

2016 byla incidence karcinomu prostaty v České republice 141/100 000 mužů a mortalita v témže roce 30/100 000 mužů (1). V posledních několika letech lze pozorovat trend poklesu mortality a zvyšování incidence. Díky dostupnosti stanovení hladin PSA, možnostem léčby a průběhu se může karcinom prostaty řadit mezi chronická onemocnění. Klíčovým momentem v léčbě byl v roce 1941 objev Charlese Hugginse a Clarence Hodgese, kteří zjistili klíčovou souvislost mezi androgeny, bilaterální orchiektomií a později estrogenovou kastrací v léčbě karcinomu prostaty a v roce 1966 byl Charles Huggins za tento objev oceněn Nobelovou cenou (2, 3). Délka léčebné odpovědi na ADT je velmi variabilní a přibližně u 10–20 % pacientů během pěti let sledování dojde k progresi onemocnění do kastračně rezistentní fáze (4). V poslední době se v léčbě karcinomu prostaty změnilo mnohé. Může se zdát, že větší rozvoj se odehrál v léčbě CRPC, neboť nyní je k dispozici hned několik nových molekul, které rozšířily armamentárium léčebného ovlivnění této fáze onemocnění. Avšak pro hormonálně senzitivní onemocnění do nedávné doby byla jedinou možností androgen-deprivační terapie.

## HORMONÁLNÍ LÉČBA

Karcinom prostaty patří mezi onemocnění, na jehož růstu se podílejí hormony a je tudíž ovlivnitelné hormonálními manipulacemi. Základním hormonem ovlivňujícím růst nádorových buněk prostaty je testosteron, který v téměř 90 % produkují Leydigovy buňky varlete. Minoritním podílem je testosteron produkován v kůře nadledvin (asi 5 %) a dále vzniká v periferní tukové tkáni konverzí z estradiolu. Vlastním účinným androgenem je dihydrotestosteron (DHT) vznikající z testosteronu působením enzymu 5 $\alpha$ -reduktázy (5). V mnoha případech je jediným projevem metastatického rozsevu nemoci vzestup PSA. Ve většině případů platí, že karcinom prostaty, který dosud nebyl systémově léčený, je závislý na přítomnosti androgenů. Nedílnou součástí přístupu k systémové léčbě karcinomu prostaty je tedy snižování hladin testosteronu pomocí ADT či orchiektomií (OE). Stanovení hladin PSA v séru je nejjednodušší metoda monitorace od-

povědi na systémovou léčbu. Zahájení hormonální terapie je u pacientů individuální a řídí se přítomností symptomů, hodnotou PSA, stagingem a gradingem onemocnění. U pacientů se symptomatickým onemocněním by měla být ADT zahájena spíše dříve nežli později, naopak u pacientů s asymptomatickým onemocněním lze s léčbou vyčkat, neboť léčba by mohla negativně ovlivnit kvalitu života.

## KOMBINOVANÁ TERAPIE V LÉČBĚ MHSPC

Přestože většina pacientů zpočátku velmi dobře reaguje na ADT, doba trvání léčby je omezená a u všech pacientů dojde k progresi onemocnění do kastračně rezistentní fáze. V poslední době prokázalo mnoho látek účinnost v léčbě CRPC, a proto se začaly tyto látky používat v léčbě mHSPC s potenciálním cílem zpomalit progresi onemocnění a zlepšit kvalitu života. Rezistence na ADT je do jisté míry zapříčiněna reaktivací androgenního receptoru v perzistující adrenální produkci androgenů, zvýšením intratumorální produkce testosteronu a modifikací biologické charakteristiky androgenních receptorů.

**Tab. 1.** Přehled nežádoucích účinků při léčbě ADT + docetaxel, studie CHAARTED

**Tab. 1.** Summary of side effects of treatment with ADT + docetaxel

| Událost                                  | Grade 3   | Grade 4        | Grade 5 |
|--|-----------|----------------|---------|
|  |           | Počet pacientů |         |
| <b>Alergická reakce</b>                  | 7 (1,8)   | 1 (0,3)        | 0       |
| <b>Únava</b>                             | 16 (4,1)  | 0              | 0       |
| <b>Průjem</b>                            | 4 (1,0)   | 0              | 0       |
| <b>Stomatitida</b>                       | 2 (0,5)   | 0              | 0       |
| <b>Motorická neuropatie</b>              | 2 (0,5)   | 0              | 0       |
| <b>Náhlé úmrtí</b>                       | 0         | 0              | 1 (0,3) |
| <b>Anémie</b>                            | 4 (1,0)   | 1 (0,3)        | 0       |
| <b>Trombocytopenie</b>                   | 0         | 1 (0,3)        | 0       |
| <b>Neutropenie</b>                       | 12 (3,1)  | 35 (9)         | 0       |
| <b>Febrilní neutropenie</b>              | 15 (3,8)  | 9 (2,3)        | 0       |
| <b>Infekce související s neutropenií</b> | 5 (1,3)   | 4 (1,0)        | 0       |
| <b>Jakákoli událost</b>                  | 65 (16,7) | 49 (12,6)      | 1 (0,3) |

Zdroj: upraveno podle Sweeney CJ, et al. *N Engl J Med* 2015.