0,770).

Obr. č. 35. OS: počet linií chemoterapie 1 vs. počet linií chemoterapie 2





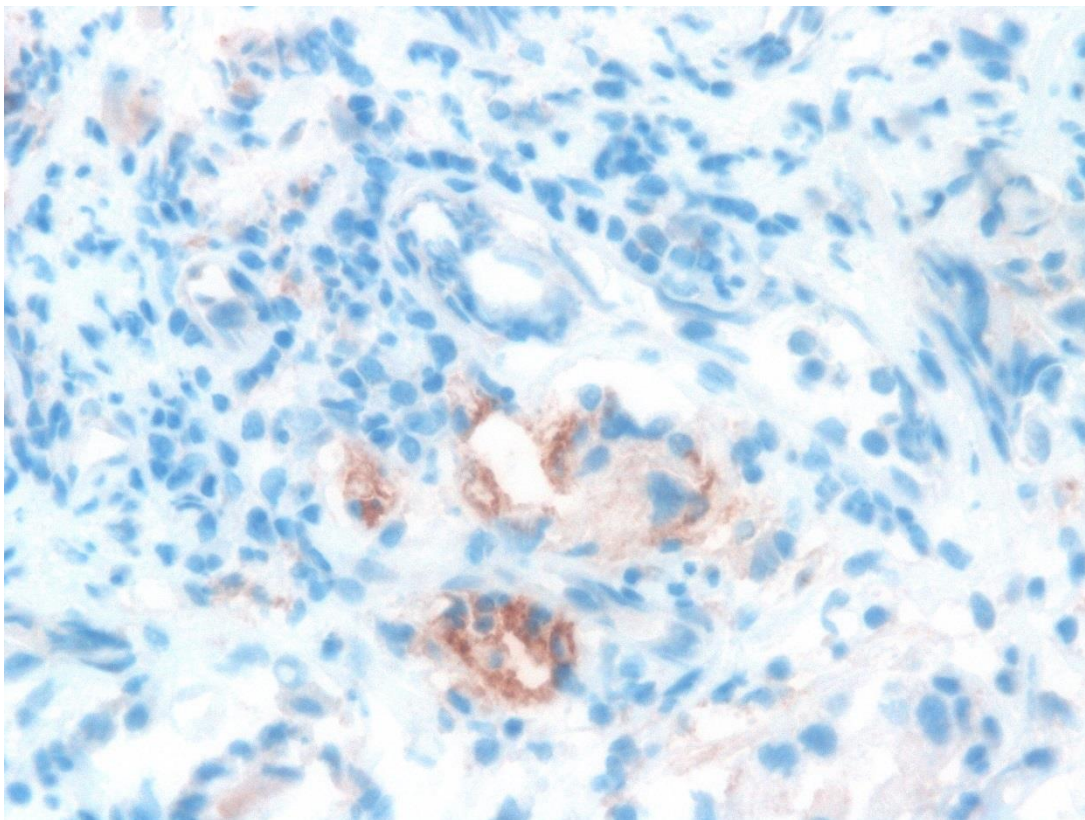
#### 4.3. Molekulární vyšetření - stanovení exprese PD-L1

Celkem bylo hodnoceno 22 vzorků pacientů po předchozí, podání chemoterapie. Devatenáct vzorků bylo získáno z punkční biopsie, 3 vzorky byly hodnoceny v resekátu po radikální prostatektomii.

Ani u jednoho pacienta nebyla zjištěna pozitivita exprese PD-L1 v nádorových prostatických buňkách.

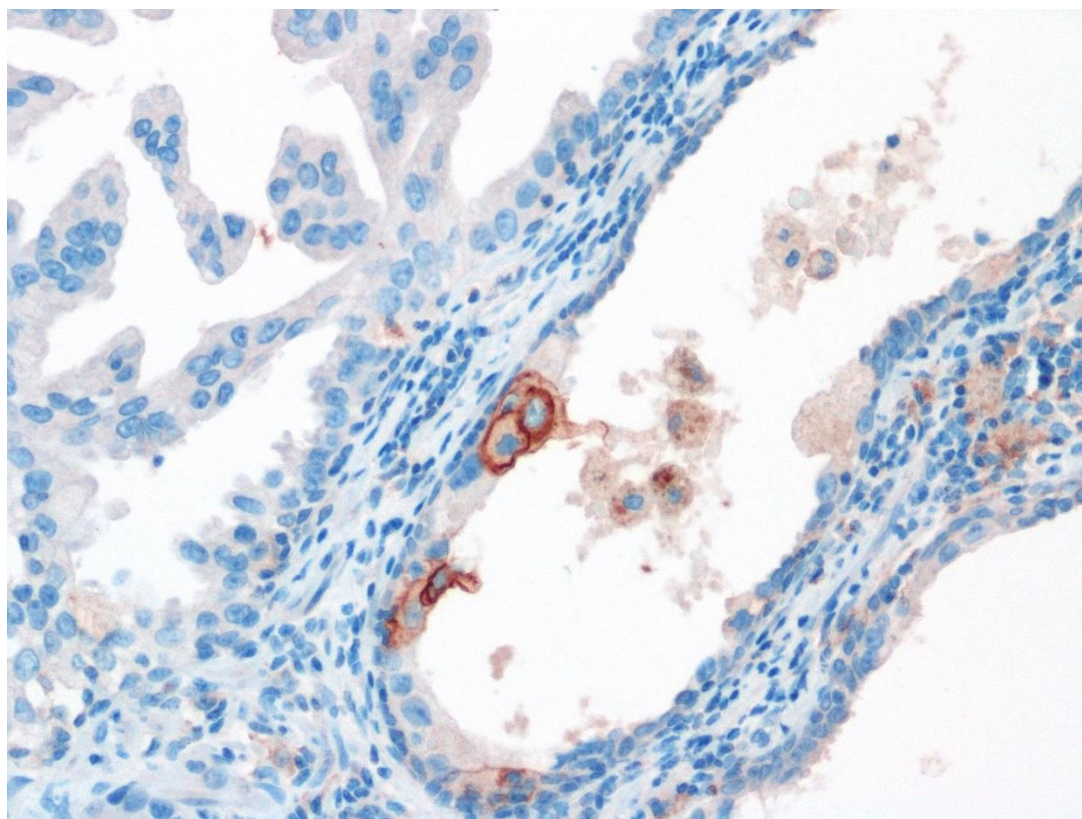
U jednoho pacienta bylo zjištěna fokální exprese PD-L1 v nádorových buňkách pod 1 % ve vzorku punkční biopsie (obr. č. 36)

Obr. č. 36. Fokální exprese PD-L1 v nádorových buňkách prostaty pod 1 % (200x zvětšeno)



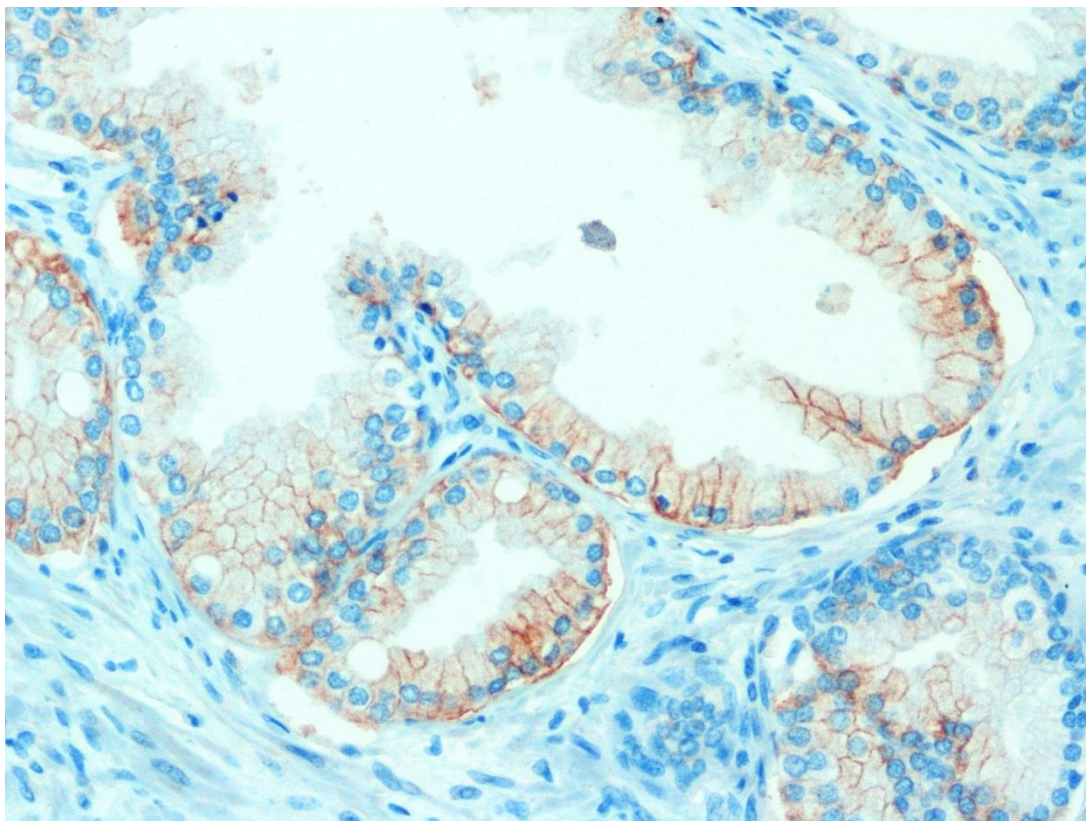
U jednoho pacienta byla zjištěna fokální exprese PD-L1 v buňkách prostatické intraepiteliální neoplázie méně než 1 %, zatímco exprese PD-L1 v nádorových buňkách byla negativní (obr. č. 37). Jednalo se o resekát po radikální prostatektomii.

Obr. č. 37. Fokální exprese PD-L1 v buňkách prostatické intraepiteliální neoplázie pod 1 % (200x zvětšeno)



U jednoho pacienta byla zjištěna fokální exprese PD-L1 v nenádorových buňkách prostaty méně než 1 %, zatímco exprese PD-L1 v nádorových buňkách byla negativní (obr. č. 38). Jednalo se o resekát po radikální prostatektomii.

Obr. č. 38. Fokální exprese PD-L1 v nenádorových buňkách prostaty méně než 1 %, zatímco exprese PD-L1 v nádorových buňkách byla negativní (200x zvětšeno)



#### 4.4. Coxova regresní analýza

Ve skupině pacientů léčených ARTA před podáním chemoterapie jsme prokázali statisticky prognosticky příznivý významný vliv na OS u pacientů s poklesem PSA  $\geq 50$  % v průběhu 3 měsíců od zahájení ARTA léčby. Délka primární ADT a vznik anémie v průběhu léčby ARTA neměly vliv na OS. Ve skupině pacientů léčených ARTA po předchozím podání chemoterapie jsme prokázali statisticky prognosticky příznivý významný vliv na OS u pacientů s poklesem PSA  $\geq 50$  % v průběhu 3 měsíců od zahájení ARTA léčby. Statisticky významný prognostický negativní vliv na OS jsme prokázali u pacientů se vznikem anémie v průběhu ARTA léčby a pacientů s přítomností viscerálních metastáz. Délka primární ADT neměla vliv na OS. Výsledky jsou uvedeny v tab. č. 17.

Tab. č. 17. Vliv vybraných faktorů na celkové přežití

<b>Vybrané faktory</b>	<b>HR</b>	<b>95% CI</b>	<b>p</b>
<b>Pacienti před podáním chemoterapie</b>			
- Pokles PSA $\geq 50$ % ( $\leq 3$ vs. nad 3 měsíce)	0.330	0.120 - 0.910	0.032
- Délka primární ADT ( $> 12$ vs. $\leq 12$ měsíců)	0.735	0.281 – 1.588	0.845
- Vznik anémie (ano vs. ne)	1.404	0.671 – 2.824	0.852
<b>Pacienti po podání chemoterapie</b>			
- Pokles PSA $\geq 50$ % ( $\leq 3$ vs. nad 3 měsíce)	0.180	0.090 – 0.380	0.012
- Délka primární ADT ( $> 12$ vs. $\leq 12$ měsíců)	0.624	0.165 – 2.572	0.809
- Vznik anémie (ano vs. ne)	4.273	1.321 – 9.803	0.045
- Přítomnost viscerálních metastáz (ano vs. ne)	4.385	1.490 – 12.987	0.007

#### 4.5. Následná terapie

Část pacientů po progresi na ARTA léčbě byla následně léčena další linií léčby. U zbylých nemocných byla indikována symptomatická léčba. Důvodem bylo zhoršení celkového stavu v případě progresu případně odmítnutí další léčby pacientem. U nemocných s progresí na ARTA léčbě v indikaci před podáním chemoterapie, bylo celkem následnou léčbou léčeno 19 pacientů (55,9 %). Nejčastějším typ následné léčby byla aplikace chemoterapie – docetaxelu. U nemocných s progresí na ARTA léčbě po předchozí léčbě chemoterapií, bylo celkem následnou léčbou léčeno 22 pacientů (40 %). Nejčastějším typem následné léčby bylo podání druhé linie ARTA. Přehled následné léčby je uvedena v tab. č. 18.

Tab. č. 18. Přehled následné léčby u hodnocených pacientů

Následná léčba	Pacienti s ukončením ARTA léčby před podáním CHT (N, %)			Pacienti s ukončením ARTA léčby po podáním CHT (N, %)		
	Celkem (34)	Progrese na abirateronu (31)	Progrese na enzalutamidu (3)	Celkem (55)	Progrese na abirateronu (11)	Progrese na enzalutamidu (44)
<b>Celkem (N, %)</b>	19(55.9)	17 (54.8)	2 (66.7)	22(40.0)	8 (72.7)	14 (31.8)
Chemoterapie	9 (26.5)	9 (29.0)	0	7 (12.7)	5 (45.5)	2 (4.5)
ARTA	5 (14.7)	3 (9.7)	2 (66.7)	11 (20.0)	1 (9.1)	10 (22.7)
Radium 223	5 (14.7)	5 (16.1)	0	4 (7.3)	2 (18.2)	2 (4.5)

#### 4.6. Toxicita léčby

Léčba abirateronem byla dobře tolerovaná. Celkem byly nežádoucí účinky abirateronu popsány u 53 (86,9 %) pacientů. Toxicita stupně 3–4 byla popsána u 17 (27,9 %) pacientů. Léčba abirateronem z důvodu toxicity byla ukončena u jednoho nemocného s kožní reakcí 4. stupně. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla únava, průjem a elevace ALT či AST. U 23 (37,7 %) pacientů jsme redukovali současné podávání prednisonu na dávku 5 mg/den. Nejčastějším důvodem byla zhoršená kompenzace diabetu (10 pacientů), zvýšený příjem potravy se vzestupem hmotnosti (8 pacientů) a výskyt drobných podkožních hematomů (8 pacientů). Po redukcí dávky prednisonu jsme nepozorovali žádné zhoršení toxicity abirateronu.

Přehled nežádoucích účinků abirateronu je uveden v tabulce č. 19.

Tab. č. 19. Přehled nežádoucích účinků abirateronu (N = 61)

Nežádoucí účinky	Toxicita celkem N (%)	Toxicita stupně 3–4 N (%)
<b>Toxicita celkem</b>	<b>53 (86.9)</b>	<b>17 (27.9)</b>
Neutropenie	6 (9.8)	1 (1.6)
Anémie	2 (3.3)	1 (6.6)
Trombocytopenie	3 (4.9)	2 (3.3)
Únava	28 (45.9)	5 (8.2)
Průjem	14 (23.0)	1 (1.6)
Elevace ALT, AST	13 (21.3)	3 (4.9)
Hypokalémie	12 (19.7)	3 (4.9)
Arteriální hypertenze	12 (19.7)	0
Nechutenství	10 (16.4)	0
Periferní otoky	10 (16.4)	0
Nevolnost	8 (13.1)	0
Bolesti svalů a kloubů	6 (9.8)	0
Bolesti zad	5 (8.2)	1 (1.6)
Kožní exantém	1 (1.6)	1 (1.6)

Léčba enzalutamidem byla dobře tolerovaná. Celkem byly nežádoucí účinky enzalutamidu popsány u 58 (84,1 %) pacientů. Toxicita stupně 3–4 byla popsána u 26 (37,7 %) pacientů. Léčba enzalutamidem z důvodu toxicity byla ukončena u jednoho nemocného s výskytem generalizovaného křečového stavu. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla únava, bolesti zad, anémie, nechutenství a průjem. Přehled nežádoucích účinků enzalutamidu je uveden v tabulce č. 20.

Tab. č. 20. Přehled nežádoucích účinků enzalutamidu (N = 69)

<b>Nežádoucí účinky</b>	<b>Toxicita celkem N (%)</b>	<b>Toxicita stupně 3–4 N (%)</b>
<b>Toxicita celkem</b>	<b>58 (84.1)</b>	<b>26 (37.7)</b>
Neutropenie	3 (4.3)	1 (1.4)
Anémie	16 (23.2)	10 (14.5)
Trombocytopenie	7 (10.1)	6 (8.7)
Únava	24 (34.8)	10 (14.5)
Bolesti zad	17 (24.6)	6 (8.7)
Nechutenství	16 (23.2)	5 (7.2)
Průjem	16 (23.2)	0
Nevolnost	14 (20.3)	0
Zácpa	10 (14.5)	1 (1.4)
Bolesti svalů a kloubů	8 (11.6)	1 (1.4)
Bolesti hlavy	4 (5.8)	0
Pokles kognitivních funkcí	4 (5.8)	0
Periferní otoky	3 (4.3)	0
Elevace AST, ALT	2 (2.9)	0
Křeče	1 (1.4)	1 (1.4)

## 5. DISKUZE

### 5.1. Sekvence léčby metastatického kastračně rezistentního karcinomu prostaty

Hledání optimální sekvence léčby mCRPC je široce diskutované, jak na konferencích, tak i v odborné literatuře. Aktuálně nemáme k dispozici jednoznačný molekulární prediktivní faktor k výběru optimální léčby mCRPC, který bychom mohli využít v běžné klinické praxi. Mnohokrát jsme odkázaní jenom na retrospektivní data, častokrát v rámci jednoho centra. U vybraných pacientů s mCRPC lze definovat až pět linií léčby. Je prokázanou skutečností, že nemocní, kteří absolvují větší počet linií léčby mCRPC, mají delší celkové přežití [260]. V běžné klinické praxi při indikaci jakou léčbu mCRPC volit, je proto nutné vycházet hlavně z klinických charakteristik pacientů kam řadíme: výkonnostní stav, komorbidity, přítomnost symptomatologie, lokalizace metastáz (kostní, viscerální). Dále je nutno vzít v úvahu i potenciální toxicitu, která se liší u jednotlivých typů plánované terapie. Vybrané rozdíly v nežádoucích účincích jsou uvedeny v tab. č. 21.

Tab. č. 21. Spektrum nežádoucích účinků používané terapie mCRPC v ČR

Lék	Možné nežádoucí účinky
Docetaxel	Neutropenie, neuropatie, únava, bolesti kloubů a svalů
Kabazitaxel	Neutropenie, únava, průjem, nevolnost
Abirateron	Otoky, arteriální hypertenze, hypokalémie, elevace jaterních testů, kardiální příhody, nutnost podání konkomitantní kortikoterapie
Enzalutamid	Únava, návaly, vliv na kognitivní funkce, křeče, bolesti svalů
Radium 223	Trombocytopenie, průjem, nevolnost



U pacientů se symptomatickým onemocněním by měla být v první linii preferovaná možnost chemoterapie docetaxelem [151, 152, 157, 158]. Podle klinické studie FIRSTANA kabazitaxel neprokázal zlepšení léčebných výsledků v první linii léčby mCRPC ve srovnání s docetaxelem [261]. Proto by měl být indikován až po předchozí terapii docetaxelem [162]. V případě léčebné odpovědi na docetaxel a jeho dobré snášenlivosti, lze v indikovaných případech zvážit i možnost opětovného podání docetaxelu v případě následné progresse. Proběhlo několik menších převážně retrospektivních studií, které se snažily specifikovat nemocné s mCRPC, kteří by profitovali z reindukce docetaxelu [262–264]. Mezi možné faktory, při kterých lze zvážit opětovné podání docetaxelu patří: interval bez progresse po předchozí léčbě docetaxelem delší než 3–6 měsíců, větší než 50 % pokles PSA po první linii léčby docetaxelem, nepřítomnost kumulativní toxicity docetaxelu, u pacientů mladších než 75 let a výkonnostní stav 0-1 dle ECOG [265]. U pacientů s asymptomatickým onemocněním lze spíše preferovat podání ARTA v první linii mCRPC. Při metastatickém postižení skeletu lze zvážit i podání radia 223, nicméně v ČR nutné vnímat možné omezení úhradovou vyhláškou. Přehled léčebných možností první linie mCRPC je uveden v tab. č. 22.

Tab. č. 22. Přehled léčebných možností první linie mCRPC s charakteristiky pacientů podle registračních klinických studií

	<b>Docetaxel [151]</b>	<b>Abirateron [170]</b>	<b>Enzalutamid [175]</b>	<b>Radium 223 [166]</b>
Asymptomatické či mírně symptomatické onemocnění	ano	ano	ano	ne
Symptomatické onemocnění	ano	ne	ne	ano
Přítomnost viscerálních metastáz	ano	ne	ano	ne
Celkový výkonnostní stav	KPS $\geq$ 60	ECOG 0–1	ECOG 0–1	ECOG 0–2

Po progresi první linie terapie zvažujeme u pacientů podání dalších linií léčby. Více dat z randomizovaných klinických studií máme k dispozici po předchozí terapii docetaxelem. U této skupiny pacientů lze indikovat podání kabazitaxelu, ARTA léčby či radia 223 [162, 166, 168, 174]. Přehled léčebných možností po progresi na docetaxelu je uveden v tab. č. 23.

Tab. č. 23. Přehled léčebných možností mCRPC po předchozí terapii docetaxelem

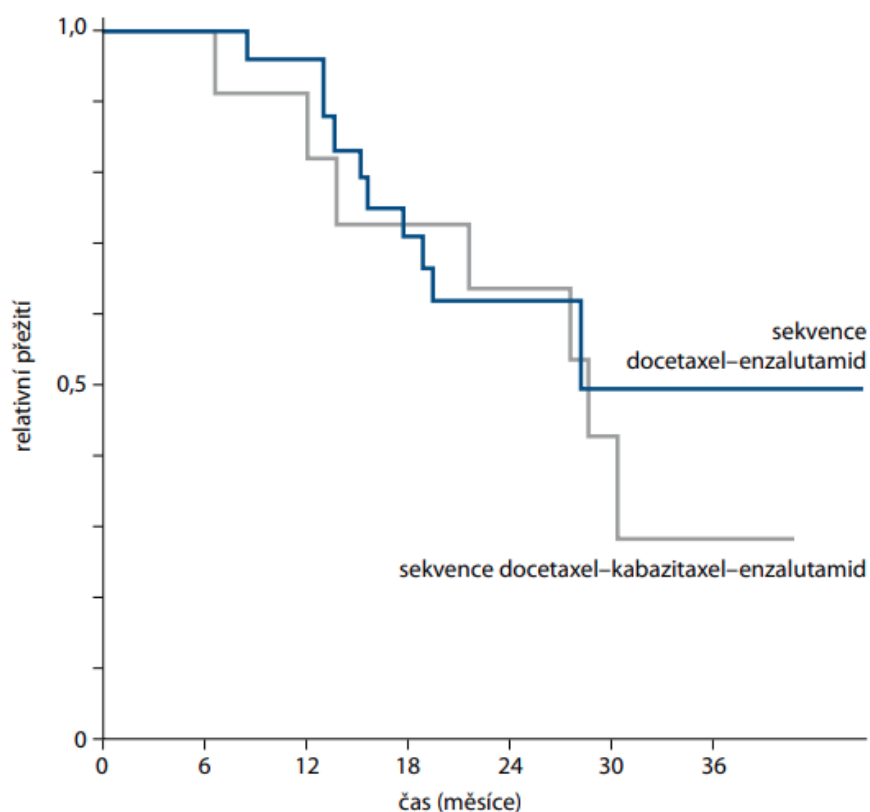
	<b>Kabazitaxel [162]</b>	<b>Abirateron [168]</b>	<b>Enzalutamid [174]</b>	<b>Radium 223 [166]</b>
Symptomatické onemocnění	ano	ano	ano	ano
Viscerální metastázy	ano	ano	ano	ne
Výkonnostní stav	ECOG 0–2	ECOG 0–2	ECOG 0–2	ECOG 0–2

Méně informací máme pro indikaci léčby druhé linie mCRPC po předchozí ARTA léčbě. Pro indikaci chemoterapie po podání ARTA se nabízí otázka, jak může předchozí podání ARTA ovlivnit efekt následné chemoterapie. Taxany prokázaly interakci s androgenní signalizací v buňkách karcinomu prostaty, jednak v cytoplasmě, jednak na úrovni buněčného jádra, s vlivem na transkripční faktory androgenní genové exprese, což může vyústit ve zkříženou rezistenci [266]. Touto problematikou se zabývala retrospektivní studie hodnotící účinnost docetaxelu u pacientů s mCRPC, léčených v první linii abirateronem. Léčebné výsledky docetaxelu byly horší než jeho účinnost v první linii terapie [267]. Významnější data o efektu chemoterapie po předchozí terapii enzalutamidem nemáme zatím k dispozici.

K dalšímu hledání optimální léčebné sekvence mCRPC přispěla publikovaná prospektivní klinická studie CARD. Byli hodnoceni nemocní po podání docetaxelu. Ten mohl být indikován i u pacientů s metastatickým hormon senzitivním onemocněním. Pacienti byli následně léčeni abirateronem nebo enzalutamidem. Nemocní, kteří progredovali do 12 měsíců od zahájení ARTA, byli následně léčeni buď kabazitaxelem nebo alternativním ARTA lékem (enzalutamid nebo abirateron). Kabazitaxel významně prodloužil medián radiologického PFS (primární cíl studie) ve srovnání s ARTA (8,0 vs. 3,7 měsíce, HR 0,54; 95% CI 0,40–0,73,  $p < 0,001$ ). Kabazitaxel dále zlepšil i další sekundární ukazatele klinické studie, jako celkové PFS, OS, pokles PSA, léčebnou odpověď, ústup bolesti, čas do kostní příhody. V rámci regresní analýzy

prokázal kabazitaxel lepší účinnost ve všech sledovaných podskupinách pacientů. Výskyt závažných nežádoucích účinků (grade 3-5) v této klinické studii byl v obou ramenech podobný (kabazitaxel 56.3 %, ARTA 52.4 %). Zajímavou skutečností byl fakt, že u pacientů léčených ARTA léčbou došlo k 2× častějšímu výskytu nežádoucích účinků vedoucích k úmrtí pacientů. Tuto skutečnost lze vysvětlit častější progresí onemocnění u pacientů léčených ARTA. Výskyt febrilní neutropenie pacientů léčených kabazitaxelem byl nízký (3.2 %), vzhledem k primární profylaktické aplikaci GCS-F (granulocyte colony – stimulating factor). Podobně i výskyt závažné periferní neuropatie jako příkladu kumulativního nežádoucího účinku byl prokázán jenom u 3.2 % pacientů [268]. Význam sekvenční léčby s použitím chemoterapie prokázaly i výsledky dvou retrospektivních analýz FLAC (574 pacientů ze 44 center) a CATS (560 pacientů z 31 center). Obě analýzy demonstrovaly, že nejvíce účinnou sekvencí je trojsekvence docetaxel – kabazitaxel – ARTA [269, 270]. V roce 2017 jsme publikovali i retrospektivní zhodnocení našich pacientů, kde jsme srovnávali trojsekvenci docetaxel – kabazitaxel – enzalutamid s dvousekvencí docetaxel – enzalutamid. Celkem jsme hodnotili 35 pacientů s mCRPC. Medián OS nebyl mezi oběma rameny významně rozdílný (28,8 vs. 28,4 měsíce, HR 0,678; 95% CI 0,264–1,744, p = 0,418, obr. č. 39) [271].

Obr. č. 39. Výsledky celkového přežití podle naší analýzy [271]



Další diskutovanou otázkou je vzájemná sekvence ARTA. Zdá se, že vzájemná sekvence ARTA – ARTA nebude významněji účinná z důvodu existence možné zkřížené rezistence abirateronu či enzalutamidu. V tab. č. 24–26 uvádíme léčebné výsledky vybraných analýz sekvence ARTA, jednak před podáním chemoterapie, jednak po podání chemoterapie.

Tab. č. 24. Výsledky sekvenční léčby enzalutamidu po předchozí terapii abirateronem

<b>Sekvence: Abirateron–enzalutamid</b>	<b>N (počet pacientů)</b>	<b>Pokles PSA &gt; 50 %</b>	<b>OS (měsíce)</b>
Azad [272]	47	25.5 %	8.6
Suzman [273]	30	34 %	NR
Cheng [274]	28	36 %	NR

Tab. č. 25. Výsledky sekvenční léčby enzalutamidu po předchozí terapii docetaxelem a abirateronem

<b>Sekvence: Docetaxel–abirateron– enzalutamid</b>	<b>N (počet pacientů)</b>	<b>PSA odpověď</b>	<b>OS (měsíce)</b>
Schrader [275]	35	29 %	7.1
Bianchini [276]	39	13 %	NR
Badrising [277]	61	21 %	7.3

Tab. č. 26. Výsledky sekvenční léčby abirateronu po předchozí terapii docetaxelem a enzalutamidem

<b>Sekvence: Docetaxel–enzalutamid– abirateron</b>	<b>N (počet pacientů)</b>	<b>PSA odpověď</b>	<b>OS (měsíce)</b>
Loriot [278]	38	8 %	7.2
Noonan [279]	30	3 %	11.6

Vzájemnou sekvenci ARTA – ARTA hodnotila retrospektivně klinická studie u 81 pacientů (65 pacientů léčeno sekvencí abirateron – enzalutamid, 16 pacientů sekvencí enzalutamid – abirateron). Sekvence abirateron – enzalutamid prokázala významně delší medián PFS (HR 0.37, 95% CI 0.22 – 0.64,  $p < 0.001$ ), medián OS byl bez statisticky významného rozdílu [280]. Další retrospektivní práce hodnotila 113 pacientů léčených sekvencí abirateron – enzalutamid s 85 pacienty léčenými obrácenou sekvencí. I zde analýza prokázala, že sekvence abirateron – enzalutamid významně prodlouží medián přežití bez progresu PSA (HR 0.56, 95% CI 0.41 – 0.76,  $p < 0.001$ ). Medián OS byl v obou sekvencích bez statisticky významného rozdílu. Jednalo se o pacienty dosud neléčené chemoterapií [281].

## 5.2. Abirateron vs. enzalutamid

Další diskutovanou otázkou je vzájemné srovnání účinnosti abirateronu a enzalutamidu. V klinické praxi při indikaci jednotlivých typů vycházíme hlavně z komorbidit pacientů. Ve skupině nemocných s kardiálními komorbiditami či diabetem spíše preferujeme podání enzalutamidu, u nemocných s onemocněním CNS lze spíše zvážit podání abirateronu. Přímé srovnání obou léčiv na podkladě větších prospektivních klinických studií nemáme k dispozici. Abirateron s enzalutamidem v první linii léčby mCRPC srovnávala klinická studie 2. fáze u 202 pacientů. Při mediánu sledování 12,8 měsíce prokázala léčba enzalutamidem významně větší procento dosažení poklesu PSA  $\geq 50\%$  (73 vs. 53 %,  $p = 0,004$ ). Medián do PSA progresu byl bez statisticky významného rozdílu (8,0 vs. 7,4 měsíce, HR 0,88; 95% CI 0,61–1,27). U pacientů byla dále hodnocena účinnost druhé linie ARTA léčby po PSA progresu na první linii. Studie prokázala významně delší čas do progresu druhé linie léčby v případě enzalutamidu než abirateronu (19,3 vs. 15,2 měsíce, HR 0,66; 95% CI 0,45–0,97,  $p = 0,036$ ) [282]. Další retrospektivní analýza hodnotila 3 174 pacientů (1 229 léčených enzalutamidem, 1 945 léčených abirateronem) s mCRPC před podáním chemoterapie. V celé populaci prokázali pacienti léčení enzalutamidem významně delší medián OS než pacienti léčení abirateronem (29,6 vs 28,9 měsíce, HR 0,84; 95% CI 0,76–0,94,  $p = 0,0012$ ). Výraznější rozdíl ve prospěch enzalutamidu byl ve skupině pacientů, kde byli pacienti léčení jenom jednou linií léčby (25,9 vs. 17,2 měsíce, HR 0,71; 95% CI 0,62–0,82,  $p < 0,001$ ). Při hodnocení pacientů léčených sekvencí ARTA, nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v OS (enzalutamid – abirateron vs abirateron – enzalutamid: 27,2 vs. 28,5 měsíce, HR 0,91; 95% CI 0,74–1,13,  $p = 0,403$ ). Podobně bez významného rozdílu byla i sekvence enzalutamid – chemoterapie vs. abirateron – chemoterapie (26,2 vs. 23,4 měsíce, HR 0,78, 95% CI 0,52–1,17,  $p = 0,234$ ) [283]. Metaanalýza 24 kohort vzájemně porovnávala enzalutamid s abirateronem. Studie srovnávala

ARTA jednak před podáním docetaxelu, jednak i po podání docetaxelu. Před podáním docetaxelu u pacientů léčených enzalutamidem představoval medián OS 31,1 měsíce (95% CI 29,3–32,9), u pacientů léčených abirateronem činil medián OS 25,2 měsíce (95% CI 23,7 – 26,6). Rozdíl představoval 5,9 měsíce ve prospěch enzalutamidu (HR 0,81,  $p < 0,001$ ). Zajímavostí byl vyšší podíl pacientů s GS 8–10 léčených enzalutamidem (52 vs. 42 %), který ale nekoreloval s mediánem předléčebné koncentrace PSA, který byl vyšší u pacientů léčených abirateronem (32,7 vs. 184 ng/ml). Autoři dále provedli i adjustaci vzhledem ke GS, kde byl rozdíl v mediánu OS ještě výraznější ve prospěch enzalutamidu (19,5 měsíce,  $p < 0,001$ ). Podobně i medián PFS byl významně delší u pacientů léčených enzalutamidem (15,8 vs. 7,4 měsíce, HR 0,47,  $p < 0,0001$ ). Při hodnocení pacientů léčených po podání docetaxelu nebyl prokázán mezi enzalutamidem a abirateronem statisticky významný rozdíl v hodnocení OS (16,7 vs. 15,9 měsíce, HR 0,95,  $p = 0,28$ ), nicméně enzalutamid prokázal delší medián PFS (7,1 vs. 5,9 měsíce, HR 0,82,  $p = 0,02$ ) [284]. Zajímavým zjištěním bylo, že v případě abirateronu byl nejdelší medián OS v indikaci před podáním chemoterapie dosažen v registrační klinické studii COU-AA-302. Tato skutečnost může být způsobena výraznější selekcí pacientů zařazených do klinické studie. Analýza spočívající ve srovnání enzalutamidu a abirateronu na podkladě dat z klinických studií 3. fáze (PREVAIL, AFFIRM, COU-AA-301 a COU-AA-302) prokázala delší medián radiografického PFS v případě enzalutamidu jak před, tak i po podání docetaxelu [285]. V roce 2016 jsme publikovali analýzu vzájemného srovnání abirateronu a enzalutamidu u prvních pacientů v léčbě. Neprokázali jsme rozdíl mezi oběma typy ARTA ve vztahu k OS i PFS. Jednalo se o pacienty předléčené chemoterapií [286]. Otázkou je, zda na léčebné výsledky nemůže mít vliv také prednison, který je standardně podáván s abirateronem. Byla prokázána zvýšená exprese glukokortikoidového receptoru (GR) po zahájení léčebné blokády AR, nejspíše z důvodu možného vzájemného překřížení drah obou receptorů. Následná aktivace GR může vyústit ke stimulaci dráhy AR s progresí onemocnění [287]. Sher na ESMO 2012 hodnotil vliv kortikoidů na léčebné výsledky pacientů léčených enzalutamidem v postanalýze klinické studie AFFIRM. V této studii část pacientů užívala prednison společně s enzalutamidem. Práce prokázala, že pacienti užívajcí prednison šli ke kratší době celkového přežití a významný byl také negativní vliv na přežití bez progresu PSA či přežití bez radiologické progresu, než u pacientů bez kombinace s prednisonem. Na druhé straně pacienti léčení kombinací prednisonu a enzalutamidu byli v horším výkonnostním stavu než pacienti bez prednisonu, což také mohlo mít vliv na léčebné výsledky [288].

### 5.3. Vlastní soubor

Předkládaná práce hodnotí retrospektivně prvních 130 pacientů léčených ARTA na oddělení onkologie Krajské nemocnice Liberec, a.s. Léčbu jsme začali používat od listopadu 2014 po schválení úhrady enzalutamidu u pacientů s mCRPC po předchozím podání chemoterapie. Základním faktorem pro výběr nemocných a hledání optimálního postupu tohoto onemocnění je konzultace pacientů v rámci multidisciplinárního týmu. V KNL se onko-urologický MDT setkává každé pondělí. Za onkologické oddělení je součástí MDT i autor předkládané práce. Důležitou skutečností je fakt, že na MDT docházejí jak ambulantní urologové, tak i onkolog působící mimo KNL. Význam MDT je aktuálně navíc ještě více potřebný, protože dochází k dalšímu rozšíření ARTA, a to v indikaci nemetastatického onemocnění. Výsledky klinických studií nmCRPC hodnotící apalutamid, darolutamid či enzalutamidem, opět významně prodloužily OS za horizont v onkologii solidních nádorů dosud ojedinělý [143-145]. První nemocní s mCRPC, které jsme začali léčit ARTA, byli pacienti po předchozí léčbě docetaxelem. Proto i medián sledování této skupiny pacientů je delší než u pacientů, kde jsme ARTA indikovali před podáním chemoterapie. Tady byla schválena úhrada s odstupem téměř až 1 a půl roku. V rámci obou skupin nemocných je vidět odlišný počet pacientů léčených jednotlivými představiteli obou zástupců ARTA. Tato skutečnost souvisí opět s odlišným datem stanovení úhrady pro jednotlivé léky v rámci jednotlivých indikací.

V rámci předkládané práce jsme hodnotili dva základné ukazatele – OS a PFS. Celkové přežití bylo jednoznačně definováno úmrtím pacientů z jakékoliv příčiny. Přežití bez známek progresu bylo hodnoceno k datu progresu. Ta byla definována jako progresu na zobrazovacích vyšetřeních (CT nebo scintigrafie skeletu) nebo klinické zhoršení stavu v kombinaci s elevací PSA. Samotná elevace PSA bez progresu na zobrazovacím vyšetření či bez zhoršení klinického stavu nebyla definovaná jako progresu onemocnění a nebyla důvodem k ukončení ARTA. Toto je v kontrastu s definicí PFS v klinických studiích [168-172]. Tam je často definovaná radiologická progresu, doba do PSA progresu, klinická progresu apod. V klinické praxi u nemocných bez elevace PSA či klinického zhoršení stavu standardně kontrolní zobrazovací vyšetření neindikujeme. Toto je nutno zohlednit při srovnávání našich výsledků PFS s daty PFS z klinických studií.

Naše analýza jednoznačně prokázala významné prodloužení mediánu PFS i OS u nemocných, kteří byli léčení ARTA před podáním chemoterapie ve srovnání s nemocnými již léčenými podáním chemoterapie. U těchto pacientů byla následná ARTA použita téměř u pětiny pacientů až jako léčba 3. linie (pacienti předléčení docetaxelem a kabazitaxelem). Dalším důvodem lepších výsledků u pacientů léčených ARTA v první linii byl celkově lepší výkonnostní stav a

menší rozsah postižení. Při srovnání charakteristik pacientů jednotlivých skupin lze u pacientů léčených ARTA před podáním chemoterapie pozorovat větší počet pacientů s PS 0 (48,4 vs. 24,2 %). Tři pacienti ve skupině po předchozí léčbě chemoterapií měli PS 2. Pacienti před podáním chemoterapie navíc měli častější zastoupení příznivější lokalizace metastatického postižení lymfatických uzlin (43,8 vs. 25,8 %) a méně prognosticky nepříznivých viscerálních metastáz (3,1 vs. 7,6 %). Tato skupina pacientů měla dále delší medián primární ADT (23 vs. 18 měsíců), nižší vstupní hodnoty mediánu PSA před zahájením ARTA (medián 20,7 vs 87,3 ng/ml). U pacientů po předchozí chemoterapii jsme provedli i analýzu OS ve vztahu k počtu linií podané chemoterapie. V rámci této analýzy jsme výpočet OS definovali od doby zahájení podávání docetaxelu. Jak bylo uvedeno, 19,7 % pacientů bylo po podání docetaxelu léčeno kabazitaxelem. Na podkladě analýz z klinických studií byla účinnost kabazitaxelu jednoznačně potvrzena [162, 163, 268–270]. Naše analýza ale prokázala významně delší medián OS u pacientů léčených pouze jednou linií chemoterapie (48,4 vs. 31,1 měsíce, HR 0,383; 95% CI 0,190–0,770,  $p = 0,005$ ). Důvodem bude opět omezení úhradovou vyhláškou. Kabazitaxel mohl být u prezentovaných pacientů indikován jenom v případě progresu na probíhající léčbě docetaxelem nebo do tří měsíců po ukončení této terapie. Tedy se jednalo o selekci výrazně prognosticky nepříznivé skupiny pacientů. Medián počtu cyklů docetaxelu byl u této skupiny 4 ve srovnání s mediánem počtu cyklů docetaxelu 8 pro celou hodnocenou populaci. Tato skutečnost se mohla projevit na kratších hodnotách OS u nemocných léčených kabazitaxelem ve srovnání s nemocnými léčenými jenom jednou linií chemoterapie - docetaxelem. Aktuálně již toto omezení úhrady kabazitaxelu neplatí a lze tuto léčbu indikovat i u nemocných po léčebné odpovědi na docetaxel. Toto cytostatikum patří mezi dobře tolerovanou a účinnou léčbu i v naší klinické praxi u pacientů s mCRPC, kdy jsme publikovali první naše zkušenosti [271, 289].

U hodnocených pacientů léčených ARTA před podáním chemoterapie činil medián PFS 15,4 měsíců, medián OS 38,2 měsíce. Registrační studie COU-AA-302 hodnotící abirateron prokázala medián radiologického PFS 16,5 měsíců a medián OS 34,7 měsíce [171]. Klinická studie PREVAIL, hodnotící enzalutamid prokázala medián radiologického PFS 20,8 měsíce a medián OS 35,3 měsíce [176]. Délka mediánu OS v našem souboru odpovídala uvedeným hodnotám z klinických studií. Více problematická interpretace PFS byla již zmíněná. V našem souboru jsme pozorovali větší zastoupení pacientů  $\geq 75$  let přibližně o 10 %. Tato skutečnost může i souviset s vyšším zastoupením pacientů s PS 1 v našem souboru. Důvodem mohla být i věková preference léčby ARTA u starších pacientů před podáním více toxické chemoterapie. Jinak charakteristika pacientů byla podobná jak v lokalizaci metastatického postižení, tak i v



hodnotách GS. Studie COU-AA-302 měla i podobný medián vstupní hodnoty PSA s naším souborem (22.3 vs. 20.7 ng/ml). V roce 2021 byla publikovaná retrospektivní práce hodnotící léčebné výsledky ARTA u pacientů s mCRPC. Práce prokázala nižší medián OS pro abirateron (24 měsíců) i pro enzalutamid (29 měsíců) ve srovnání s naším souborem a registračními studiemi. Důvodem mohlo být vyšší zastoupení pacientů s horšími prognostickými faktory jako je vyšší GS, více než třetina pacientů měla PS 2-3 [290].

U hodnocených pacientů léčených ARTA po předchozím podání chemoterapie jsme pozorovali medián PFS 12,1 měsíce a medián OS 21,9 měsíce. Registrační studie COU-AA-301 hodnotící abirateron prokázala medián radiologického PFS 5,6 měsíců a medián OS 15,8 měsíce [169]. Klinická studie AFFIRM hodnotící enzalutamid prokázala medián radiologického PFS 8,3 měsíce a medián OS 18,4 měsíce [174]. Naše analýza prokázala delší hodnoty PFS i OS. Důvodem mohlo být menší zastoupení pacientů s PS 2, GS 8–10 a viscerálním metastatickým postižením v našem souboru. Na OS má vliv i další aplikovaná léčba. Pacienti v klinické studii AFFIRM léčení enzalutamidem podstoupili následnou léčbu ve 45 % případů (převážně další linie ARTA), v našem souboru to bylo u 40 % pacientů. U nás jsme více využívali podání radia 223 u nemocných s izolovaným metastatickým kostním procesem.

V našem souboru jsme při hodnocení prokázali u všech pacientů vliv poklesu PSA  $\geq 50$  % na prodloužení PFS a OS. V regresní analýze jsme navíc pozorovali významný vliv na OS u pacientů, kde tento pokles nastane do 3 měsíců od zahájení ARTA léčby. Jednalo se o pacienty jak před podáním chemoterapie, tak i po aplikaci chemoterapie. Příznivý vliv poklesu PSA byl opakovaně zdokumentován v klinických pracích jak při terapii docetaxelem, tak i kabazitaxelem či ARTA [291–294]. Zhodnocení dynamiky PSA vzhledem k jednoduchosti stanovení, může sloužit v predikci léčebných výsledků i pro klinickou praxi. U pacientů léčených ARTA před podáním chemoterapie jsme dále prokázali významný vliv na prodloužení OS i PFS v případě nemocných v PS 0. Tato skutečnost může být v souvislosti s menším rozsahem onemocnění, které se ve výkonnostním stavu PS 0 neprojevuje, ale u pacientů s PS 1 již omezení může být způsobeno klinickým projevem pokročilejšího onemocnění. Dále má skupina pacientů s PS 0 i méně komorbidit, což také může mít vliv na léčebné výsledky, zvláště při dlouhotrvající léčbě. Možným důkazem celkové lepší kondice může být i naše pozorování, kdy pacienti  $< 75$  let měli významné prodloužení mediánu PFS ve srovnání s nemocnými  $\geq 75$  let. Význam věku na OS jsme nepozorovali. Důvodem mohla být i další účinná terapie po selhání ARTA (tab. č. 18). Vliv celkového PS či věku jsme nepozorovali u pacientů léčených ARTA po podání chemoterapie. V obou hodnocených skupinách jsme nepozorovali vliv GS na léčebné výsledky. Vliv GS prokázalo významný prognostický vliv na OS a vznik metastáz u

pacientů po lokální léčbě [7–11, 216]. Prediktivní význam GS na účinek ARTA není zcela jednoznačný. Fizazi ve své analýze klinických studií COU-AA-301 a COU-AA-302 neprokázal vliv vstupní hodnoty GS na účinek abirateronu [295]. Jiná menší analýza ale prokázala, že vysoké GS je nezávislým faktorem pro horší léčebné výsledky abirateronu [296]. Praktičtější výsledky přinesla v roce 2016 na EUA konferenci publikovaná post hoc analýza registrační studie COU-AA-302. Analýza prokázala, že největší benefit byl zaznamenán u pacientů, kteří byli asymptomatictí, měli vstupní koncentraci PSA  $\leq 80$  ng/ml a jejichž Gleason skóre bylo  $\leq 7$  [297]. V klinické praxi, aktuálně GS 8–10 není kontraindikací podání ARTA u našich pacientů. Zásadnější skutečností je ale časné zahájení terapie, pokud ještě nedošlo k větší progresi onemocnění a rozvoji symptomů nebo výrazné elevaci PSA. Opět bych zdůraznil nutnost fungování MDT v rámci onkologických center. V našem souboru jsme dále v regresní analýze neprokázali významný vliv délky předchozí ADT na OS. Některá data naznačují, že kratší doba primární ADT může být negativním prediktivním faktorem následné ARTA u pacientů s CRPC [298]. V roce 2021 byla publikována práce, která hodnotila prognostický vliv délky primární ADT na další léčbu abirateronem nebo enzalutamidem u pacientů s mCRPC. Délka ADT byla hodnocena ve 3 skupinách (< 12 měsíců, 12-36 měsíců, > 36 měsíců). Pacienti s delším trváním ADT prokázali významný vliv na prodloužení mediánu OS (17.3; 19.9 a 31.6 měsíce,  $p = 0.001$ ). Význam delšího trvání primární ADT byl pozorován jak u nemocných před podáním chemoterapie, tak i u pacientů po podání chemoterapie [299]. Při rozhodování v naší klinické praxi zvažujeme spíše podání chemoterapie v případě, že pozorujeme krátkou dobu primární ADT (do 6 měsíců).

Vzájemné srovnání abirateronu a enzalutamidu bylo již diskutováno výše. Zdá se, že hlavně v indikaci po podání chemoterapie má enzalutamid významnější vliv na prodloužení doby do progresu [284, 285]. V našem souboru jsme statisticky významný vliv na PFS či OS nepozorovali. V rámci skupiny po předchozí terapii docetaxelem byl medián PFS v případě terapie abirateronem delší o 3,8 měsíce a v případě OS delší o 8,4 měsíce. Tato skutečnost mohla být ale v souvislosti s prognosticky nepříznivější skupinou pacientů, která byla léčena enzalutamidem, protože do této skupiny byli zahrnuti všichni pacienti léčení 2. liniemi chemoterapie. Jak bylo zmíněno výše, jednalo se o selektivně nepříznivou prognostickou skupinu pacientů, ve které nebyl prokázán účinek chemoterapie první linie. Navíc pacienti léčení abirateronem měli vyšší procento následné terapie (72,7 vs. 31,8 %). I toto mohlo mít vliv na statisticky nevýznamný rozdíl v OS. Na druhé straně ale nutno zdůraznit, že obě skupiny pacientů byly nevyvážené, kdy zvláště ve skupině po předchozí léčbě chemoterapií bylo

abirateronem léčeno 11 pacientů a enzalutamidem 44 pacientů. Důvodem byla opět úhradová vyhláška s časnějším schválením enzalutamidu u této skupiny pacientů.

Léčba abirateronem i enzalutamidem byla v našem souboru dobře tolerovaná. To je důležitým faktorem, protože léčba je dlouhodobá. Toxicita stupně 3–4 byla popsána u 17 (27,9 %) pacientů léčených abirateronem a u 26 (37,7 %) pacientů léčených enzalutamidem. V případě indikace ARTA léčby je nutno na možnost odlišného spektra nežádoucích účinků myslet. U nemocných léčených abirateronem je nutno být opatrný v případě kardiálních komorbidit a diabetu. U pacientů léčených enzalutamidem je nutno myslet na možnost výskytu křečí, zvláště u pacientů s anamnézou křečových stavů a jiných onemocnění mozku. Ve studii AFFIRM byly křeče popsány celkem u pěti z 800 pacientů léčených enzalutamidem [174]. Mechanismem může být interakce s chloridovými kanály pro kyselinu gama-aminomáselnou [300]. Ve studii PREVAIL byl reportován jeden případ výskytu křečí u pacienta léčeného enzalutamidem [175]. Na tuto komplikaci léčby enzalutamidem je nutno myslet, což potvrzuje to i studie hodnotící enzalutamid u pacientů s nemetastatickým CRPC, kde byly křeče reportovány u tří pacientů [142]. Při vzniku křečových stavů, je nutno vyloučit i jiné možné příčiny jako například přítomnost mozkových metastáz pokročilého onemocnění, abstinenční příznaky aj. My jsme generalizované křeče pozorovali u jednoho nemocného. Dalšími vyšetřeními jsme nezjistili žádnou příčinu, která by mohla objasnit tuto komplikaci. Podobně i v anamnéze pacient neměl žádné předchozí onemocnění CNS. Léčba musela být proto u tohoto nemocného ukončena. Následně se v průběhu dalšího sledování pacienta již žádné křeče neobjevily, nemocný nebyl léčen ani žádnou antikonvulzivní léčbou. Další diskutovanou oblastí je vliv kortikoterapie, která je součástí léčebného režimu abirateronu. Příznivý profil toxicity dlouhodobého užívání kortikoidů hodnotila analýza obou klinických studií COU-AA-301 a COU-AA-302 [172]. My jsme u části nemocných redukovali dávkování prednisonu na 5 mg/kg, bez zhoršení tolerance současně podávaného abirateronu. Studie, které hodnotily vliv abirateronu u vysoce rizikového metastatického hormon senzitivního karcinomu prostaty, již měli předepsanou dávku prednisonu 5 mg/den, opět bez zhoršení tolerance abirateronu [126, 127]. V regresní analýze našeho souboru jsme dále prokázali prognosticky negativní vliv vzniku anémie (pokles Hb < 100 g/L) u pacientů léčených ARTA po podání chemoterapie. Důvodem horších výsledků mohla být skutečnost, že anémie mohla být spojená s progresí onemocnění, zvláště při rozsáhlejší metastatické postižení kostního systému. Vzhledem k dlouhodobému trvání ARTA léčby je proto vhodná spolupráce onkologa s jinými odbornostmi jako jsou kardiologie, diabetologie, endokrinologie, dermatologie apod. V naší klinické praxi toto již léta využíváme hlavně v souvislosti s cílenou léčbou jiných onkologických diagnóz (například pomocí

tyrozinkinázových inhibitorů). Dále je důležitou součástí léčby i spolupráce s nemocnými a jejich rodinami, například při pravidelných domácích kontrolách krevního tlaku, hmotnosti či glykémie. U svých pacientů autor předkládané práce používá deníky, kde si nemocní vše zapisují a lze informace i zpětně dohledat.

Závěrem diskuze bychom ještě komentovali laboratorní část naší práce. Analýza neprokázala prediktivní vliv exprese PD–L1 u pacientů léčených ARTA po podání chemoterapie. Celkem jsme hodnotili 22 pacientů. Ani u jednoho jsme neprokázali expresi PD–L1. Expresi PD–L1 jsme stanovovali imunohistochemicky, pozitivita byla definovaná jako minimální exprese v jednom procentu nádorových buněk. Laboratorní chybu jsme chtěli omezit na podkladě stanovení exprese PD–L1 v kontrolním vzorku spinocelulárního karcinomu tonsily, kde jsme prokázali expresi 3+ (obr. č. 7). Problémem při stanovení exprese PD–L1 může být odlišnost jednotlivých metod a hodnoty positivity. Typickým příkladem může být uroteliální karcinom, kde pro jednotlivé monoklonální protilátky proti PD1 či PD–L1 existuje více různých stanovení exprese PD–L1. PD–L1 může být stanovena jednak v imunokompetentních buňkách (IC), jednak v tumorových buňkách (TC), případně se jedná o kombinované hodnocení (CPS) (236–240). Dalším problémem při imunohistochemické analýze může být fokální exprese PD–L1 v části tumoru [301]. Navíc také většinou dochází v době diagnózy a v průběhu progresu onemocnění ke změně imunofenotypu ve tkáni [302]. V našem případě nelze ani vyloučit možné nedostatky ve fixaci tkáně prostaty při bioptickém vyšetření, které proběhlo u některých pacientů před více než 10 lety. Celkově přínosnější se zdá postup stanovení exprese PD–L1 pomocí cirkulujících nádorových buněk. Vyšetření z tekuté biopsie navíc lépe reflektuje aktuální stav onemocnění, než stanovení exprese PD–L1 z resekatů prostaty či bioptického vyšetření u pacientů v časném stadiu onemocnění [255]. Další studium této problematiky proto bude nutné, i s rozvojem imunoterapie.

## 6. ZÁVĚR

U pacientů léčených ARTA před podáním chemoterapie jsme prokázali významné prodloužení mediánu PFS u nemocných mladších než 75 let, s výkonnostním stavem PS 0 dle ECOG a u nemocných s poklesem PSA  $\geq 50\%$  v průběhu podávání ARTA. U pacientů léčených ARTA jsme prokázali významné prodloužení mediánu OS v případě výkonnostního stavu PS 0 dle ECOG a poklesu PSA  $\geq 50\%$  v průběhu této terapie. V regresní analýze jsme prokázali prognostický příznivý vliv na prodloužení OS v případě, že k poklesu PSA  $\geq 50\%$  došlo v prvních 3 měsících podávání ARTA.

U pacientů léčených ARTA po podání chemoterapie jsme prokázali významné prodloužení mediánu PFS u nemocných s poklesem PSA  $\geq 50\%$  v průběhu této léčby. U pacientů léčených ARTA jsme prokázali významné prodloužení mediánu OS v případě poklesu PSA  $\geq 50\%$  v průběhu této terapie. V regresní analýze jsme prokázali prognosticky příznivý vliv na prodloužení OS v případě, že k poklesu PSA  $\geq 50\%$  došlo v prvních 3 měsících podávání ARTA. Negativní prognostický vliv na OS jsme prokázali u nemocných s viscerálním metastatickým procesem a v případě, že v průběhu ARTA došlo k poklesu Hb  $\leq 100$  g/L.

Analýza dále prokázala dobrou snášenlivost jak v případě terapie abirateronem, tak i v případě léčby enzalutamidem.

Naše práce neprokázala prediktivní vliv exprese PD-L1 u pacientů léčených enzalutamidem po podání chemoterapie.

Závěrem lze potvrdit, že ARTA léčba představuje jeden ze základních pilířů systémové terapie metastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty s výrazným vlivem na prodloužení celkového přežití pacientů. Jedná se o léčbu dlouhodobou s příznivou snášenlivostí. Postupně dochází k rozšiřování léčebných indikací i pro pacienty s nemetastatickým CRPC a pro pacienty s metastatickým hormon senzitivním karcinomem prostaty. Žádoucí bude další analýza prediktivních biomarkerů s cílem léčbu ARTA více personalizovat.

## 7. LITERATURA

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita [2005]. Dostupný z www: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007]
2. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. Screening and prostate cancer mortality: Results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow up. *Lancet* 2014; 384: 2027–2035
3. UICC: TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 8. vydání 2017; Česká verze 2018; 266 str.
4. McNeal J, Redwine E, Freiha F et al. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma: Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol* 1988; 12:897-906
5. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1966; 50: 125–128
6. Helpap B, Egevad L. Modified Gleason grading. An update review. *Histol Histopathol* 2009; 24: 661–666
7. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB et al. ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1228–1242
8. Epstein JI. An update of the Gleason grading system. *J Urol* 2010; 183: 433-440
9. Dong F, Wang C, Farris AB et al. Impact on the clinical outcome of prostate cancer by the 2005 International Society of Urological Pathology modified Gleason grading system. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 838-843
10. Billis A, Quintal MM, Meirelles L et al. The value of the 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) modified Gleason grading system as a predictor of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Int Urol Nephrol* 2014; 46: 935-940
11. Epstein JI, Egevad L, Amin MB et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma:

Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol* 2016; 40: 244-252

12. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW et al. Prognostic Gleason grade grouping: Data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int* 2013; 111: 753-760

13. Kane CJ, Eggener SE, Shindel AW et al. Variability in Outcomes for Patients with Intermediate-risk Prostate Cancer (Gleason Score 7, International Society of Urological Pathology Gleason Group 2-3) and Implications for Risk Stratification: A Systematic Review. *Eur Urol Focus* 2017; 3: 487-497

14. Grönberg H. Prostate cancer epidemiology. *Lancet* 2003; 361: 859-864

15. Platz EA, Rimm EB, Willett WC et al. Racial variation in prostate cancer incidence and in hormonal system markers among male health professionals. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 2009-2017

16. Roddam AW, Allen NE, Appleby P et al. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:170-183

17. Giovannucci E, Rimm EB, Colditz GA et al. A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1571-1579

18. Cohen JH, Kristal AR, Stanford JL. Fruit and vegetable intakes and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 61-68

19. Zu K, Mucci L, Rosner BA et al. Dietary lycopene, angiogenesis, and prostate cancer: a prospective study in the prostate-specific antigen era. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106: djt430, Epub 2014 Jan 24

20. Wilson KM, Kasperzyk JL, Rider JR. Coffee consumption and prostate cancer risk and progression in the Health Professionals Follow-up Study. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 876-884

21. Rider JR, Wilson KM, Sinnott JA et al. Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up. *Eur Urol* 2016; 70: 974-982

22. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH et al. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990; 17:337-347
23. Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1310-1316
24. Bancroft EK, Page CE, Castro E et al. Targeted Prostate Cancer Screening in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results from the Initial Screening Round of the IMPACT Study. *Eur Urol* 2014; 66: 489-499
25. Gulati R, Cheng HH, Lange PH et al. Screening Men at Increased Risk for Prostate Cancer Diagnosis: Model Estimates of Benefits and Harms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017; 26: 222-227
26. Huang JF, Shen J, Li X et al. Incidence of patients with bone metastases at diagnosis of solid tumors in adults: a large population-based study. *Ann Transl Med* 2020; 8: 482
27. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S et al. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol* 2008; 54: 581-588
28. Smeenge M, Barentsz J, Cosgrove D et al. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU Int* 2012; 110: 942-948
29. Parker C, Castro E, Fizazi K et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020; 31: 1119-1134
30. Kiss B, Thoeny HC, Studer UE et al. Current Status of Lymph Node Imaging in Bladder and Prostate Cancer. *Urology* 2016; 96: 1-7
31. de Rooij M, Hamoen EHJ, Witjes JA et al. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol* 2016; 70: 233-245
32. Engelbrecht MR, Jager GJ, Severens JL. Patient selection for magnetic resonance imaging of prostate cancer. *Eur Urol* 2001; 40: 300-307



33. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA* 2015; *Eur Urol* 2017; 40: 300-307
34. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. *Eur Urol* 2021; 79: 243-282
35. Kasisvisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M et al. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med* 2018; 378: 1767-1777
36. Trabulsi EJ, Rumble RB, Jadvar H et al. Optimum Imaging Strategies for Advanced Prostate Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1963-1996
37. Maurer T, Eiber M, Schwaiger M et al. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. *Nat Rev Urol* 2016; 13: 226-235
38. von Eyben, FE, Kairemo. Meta-analysis of (11)C-choline and (18)F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun* 2014; 35: 221-230
39. Stenman UH, Leinonen J, Zhang WM et al. Prostate-specific antigen. *Semin Cancer Biol* 1999; 9: 83-93
40. Oesterling JE, Chan DW, Epstein JI et al. Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol* 1988; 139: 766–772
41. Semjonow A, Hamm M, Rathert P. Half life of prostate- -specific antigen after radical prostatectomy. *Eur. Urol* 1992; 21: 200–205
42. Crawford ED, Schutz MJ, Clejan S et al. The effect of digital rectal examination on prostate-specific antigen levels. *JAMA* 1992; 267: 2227–2228
43. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994; 151: 1283-1290

44. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $\leq$  4 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004; 350: 2239–2246
45. Gerstenbluth RE, Seftel AD, Hampel N et al. The accuracy of the increased prostate specific antigen level (greater than or equal to 20 ng./ml.) in predicting prostate cancer: is biopsy always required? *J Urol* 2002; 68: 1990-1993
46. Canto EI, Slawin KM. Early management of prostate cancer: how to respond to an elevated PSA? *Annu Rev Med* 2002;53: 355-368
47. Liu J, Dong B, Qu W et al. Using clinical parameters to predict prostate cancer and reduce the unnecessary biopsy among patients with PSA in the gray zone. *Scientific Reports* 2020; 10: 5157
48. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL et al. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 1995; 274: 1214–1220
49. Smith DS, Catalona WJ, Keetch DW. Comparison of percent free PSA and PSA density as method to enhance the specificity of PSA screening. *J Urol* 1996; 155: 422A
50. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Klee GG et al. Free complexed and total serum prostate-specific antigen: the establishment of appropriate reference ranges for their concentrations and ratios. *J Urol* 1995; 15: 1090–1095
51. Cookson MS, Floyd MK, Ball TP et al. The lack of predictive value of prostate specific antigen density in the detection of prostate cancer in patients with normal rectal examinations and intermediate prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995; 154: 1070–1073
52. Schoots IG, Osses DF, Drost FH et al. Reduction of MRI-targeted biopsies in men with low-risk prostate cancer on active surveillance by stratifying to PI-RADS and PSA-density, with different thresholds for significant disease. *Transl Androl Urol* 2018; 7: 132-144
53. Carter HB, Pearson JD, Metter J et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate diseases. *JAMA* 1992; 267: 2215–2220

54. Oesterlin JE, Jacobsen SJ, Chute CG et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993; 270: 860-864
55. Anderson JR, Strickland D, Corbin D et al. Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen. *Urology* 1995; 46: 54-57
56. Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB et al. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1994; 152: 1821–1825
57. Moreira DM, Howard LE, Sourbeer KN et al. Predictors of time to metastasis in castration-resistant prostate cancer. *Urology* 2016; 96: 171–176
58. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate cancer. Version 3.2022
59. Eifler JB, Feng Z, Lin BM et al. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU Int* 2013; 111: 22-29
60. Roach M 3rd. Re: The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993; 150: 1923-1924
61. Modrá kniha České onkologické společnosti. Zhoubný novotvar prostaty 2022; 28. aktualizace. Masarykův onkologický ústav, Brno
62. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *Jama* 2009; 302: 1202-1209
63. Albertsen, PC, Moore DF, Shih W et al. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1335-1341
64. Bruinsma SM, Roobol MJ, Carroll PR et al. Expert consensus document: Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer - results of a modified Delphi consensus procedure. *Nat Rev Urol* 2017; 14: 312-322
65. Albertsen PC. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2015; 25: 232-237

66. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1415-1424
67. Binder J, Jones J, Bentas W et al. Robot-assisted laparoscopy in urology. Radical prostatectomy and reconstructive retroperitoneal interventions. *Urologe A* 2002; 41: 144-149
68. Abdollah F, Cozzarini C, Suardi N et al. Indications for pelvic nodal treatment in prostate cancer should change. Validation of the Roach formula in a large extended nodal dissection series. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: 624-629
69. Dell'Oglio P, Abdollah F, Suardi N et al. External validation of the European association of urology recommendations for pelvic lymph node dissection in patients treated with robot-assisted radical prostatectomy. *J Endourol* 2014; 28: 416-423
70. Hinev AI, Anakievski D, Kolev NH et al. Validation of nomograms predicting lymph node involvement in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection. *Urol Int* 2014; 92: 300-305
71. Haglind E, Carlsson S, Stranne J et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *Eur Urol* 2015; 68: 216 -225
72. Kumar S, Shelley M, Harrison C et al. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD006019
73. Viani GA, Viana BS, Martin JEC et al. Intensity-modulated radiotherapy reduces toxicity with similar biochemical control compared with 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: A randomized clinical trial. *Cancer* 2016; 122: 2004-2011
74. Yu T, Zhang Q, Zheng T et al. The Effectiveness of Intensity Modulated Radiation Therapy versus Three-Dimensional Radiation Therapy in Prostate Cancer: A Meta-Analysis of the Literatures. *PLoS One* 2016; 11: e0154499
75. Wortel RC, Incrocci L, Pos FJ et al. Late Side Effects After Image Guided Intensity Modulated Radiation Therapy Compared to 3D-Conformal Radiation Therapy for Prostate Cancer: Results From 2 Prospective Cohorts. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95: 680-689

76. Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 464-473
77. Kalbasi A, Li J, Berman A et al. Dose-Escalated Irradiation and Overall Survival in Men With Nonmetastatic Prostate Cancer. *JAMA Oncol* 2015; 1: 897-906
78. Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M et al. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006; 176: 1415-1419
79. Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Slot A et al. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Radiother Oncol* 2014; 110: 104-109
80. Fowler JF. The radiobiology of prostate cancer including new aspects of fractionated radiotherapy. *Acta Oncol* 2005; 44: 265-276
81. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB et al. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2325-2332
82. Aluwini S, Pos F, Schimmel E et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 464-474
83. Hickey BE, James ML, Daly T et al. Hypofractionation for clinically localized prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 9: CD011462
84. Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM et al. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA* 2012; 307: 1611-1620
85. Ash D, Flynn A, Battermann J et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000; 57: 315-321

86. Martens C, Pond G, Webster D et al. Relationship of the International Prostate Symptom score with urinary flow studies, and catheterization rates following 125I prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2006; 5: 9-13
87. Machtens S, Baumann R, Hagemann J et al. Long-term results of interstitial brachytherapy (LDR-Brachytherapy) in the treatment of patients with prostate cancer. *World J Urol* 2006; 24: 289-295
88. Hoskin PJ, Colombo A, Henry A et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: an update. *Radiother Oncol* 2013; 107: 325-332
89. Hoskin PJ, Motohashi K, Bownes P et al. High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase three trial. *Radiother Oncol* 2007; 84: 114-120
90. Hoskin P, Rojas A, Ostler P et al. High-dose-rate brachytherapy alone given as two or one fraction to patients for locally advanced prostate cancer: acute toxicity. *Radiother Oncol* 2014; 110: 268-271
91. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2497-2504
92. Bolla M, de Reijke TM, Tienhoven GV et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 2516-2527
93. Denham JW, Steigler A, Lamb DS et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 451-459
94. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M 3rd et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 646-655

95. Roach M 3rd, Bae K, Speight J et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008; 26: 585-591
96. Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR et al. Final Report of the Intergroup Randomized Study of Combined Androgen-Deprivation Therapy Plus Radiotherapy Versus Androgen-Deprivation Therapy Alone in Locally Advanced Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2143-2450
97. Bolla M, van Poppel H, Tombal B et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012; 380: 2018-2027
98. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009; 181: 956-962
99. Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D et al. Adjuvant Radiotherapy Versus Wait-and-See After Radical Prostatectomy: 10-year Follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 Trial. *Eur Urol* 2014; 66: 243-250
100. Vale CL, Fisher D, Kneebone A et al. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Lancet* 2020; 396: 1422-1431
101. Messing EM, Manola J, Yao J et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006; 7: 472-479
102. Abdollah F, Dalela D, Sood A et al. Impact of Adjuvant Radiotherapy in Node-positive Prostate Cancer Patients: The Importance of Patient Selection. *Eur Urol* 2018; 74: 253-256
103. Ploussard G, Staerman F, Pierrelvecin J et al. Predictive factors of oncologic outcomes in patients who do not achieve undetectable prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 2013; 190: 1750-1756

104. Spratt DE, Dai DLY, Den RB et al. Performance of a Prostate Cancer Genomic Classifier in Predicting Metastasis in Men with Prostate-specific Antigen Persistence Postprostatectomy. *Eur Urol* 2018; 74: 107-114
105. Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ et al. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. *J Nucl Med* 2015; 56: 1185-1190
106. Guberina N, Hetkamp P, Riebben H et al. Whole-Body Integrated [(68)Ga]PSMA-11-PET/MR Imaging in Patients with Recurrent Prostate Cancer: Comparison with Whole-Body PET/CT as the Standard of Reference. *Mol Imaging Biol* 2020; 22: 788-796
107. Boorjian SA, Karnes RJ, Crispen PL et al. Radiation therapy after radical prostatectomy: impact on metastasis and survival. *J Urol* 2009; 182: 2708-2714
108. Odrážka K, Šlampa P, Soumarová R. Karcinomy prostaty. In: Šlampa P, Petera J et al. *Radiační onkologie*. Nakladatelství Galén Praha 2007; 457 s, pp287-298
109. Čoupková I, Krupa P, Novotný T. Karcinomy prostaty. In: Šlampa P a kol. *Radiační onkologie v praxi* (4. vydání). Masarykův onkologický ústav Brno 2014; 353 s, pp191-206
110. Šefrová J, Odrážka K, Paluska P et al. Radioterapie lůžka prostaty – kdy a co léčit. *Klin Onkol* 2010; 23: 78-85
111. Shipley W, Seiferheld W, Lukka HR et al. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *N Eng J Med* 2017; 376: 417-428
112. Carrie C, Magné N, Burban-Provost P et al. Short-term androgen deprivation therapy combined with radiotherapy as salvage treatment after radical prostatectomy for prostate cancer (GETUG-AFU 16): a 112-month follow-up of a phase 3, randomised trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 1740-1749
113. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H jr et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 965-974



114. Rouviere O, Vitry T, Lyonnet D et al. Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? *Eur Radiol* 2010; 20: 1254-1266
115. Gontero P, Marra G, Alessio P et al. Salvage Radical Prostatectomy for Recurrent Prostate Cancer: Morbidity and Functional Outcomes from a Large Multicenter Series of Open versus Robotic Approaches. *J Urol* 2019; 202: 725-731
116. Valle LF, Lehrer EJ, Markovic D et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Local Salvage Therapies After Radiotherapy for Prostate Cancer (MASTER). *Eur Urol* 2021; 80: 280-292
117. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncam G et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 895-903
118. Francini E, Gray KP, Xie W et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). *The Prostate* 2018; 78: 889-895
119. Huggins C, Hodges CV. 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: 9-12
120. Higano CS. Side effects of androgen deprivation therapy: monitoring and minimizing toxicity. *Urology* 2003; 61: 32-38
121. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373: 737-746
122. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA 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: 1080-1087
123. James ND, Sydes MR, Clarke NW 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: 1163-1177

124. Gravis G, Fizazi K, Joly F et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUGAFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14: 149-158.

125. Tucci M, Bertaglia V, Vignani F et al. Addition of docetaxel to androgen deprivation therapy for patients with hormone-sensitive metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2016; 69: 563-573

126. Fizazi K, Tran N, Fein L et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2017; 377: 352-360.

127. James ND, de Bono JS, Spears MR et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med*. 2017; 377: 338-351

128. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP 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: 2974-2986

129. Armstrong AJ, Iguchi T, Azad AA et al. Final overall survival (OS) analysis from ARCHES: A phase III, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) + androgen deprivation therapy (ADT) in men with metastatic hormon

sensitive prostate cancer (mHSPC). *Annals of Oncology* (2021) 32 (suppl\_5): S1283-S1346.  
Abstract LBA25

130. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2019; 381: 121-131.

131. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2019; 381: 13-24

132. Parker CC, James ND, Brawley CD et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018; 392: 2353-2366

133. Kelly WK, Sher HI. Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: the flutamid withdrawal syndrome. *J Urol* 1993; 149: 607-609

134. Luo J, Beer TM, Graff JN. Treatment of nonmetastatic castrationresistant prostate cancer. *Oncology*. 2016; 30: 336–344

135. Crawford ED, Stone NN, Yu EY et al. Challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer. *Urology* 2014; 83: 664–669

136. Perera M, Papa N, Roberts M et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Euro Urol* 2020; 77: 403-417

137. Gandaglia G, Karakiewicz PI, Briganti A et al. Impact of the site of metastases on survival in patients with metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 2015; 68: 325–334

138. Norgaard M, Jensen AO, Jacobsen JB et al. Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007). *J Urol* 2010; 184: 162–167

139. Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W et al. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol* 2002; 168: 1005–1007

140. Smith MR, Saad F, Chowdhury S et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 1408–1418
141. Fizazi K, Shore N, Tammela TL et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 1235–1246
142. Hussain M, Fizazi K, Saad F et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 2465–2474
143. Smith MR, Saad F, Chowdhury S et al. Apalutamide and overall survival in prostate cancer. *Eur Urol* 2021; 79: 150–158
144. Fizazi K, Shore N, Tammela TL et al. Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide. *N Engl J Med* 2020; 383: 1040–1049
145. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F et al. Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 2197–2206
146. Moilanen AM, Riikonen R, Oksala R et al. Discovery of ODM-201, a new-generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies. *Sci Rep* 2015; 5:12007
147. Zurth C, Sandman S, Trummel D et al. Higher blood–brain barrier penetration of [14C]apalutamide and [14C]enzalutamide compared to [14C]darolutamide in rats using whole-body autoradiography. *JCO* 2019; vol. 37, suppl. 7: 156
148. Williams S, Mazibuko N, O’Daly O et al. Significant localized reduction in cerebral blood flow (CBF) in regions relevant to cognitive function with enzalutamide (ENZA) compared to darolutamide (DARO) and placebo (PBO) in healthy volunteers. *JCO* 2020; vol. 38, suppl. 6: 326
149. Shore N, Zurth C, Fricke R et al. Evaluation of Clinically Relevant Drug-Drug Interactions and Population Pharmacokinetics of Darolutamide in Patients with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Results of Pre-Specified and Post Hoc Analyses of the Phase III ARAMIS Trial. *Target Oncol* 2019; 14: 527–539

150. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomised trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1756–1764
151. Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502-1512
152. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone plus prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1513–1520
153. Millikan RE. Chemotherapy of advanced prostatic carcinoma. *Semin Oncol* 1999; 26: 185-1991
154. Sternberg CN, Petrylak DP, Sartor O et al. Multinational, double-blind, phase III study of prednisone and either satraplatin or placebo in patients with castrate-refractory prostate cancer progressing after prior chemotherapy: the SPARC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5431–5438
155. Zampino MG, Verri E, Locatelli M et al. Vinorelbine-based chemotherapy in hormone-refractory prostate cancer. *Anticancer Res* 2006; 26: 2375–2380
156. Matoušková M, Katolická J, Hanuš M et al. Chemoterapie II. linie CRCP-vinorelbin + hydrokortizon – prospektivní multicentrická studie. *Ces Urol* 2012; 16 (Suppl 1): 74
157. Rozsypalová A, Dvořák J, Richter I et al. Aktuální možnosti léčby metastazujícího kastročně rezistentního karcinomu prostaty. *Onkol Revue* 2018; 2: 36-38
158. Richter I, Dvořák J, Bartoš J. Možnosti chemoterapie v léčbě karcinomu prostaty. *Klin Onkol* 2017; 30: 28–33
159. Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, Joensuu T et al. 2-weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 117–124
160. Aller AW, Kraus LA, Bissery MC. In vitro activity of TXD258 in chemotherapeutic resistant tumor cell lines. *Proc Amm Assoc Cancer Res* 2004; 41: 303 (abstract 1923)

161. Galsky MD, Dritselis A, Kirkpatrick P et al. Cabazitaxel. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 677–678
162. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147–1154
163. Bahl A, Oudard S, Tombal B et al. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. *Annals of Oncol* 2013; 24: 2402-2408
164. Liepe K. Alpharadin, a <sup>223</sup>Ra-based alpha-particle-emitting pharmaceutical for the treatment of bone metastases in patients with cancer. *Curr Opin Investig Drugs* 2009; 10: 1346-1358
165. Henriksen G, Breistol K, Bruland OS, Fodstad O, Larsen RH. Significant antitumor effect from bone-seeking, alpha-particle-emitting (<sup>223</sup>Ra demonstrated in an experimental skeletal metastases model. *Cancer Res* 2002; 62: 3120-3125
166. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al: Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 213-223
167. Zytiga, INN – abirateron acetate. SPC – Souhrn údajů o přípravku
168. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1995-2005
169. Fizazi K, Sher HI, Molina A et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 983–992
170. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS et al. Abirateron in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368: 138-148
171. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K et al. Abirateron acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): Final overall analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet* 2015; 16: 152-160

172. Fizazi K, Chi KN, de Bono JS et al. Low incidence of corticosteroid-associated adverse events on long-term exposure to low-dose prednisolone given with abiraterone acetate to patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2016; 70: 438–444
173. Xtandi, INN – enzalutamide. SPC – Souhrn údajů o přípravku
174. Scher HI, Fizazi K, Saad F et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1187–1197
175. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371: 424–433
176. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer: extended analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *European Urology* 2017; 71:151–154
177. Hughes IA, Davies JD, Bunch TI et al. Androgen insensitivity syndrome. *Lancet* 2012; 380: 1419-1428
178. Shafi AA, Yen AE, Weigel NL. Androgen receptors in hormone-dependent and castration-resistant prostate cancer. *Pharmacol Ther* 2013; 140: 223-238
179. Gelmann EP. Molecular biology of the androgen receptor. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3001-3015
180. Koochekpour S. Androgen receptor signaling and mutations in prostate cancer. *Asian J Androl* 2010; 12: 639-657
181. Feldman BJ, Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer. *Nat Rev Cancer* 2001; 1: 34-45
182. Lindzey J, Kumar MV, Grossman M et al. Molecular mechanisms of androgen action. *Vitam Horm* 1994; 49: 383-432
183. Roy AK, Lavrovsky Y, Song CS et al. Regulation of androgen action. *Vitam Horm* 1999; 55: 309-352
184. Green SM, Mostaghel EA, Nelson PS. Androgen action and metabolism in prostate cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 360: 3-13

185. Harris WP, Mostaghel EA, Nelson PS et al. Androgen deprivation therapy: progress in understanding mechanisms of resistance and optimizing androgen depletion. *Nat Clin Pract Urol* 2009; 6: 76-85
186. Geller J, Albert J, Nachtsheim D et al. Steroid levels in cancer of the prostate--markers of tumor differentiation and adequacy of anti-androgen therapy. *Prog Clin Biol Res* 1979; 33: 103-111
187. Mohler JL, Gregory CW, Ford OH 3rd et al. The androgen axis in recurrent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 440-448
188. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res* 2008; 68: 4447-4454
189. Kumagai J, Hofland J, Erkens-Schulze S et al. Intratumoral conversion of adrenal androgen precursors drives androgen receptor-activated cell growth in prostate cancer more potently than de novo steroidogenesis. *Prostate* 2013; 73:1636-1650
190. Scher HI, Liebertz C, Kelly WK et al. Bicalutamide for advanced prostate cancer: the natural versus treated history of disease. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2928-2938
191. Fosså SD, Slee PH, 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: 62-71
192. Agarwal N, Hussain M. Management of hormone-sensitive metastatic prostate cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013; 27: 1221-1241
193. Grossmann M, Cheung AS, Zajac JD. Androgens and prostate cancer; pathogenesis and deprivation therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013; 27: 603-616
194. Chen Y, Sawyers CL, Scher HI. Targeting the androgen receptor pathway in prostate cancer. *Curr Opin Pharmacol* 2008; 8: 440-448



195. Gregory CW, Johnson RT Jr, Mohler JL et al. Androgen receptor stabilization in recurrent prostate cancer is associated with hypersensitivity to low androgen. *Cancer Res* 2001; 61: 2892-2898
196. Sack JS, Kish KF, Wang C et al. Crystallographic structures of the ligand-binding domains of the androgen receptor and its T877A mutant complexed with the natural agonist dihydrotestosterone. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 4904-4909
197. Suzuki H, Akakura K, Komiya A et al. Codon 877 mutation in the androgen receptor gene in advanced prostate cancer: relation to antiandrogen withdrawal syndrome. *Prostate* 1996; 29: 153-158
198. Rathkopf DE, Smith MR, Ryan CJ et al. Androgen receptor mutations in patients with castration-resistant prostate cancer treated with apalutamide. *Ann Oncol* 2017; 28: 2264–2271
199. Scariano JK, Treat E, Alba F et al. The SRD5A2 V89L polymorphism is associated with severity of disease in men with early onset prostate cancer. *Prostate* 2008; 68: 1798-1805
200. Wolf IM, Heitzer MD, Grubisha M et al. Coactivators and nuclear receptor transactivation. *J Cell Biochem* 2008; 104: 1580-1586
201. Hermanson O, Glass CK, Rosenfeld MG. Nuclear receptor coregulators: multiple modes of modification. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 55-60.
202. Agoulnik IU, Weigel NL. Androgen receptor coactivators and prostate cancer. *Adv Exp Med Biol* 2008; 617: 245-255
203. Wang Q, Carroll JS, Brown M. Spatial and temporal recruitment of androgen receptor and its coactivators involves chromosomal looping and polymerase tracking. *Mol Cell* 2005; 19: 631-642
204. Xu J, Wu RC, O'Malley BW. Normal and cancer-related functions of the p160 steroid receptor co-activator (SRC) family. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 615-630
205. Wang Q, Li W, Zhang Y et al. Androgen receptor regulates a distinct transcription program in androgen-independent prostate cancer. *Cell* 2009; 138: 245-256

206. Nadiminty N, Tummala R, Liu C, et al. NF-kappaB2/p52 induces resistance to enzalutamide in prostate cancer: role of androgen receptor and its variants. *Mol Cancer Ther* 2013; 12: 1629-1637
207. Shtivelman E, Beer TM, Evans CP. Molecular pathways and targets in prostate cancer. *Oncotarget* 2014; 5: 7217-7259
208. Fruman DA, Rommel C. PI3K and cancer: lessons, challenges and opportunities. *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13: 140-156
209. Jiang X, Chen S, Asara JM, et al. Phosphoinositide 3-kinase pathway activation in phosphate and tensin homolog (PTEN)-deficient prostate cancer cells is independent of receptor tyrosine kinases and mediated by the p110beta and p110delta catalytic subunits. *J Biol Chem* 2010; 285: 14980-14989
210. Chang KH, Ercole CE, Sharifi N. Androgen metabolism in prostate cancer: from molecular mechanisms to clinical consequences. *Br J Cancer* 2014; 111: 1249-1254
211. Sharifi N. Minireview: Androgen metabolism in castration-resistant prostate cancer. *Mol Endocrinol* 2013; 27: 708-714
212. Dehm SM, Tindall DJ. Alternatively spliced androgen receptor variants. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18: R183-196
213. Guo Z, Yang X, Sun F et al. A novel androgen receptor splice variant is up-regulated during prostate cancer progression and promotes androgen depletion-resistant growth. *Cancer Res* 2009; 69: 2305-2313
214. Hu R, Dunn TA, Wei S et al. Ligand-independent androgen receptor variants derived from splicing of cryptic exons signify hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res* 2009; 69: 16-22
215. Hörnberg E, Ylitalo EB, Crnalic S et al. Expression of androgen receptor splice variants in prostate cancer bone metastases is associated with castration-resistance and short survival. *PLoS One* 2011; 6: e19059
216. Buhmeida A, Pyrhonen S, Laato M et al. Prognostic factors in prostate cancer. *Diagn Pathol* 2006; 1:4

217. Büchler T, Bobek V, Kološtová K. Testování varianty androgenového receptoru AR-V7 pro výběr pacientů s kastročně refrakterním metastazujícím karcinomem prostaty k léčbě novými hormonálními léky. *Klin Onkol* 2018; 3: 9-14
218. Antonarakis ES, Lu C, Wang H et al. AR-V7 and resistance to enzalutamid and abirateron in prostate cancer. *N Eng J Med* 2014; 371: 1028-1038
219. Antonarakis ES, Lu C, Lubber B et al. Clinical significance of androgen receptor splice variant-7 mRNA detection in circulating tumor cells of men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with first- and second-line abirateron and enzalutamide. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2149 - 2156
220. Bernemann C, Schnoeller TJ, Luedeke M et al. Expression of AR-V7 in Circulating Tumour Cells Does Not Preclude Response to Next Generation Androgen Deprivation Therapy in Patients with Castration Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2017 Jan; 7:1-3
221. Hodi FS, O'Dya SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711–723
222. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373: 123-135
223. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 1803–1813
224. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 411-422
225. Ichikawa M, Chen L. Role of B7-H1 and B7-H4 molecules in downregulating effector phase of T-cell immunity: novel cancer escaping mechanism. *Front Biosci* 2005; 10: 2856 – 2860
226. Fanoni D, Tavecchio S, Recalcati S et al. New monoclonal antibodies against B-cell antigens: possible new strategies for diagnosis of primary cutaneous B-cell lymphomas. *Imunol Lett* 2011; 134: 157-160
227. Terme M, Ullrich E, Aymeric L et al. Il-18 induces PD-1-dependent immunosuppression in cancer. *Cancer Res* 2011; 71: 5393-5399

228. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med* 2000; 192: 1027–1034
229. Katsuya Y, Fujita Y, Horinouchi H et al. Immunohistochemical status of PD-L1 in thymoma and thymic carcinoma. *Lung Cancer* 2015; 88: 154-159
230. Nakanishi J, Wada Y, Matsumoto K et al. Overexpression of B7-H1 (PD-L1) significantly associated with tumor grade and postoperative prognosis in human urothelial cancers. *Cancer Immunol Immunother* 2007; 56: 1173–1182
231. Nomi T, Sho M, Akahori T et al. Significance and therapeutic potential of the programmed death-1 ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2151–5157
232. Fay AP, Sgnoretti S, Callea M et al. Programmed death ligand-1 expression in adrenocortical carcinoma: an exploratory biomarker study. *J Immunother Cancer* 2015; 3:3
233. Dong H, Strome SE, Salomao DE et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med* 2002; 8: 793–800
234. Sharpe AH, Wherry EJ, Ahmed R. The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. *Nat Immunol* 2007; 8: 239-245
235. Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *Int Immunol* 2007; 19: 813–824
236. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1015–1026
237. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017; 18: 1483–1492
238. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): A multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18: 312–322

239. Powles T, Durán I, van der Heijden MS et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): A multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2018; 391: 748–75
240. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2017; 389: 67–76
241. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Eng J Med* 2019; 380: 1103–1115
242. Rini BI, Plimack ER, Stus V et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Eng J Med* 2019; 380: 1116–1127
243. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1277–1299
244. Choueiri TK, Powles T, Burotto M et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2021; 384: 829-841
245. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I et al. Phase I study of single-agent antiprogrammed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3167-3175
246. Ciavarra RP, Holterman DA, Brown RR et al. Prostate tumor microenvironment alters immune cells and prevents long-term survival in an orthotopic mouse model following flt3-ligand/CD40-ligand immunotherapy. *J Immunother*. 2004; 27:13–26
247. Sfanos KS, Bruno TC, Maris CH et al. Phenotypic analysis of prostate-infiltrating lymphocytes reveals TH17 and Treg skewing. *Clin Cancer Res*. 2008; 14: 3254–3261
248. Pasero C, Gravis G, Guerin M et al. Inherent and tumor-driven immune tolerance in the prostate microenvironment impairs natural killer cell antitumor activity. *Cancer Res*. 2016; 76: 2153–2165
249. Hansen AR, Massard C, Ott PA et al. Pembrolizumab for advanced prostate adenocarcinoma: Findings of the KEYNOTE-028 study. *Ann Oncol*. 2018; 29: 1807–1813

250. Antonarakis ES, Piulats JM, Gross-Goupil M et al. Pembrolizumab for treatment-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer: Multicohort, open-label phase II KEYNOTE-199 study. *J Clin Oncol* 2020; 38: 395-405
251. Taube JM, Klein AP, Brahmer JR et al. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD.1 therapy. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 5064-5074
252. Martin AM, Nirschl TR, Nirschl CJ et al. Paucity of PD-L1 expression in prostate cancer: Innate and adaptive immune resistance. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2015; 18: 325–332
253. Zavridou, M. Strati A, Bournakis E et al. Prognostic Significance of Gene Expression and DNA Methylation Markers in Circulating Tumor Cells and Paired Plasma Derived Exosomes in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *Cancers* 2021, 13: 780
254. Petitprez F, Fossati N, Vano Y et al. PD-L1 Expression and CD8+ T-cell Infiltrate are Associated with Clinical Progression in Patients with Node-positive Prostate Cancer. *Eur. Urol. Focus* 2017, 5: 192–196
255. Palicelli A, Bonacini M, Croci S et al. What Do We Have to Know about PD-L1 Expression in Prostate Cancer? A Systematic Literature Review. Part 7: PD-L1 Expression in Liquid Biopsy. *J Pers Med* 2021; 11: 1312
256. Bishop JL, Sio A, Angeles A et al. PD-L1 is highly expressed in enzalutamide resistant prostate cancer. *Oncotarget* 2014; 6: 234–242
257. Oken M, Creech R, Tormey D et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982; 5: 649-655
258. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J of Cancer* 2009; 45: 228-247
259. Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: Recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol.* 2008;26: 1148–1159

260. Oudard S, Angelergues A, Efstathoiu E et al. Updated results of the FLAC European database of metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts) treated with life extending therapies in post-docetaxel (D) setting. *Eur J Cancer* 2015; 51(suppl3): S489
261. Oudard S, Fizazi K, Sengelov L et al. Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial-FIRSTANA. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3189– 3197
262. Caffo O, Pappagallo G, Brugnara S et al. Multiple rechallenges for castration-resistant prostate cancer patients responding to first-line docetaxel: assesment of clinical outcomes and predictive factors. *Urology* 2012; 79: 644-649
263. Oudard S, Kramer G, Caffo O et al. Docetaxel rechallenge after an initial good response in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2015; 115: 744-752
264. Lorient Y, Massard C, Gross-Goupil M et al. The interval from the last cycle of docetaxel-based chemotherapy to progression is associated with efficacy of subsequent docetaxel in patients with prostate cancer. *Eur J Cancer* 2010; 46: 1770-1772
265. Petrioli R, Francini E, Roviello G et al. Is there still a place for docetaxel rechallenge in prostate cancer? *World J Clin Oncol* 2015; 6: 99-103
266. van Soest RJ, van Royen ME, de Morree ES et al. Cross-resistance between taxanes and new hormonal agents abiraterone and enzalutamid may affect drug sequence choices in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3821-3830
267. Mezynski J, Pezaro C, Bianchini D et al. Antitumour activity of docetaxel following treatment with the CYP17A1 inhibitor abirateron: Clinical evidence for cross-resistance? *Ann Oncol* 2012; 23: 2943-1947
268. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN et al. Cabazitaxel versus Abirateron or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 2506-2518

269. Delanoy N, Angelergues A, Efstathiou E et al. Sequencing in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Updated results of the FLAC international Database. *J Clin Oncol* 2017; 35(Suppl 6): 267
270. Angelergues A, Birtle AJ, Hardy-Bessard AC et al. Efficacy of cabazitaxel, abiraterone, enzalutamide and docetaxel sequence in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in real life practice: the multinational, retrospective, observational CATS study. *Ann Oncol* 2016; 27(Suppl 6): abstract 744P
271. Richter I, Dvořák J, Bartoš J. Sekvence docetaxel – kabazitaxel – enzalutamid ve srovnání se sekvencí docetaxel – enzalutamid u pacientů s metastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty. *Klin Onkol* 2017; 30: 289-293
272. Azad AA, Eigl BJ, Murray RN, et al. Efficacy of enzalutamide following abiraterone acetate in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Eur Urol.* 2015; 67: 23-29
273. Suzman DL, Lubner B, Schweizer MT et al. Clinical activity of enzalutamide versus docetaxel in men with castration-resistant prostate cancer progressing after abiraterone. *Prostate.* 2014; 74: 1278-1285
274. Cheng HH, Nadal R, Gulati R et al. The effect of prior abiraterone (Abi) use on the activity of enzalutamide (Enza) in men with mCRPC. *J Clin Oncol.* 2014; 32(4 Suppl): 18
275. Schrader AJ, Boegemann M, Ohlmann CH et al. Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients progressing after docetaxel and abiraterone. *Eur Urol.* 2014; 65: 30-36
276. Bianchini D, Lorente D, Rodriguez-Vida A et al. Antitumour activity of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) pre-treated with docetaxel and abiraterone. *Eur J Cancer.* 2014; 50: 78-84
277. Badrising S, van der Noort V, van Oort IM et al. Clinical activity and tolerability of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer who progress after docetaxel and abiraterone treatment. *Cancer.* 2014; 120: 968-975



278. Loria Y, Bianchini D, Ileana E et al. Antitumor activity of abiraterone acetate against metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and enzalutamide (MDV3100). *Ann Oncol.* 2013; 24: 1807-1812
279. Noonan KL, North S, Bittling RL et al. Clinical activity of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after enzalutamide. *Ann Oncol.* 2013; 24: 1802-1807
280. Maughan BL, Luber B, Nadal R et al. Comparin sequencing of abirateron and enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: A retrospective study. *The Prostate* 2017; 77: 33–40
281. Terada N, Maughan BL, Akamatsu S et al. Exploring the optimal sequence of abirateron and enzalutamide in patients with chemotherapy-naïve castration-resistant prostate cancer: The Kyoto-Baltimore collaboration. *Int J Urol* 2017; 24: 441-448
282. Khala DJ, Annala M, Taavitsainen S et al. Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 1730–1739
283. Tagawa ST, Ramaswamy K, Huang A et al. Survival outcomes in patients with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide or abiraterone acetate. *Prostate Cancer and Prostatic diseases* 2021; 24: 1032-1040
284. Fang M, Nakazawa M, Antonarakis ES et al. Efficacy of Abirateron and Enzalutamid in pre- and postdocetaxel castration-resistant prostate cancer: A trial – level Meta-Analysis. *Prostate Cancer* 2017; 2017:8560827. Epub 2017 Nov 21
285. Chopra A, Georgieva M, Lopes G et al. Abirateron or enzalutamid in advanced castration-resistant prostate cancer: an indirect comparison. *The Prostate* 2017; 77: 639–646
286. Richter I, Dvořák J, Hejzlarová V et al. Enzalutamid a abirateron v léčbě metastatického kastročně refrakterního karcinomu prostaty po předchozí chemoterapii. *Klin Onkol* 2016; 29: 127-132

287. Arora VK, Schenkein E, Murali R et al. Glucocorticoid receptor confers resistance to antiandrogens by bypassing androgen receptor blockade. *Cell* 2013; 155: 1309–1322
288. Sher HI, Fizazi K, Saad F et al. Association of baseline corticosteroid with outcomes in multivariate analysis of the phase 3 affirm study of enzalutamide (ENZA), an androgen receptor signaling inhibitor (ARSI). In ESMO 2012; Abstract 2887. Vienna
289. Richter I, Dvořák J, Hejzlarová V et al. Kabazitaxel v léčbě metastatického kastračně rezistentního karcinomu prostaty. *Česká urologie* 2016; 20: 214-220
290. Demirci A, Bilir C, Gülbagci B et al. Comparison of real-life data of abirateron acetate and enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Sci Rep* 2021; 11: 14131
291. Armstrong AJ, Tannock IF, de Wit R et al. The development of risk groups in men with metastatic castration-resistant prostate cancer based on risk factors for PSA decline and survival. *Eur J Cancer* 2010; 46: 517–525
292. Halabi S, Armstrong AJ, Sartor O et al. Prostate-specific antigen changes as surrogate for overall survival in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with second-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3944–3950
293. Xu XS, Ryan CJ, Stuyckens K et al. Correlation between prostate-specific antigen kinetics and overall survival in abiraterone acetate-treated castration-resistant prostate cancer patients. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 3170–3177
294. Conteduca V, Crabb SJ, Scarpi E et al. Association between early PSA increase and clinical outcome in patients treated with enzalutamide for metastatic castration resistant prostate cancer. *Mol Diagn Ther* 2016; 20: 255–263
295. Fizazi K, Flaig TW, Stöckle M et al. Does Gleason score at initial diagnosis predict efficacy of abiraterone acetate therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer? An analysis of abiraterone acetate phase III trials. *Ann Oncol* 2016; 27: 699–705.
296. Azria D, Massard C, Tosi D et al. An ambispective observational study in the safety and efficacy of abiraterone acetate in the French temporary authorizations for use (ATU): Predictive parameters of response. *ASCO Meeting Abstr* 2012; 30: 149

297. Miller K, Carles JE, Gschwend JE et al. The Phase 3 COU.AA-302 study of abirateron acetate in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: stratified analysis based on pain, prostate specific antigen and Gleason score. EAU Congress 2016, poster 775
298. Loria Y, Massard C, Albiges L et al. Personalizing treatment in patients with castrate-resistant prostate cancer: A study of predictive factors for secondary endocrine therapies activity. *J Clin Oncol* 2012; 30(5 Suppl): 213
299. Di Stefano RF, Tucci M, Turco F et al. Prognostic role of the duration of response to androgen deprivation therapy in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with enzalutamide or abiraterone acetate. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2021; 24: 812-825
300. Treiman DM. GABAergic mechanisms in epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:Suppl 3: 8-12
301. Chen, Y, Zhang Y, Lv JW et al. Genomic Analysis of Tumor Microenvironment Immune Types across 14 Solid Cancer Types: Immunotherapeutic Implications. *Theranostics* 2017; 7: 3585–3594
302. Schott, DS, Pizon M, Pachmann U et al. Sensitive detection of PD-L1 expression on circulating epithelial tumor cells (CETCs) could be a potential biomarker to select patients for treatment with PD-1/PD-L1 inhibitors in early and metastatic solid tumors. *Oncotarget* 2017, 8: 72755–72772

## 8. SEZNAM PUBLIKAČNÍ AKTIVITY AUTORA – PŮVODNÍ PRÁCE

### Původní práce publikované v časopisech s impakt faktorem

Šámal V, Jirásek T, Paldus V, **Richter I**, Hes O. Urachal yolk sac tumor penetrating the bladder as a diagnostic challenge: a case report and review of the literature. *Diagn Pathol* 2022 Jan 14;17(1):8; doi: 10.1186/s13000-022-01190-y, IF = 3.196 (2021); Q2 (PATHOLOGY)

**Richter I**, Poprach A, Zemankova A, Büchler T, Bartoš J, Šámal V, Študentová H, Rozsypalová A, Dvořák J, Brom O, Melichar B. Patients with metastatic renal cell cancer treated with cabozantinib in the Czech Republic: Analysis of four cancer centers. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2022, 166(1):97-104 | DOI: 10.5507/bp.2020.055; IF = 1.648 (2021); Q4 (MEDICINE, RESEARCH & EXPERIMENTAL)

Büchler T, Kopecka M, Zemankova A, Wiesnerova M, Streckova E, Rozsypalova A, Melichar B, Poprach A, **Richter I**. Sarcopenia in metastatic renal cell carcinoma patients treated with cabozantinib. *Targeted Oncology* 2020 Oct;15(5):673-679. doi: 10.1007/s11523-020-00744-8; IF = 4.493 (2020) Q2 (ONCOLOGY)

Zemanova M, Pirker R, Petruzelka L, Zbozinkov Z, Jovanovic D, Rajer M, Bogos K, Purkalne G, Ceriman V, Chaudhary S, **Richter I**, Kufa J, Jakubikova L, Zemaitis M, Cernovska M, Koubkova L, Vilasova Z, Dieckmann K, Farkas A, Spasic J, Frohlich K, Tiefenbacher A, Hollosi V, Kultan J, Kolarova I, Votruba J. Care of patients with non-small-cell lung cancer stage III – the Central European real-world experience. *Radiol Oncol* 2020 May 28;54(2):209-220. doi: 10.2478/raon-2020-0026, IF = 1.746 (2020); Q2 (RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE & MEDICAL IMAGING); Q3 (ONCOLOGY)

Rozsypalova A, Rosova B, Filipova A, Nikolov DH, Chloupkova R, **Richter I**, Proks J, Zachoval R, Matej R, Melichar B, Büchler T, Dvorak J. Negative prognostic significance of primary cilia, CD8+ tumor infiltrating lymphocytes and PD1+ cells expression in clear cell renal cancer. *JBUON* 2019; 2019 Jul-Aug;24(4):1644-1651, IF = 1.695 (2019) Q4 (ONCOLOGY)

**Richter I**, Jirasek T, Cermakova E, Bartos J, Büchler T, Dvorak J. Expression and prognostic significance of programmed death-ligand 1 (PD-L1) in Merkel cell carcinoma, *JBUON* 2019 Sep-Oct;24(5):2155-2160, IF = 1.695 (2019) Q4 (ONCOLOGY)

Dvorak J, Melichar B, Filipova A, Grimova J, Grimova N, Rozsypalova A, Buka D, Voboril R, Zapletal R, Büchler T, **Richter I**. Simulations of centriole of polarized centrosome as a monopole antenna in immune and viral synapses. *J BUON* 2018 Mar-Apr;23(2):514-521, IF = 1.766 (2018) Q4 Q4 (ONCOLOGY)

**Richter I**, Jirasek T, Havlickova Z, Curcikova R, Šámal L, Bartos J, Dvorak J. The expression of PD-L1 in patients with castrate prostate cancer treated by enzalutamide. *J BUON* 2018 Nov-Dec;23(6):1796-1802, IF = 1.379 (2018) Q4

Dvorak J, Nikolov DH, Dusek L, Filipova A, **Richter I**, Buka D, Ryska A, Mokry J, Filip S, Melichar B, Büchler T, Abrahamova J. Association of the combined parameters including the

frequency of primary cilia, CD8+ tumor infiltrating lymphocytes and PD-1 expression with the outcome in intestinal cancer. J BUON 2017 Nov-Dec;22(6):1477-1487, IF = 1.776 (2017) Q4 (ONCOLOGY)

**Richter I**, Jirasek T, Dvorak J, Cermakova E, Rehakova P, Bartos J. The prognostic effect of neoadjuvant chemoradiotherapy on change of PD-L1 expression in patients with locally advanced rectal adenocarcinoma. JBUON 2017 Jul-Aug;22(4):875-881, IF = 1.776 (2017) Q4 (ONCOLOGY)

Dvorak J, Nikolov DH, Dušel L, Filipova A, **Richter I**, Buka D, Ryska A, Mokry J, Filip S, Melichar B, Buchler T, Abrahamova J. Prognostic significance of the frequency of primary cilia in cells of small bowel and colorectal adenocarcinoma. JBUON 2016 Sept-Oct;21(5):1233-1241, IF = 1.344 (2016) Q4 (ONCOLOGY)

**Richter I**, Jirasek T, Dvorak J, Cermakova E, Bartos J. The prognostic significance of epidermal growth factor receptor expression in patients with anal carcinoma. Neoplasma 2016;63(3):435-41. doi: 10.4149/313\_150913N485, IF = 1,86 (2016) Q3 (ONCOLOGY)

**Richter I**, Dvorak J, Bluml A, Urbanec M, Cermakova E, Bartos J, Petera J. The prognostic significance of tumor epidermal growth factor receptor (EGFR) expression change after neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal adenocarcinoma. Contemp Oncol (Pozn) 2015;19(1):48-53. doi: 10.5114/wo.2015.50013. Epub 2015 Mar 26; IF = 0,215 (2015) Q4 (ONCOLOGY)

Dvorak J, Sitorova V, Nikolov DH, Filipova A, Ryska A, Melichar B, **Richter I**, Buka D, Mokry S, Petera J. Primary cilia in gastrointestinal stromal tumors. Neoplasma 2014;61(3):305-8. doi: 10.4149/neo\_2014\_039, IF = 1,574 (2014) Q3

Dvorak J, Sitorova V, Ryska A, Sirak I, **Richter I**, Hatlova J, Ferko A, Melichar B, Petera J. The prognostic significance of changes of tumor epidermal growth factor receptor expression after neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal adenocarcinoma. Strahlenther Onkol 2012 Sep;188(9):833-8. doi: 10.1007/s00066-012-0160-x. Epub 2012 Aug 1, IF = 4,163 (2012), Q2 (RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE & MEDICAL IMAGING), Q2 (ONCOLOGY)

### **Původní práce publikované v časopisech bez impakt faktoru**

**Richter I**, Poprach A, Zemankova A, Büchler T, Bartoš J, Šámal V, Študentová H, Rozsypalová A, Dvořák J, Brom O, Melichar B. Kabozantinib v léčbě metastatického karcinomu ledviny – finální analýza dat ze čtyř onkologických center v České republice. Klinická onkologie 2021; 34:392-400

Šámal V, **Richter I**, Paldus V, Jirásek T, Mečl J. Incidence karcinomu prostaty v preparátech po radikální cystoprostatektomii. Histopatologická charakteristika nádorů a posouzení vlivu histologického zpracování preparátu na incidenci nádoru. Česká urologie 2020; 24: 42-50. ISSN 1211-8729

**Richter I**, Dvořák J, Šámal V, Hejzlarová V, Bartoš J. Vlastní zkušenost s axitinibem v léčbě metastatického karcinomu ledviny. *Onkologie Solen* 2018; 12: 83-86. ISSN 1802-4475

Buka D, Dvorak J, Sitorova V, Sirak I, Voboril R, Melichar B, **Richter I**. The changes of tumour vascular endothelial growth factor expression after neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal adenocarcinoma. *Contemp Oncol (Pozn)* 2017; 21: 48-53, ISSN 1428-2526

Dvořák J, Žitňanská L, Donátová Z, **Richter I**, Veškrňová V, Buchler T, Abrahámová J. Trifluridin/tipiracil v léčbě pacientů s refrakterním metastatickým kolorektálním karcinomem – první klinické zkušenosti. *Onkologie solen* 2017; 11: 88-91. ISSN 1802-4475

**Richter I**, Dvořák J, Bartoš J. Sekvence docetaxel–kabazitaxel–enzalutamid ve srovnání se sekvencí docetaxel–enzalutamid u pacientů s metastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty. *Klinická onkologie* 2017; 30: 289-293. ISSN 0862-495X

Dvořák J, Sitorová V, **Richter I**, Buka D, Sirák I, Donátová Z, Hatlová J, Vobořil R. Prognostický význam survivinu u pacientů s lokálně pokročilým adenokarcinomem rekta léčených pooperační adjuvantní radioterapií. *Onkologie solen* 2016; 10: 131-134. ISSN 1802-4475

Buka D, Dvořák J, Sitorová V, Hatlová J, **Richter I**, Sirák I. Vliv předoperační radiochemoterapie na hustotu CD8+ tumor infiltrujících lymfocytů adenokarcinomu rekta. *Klinická onkologie* 2016; 29: 204-209. ISSN 0862-495X

Dvořák J, Sitorová V, **Richter I**, Buka D, Sirák I, Zapletal R, Donátová Z, Hátlová J, Vobořil R. Prognostický význam hustoty kapilár určované pomocí protilátky proti CD34 a CD105 u pacientů léčených pooperační adjuvantní radioterapií pro adenokarcinom rekta. *Onkologie solen* 2016; 10: 189-192. ISSN 1802-4475

Buka D, Dvořák J, Sitorová V, **Richter I**, Sirák I, Zapletal R, Donátová Z, Hatlová J, Vobořil R. Prognostický význam exprese proteinu p53 u pacientů léčených pooperační adjuvantní radioterapií pro adenokarcinom rekta. *Onkologie solen* 2016; 10: 228-230. ISSN 1802-4475

**Richter I**, Dvořák J, Hejzlarová V, Bartoš J. Enzalutamid a abirateron v léčbě metastatického kastročně refrakterního karcinomu prostaty po předchozí chemoterapii. *Klinická onkologie* 2016; 29: 127-132. ISSN 0862-495X

**Richter I**, Dvořák J, Hejzlarová V, Čermáková E, Bartoš J. Kabazitaxel v léčbě metastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty. *Česká urologie* 2016; 20: 214-220. ISSN 1211-8729

**Richter I**, Dvořák J, Bluml A, Čermáková E, Bartoš J, Urbanec M, Sitorová V, Ryška A, Sirák I, Buka D, Ferko A, Melichar B, Petera J. Vliv předoperační chemoradioterapie na změnu exprese receptoru pro epidermální růstový faktor u pacientů léčených předoperační chemoradioterapií pro lokálně pokročilý karcinom rekta. *Klinická onkologie* 2014; 27: 361-366. ISSN 0862-495X

**Richter I**. Současné možnosti léčby kolorektálního karcinomu. *Postgraduální medicína* 2008; 10: 267-274. ISSN 1212-4184

