

ve smyslu významného prodloužení OS vedl k přepsání guidelines. Je doporučováno začínat s chemoterapií nejdříve po čtyřech měsících od zahájení ADT. Pacienti začínající s chemoterapií dříve než jeden měsíc od zahájení ADT měli častější výskyt nežádoucích účinků (9).

Při následné analýze po 54 měsících bylo potvrzeno významné prodloužení OS u všech pacientů (medián 58 měsíců vs. 47 měsíců, HR 0,72, 95 % CI 0,59–0,89). Dále u 513 pacientů s high-volume disease byl prodloužen OS o celých 17 měsíců (49,2 měsíců vs. 32,2 měsíců, HR 0,60, 95 % CI 0,45–0,81, graf 2), na rozdíl u pacientů s low-volume disease, kde tento signifikantně významný rozdíl v OS prokázán nebyl (graf 3) (10).

Výsledky studie CHAARTED byly potvrzeny až studií STAMPEDE. Studie STAMPEDE je čtyřramenná studie porovnávající u 2 962 pacientů standardní léčbu HSPC s přidáním docetaxelu a kyseliny zoledronové. Zařazování byli pacienti, kteří měli nově diagnostikovaný CP, metastatický či lokálně pokročilý, vysoce rizikový (T3–T4, Gleason skóre 9–10, PSA \geq 40 ng/ml), nebo CP dříve léčený radikální prostatektomií či radioterapií. V rameni A pacienti dostávali ADT (1 184 pacientů), v rameni B byla ADT kombinovaná s kyselinou zoledronovou (4 mg á tři týdny šest cyklů, poté á čtyři týdny po dobu dvou let, 593 pacientů), ve třetím rameni C byla pacientům podávána ADT s přidáním šesti cyklů docetaxelu ve standardní dávce (75 mg/m² á tři týdny šest cyklů, 592 pacientů) a v posledním čtvrtém rameni D byla podávána ADT s kyselinou zoledronovou a docetaxelem (593 pacientů). Po mediánu sledování 43 měsíců se opět prokázalo statisticky významné prodloužení mediánu OS (medián OS 81 měsíce pro rameno C vs. 71 měsíce pro rameno A, HR 0,78, 95 % CI 0,66–0,93, $p = 0,006$) a nebylo prokázáno zlepšení OS při přidání kyseliny zoledronové (medián OS 76 měsíce pro rameno D, HR 0,82, 95 % CI 0,69–0,97, $p = 0,022$). Významnější byl podíl toxicity u kombinované terapie (ADT + docetaxel 52 % vs. 32 % pro ADT samotné) (11). Docetaxel je poměrně výrazně toxické cytostatikum a vzhledem k populaci léčených pacientů (většinou starší muži s nezanedbatelnými komorbiditami) se může zdát docetaxel poněkud toxičtější variantou

při výběru kombinované terapie. Největší prospěch z léčby docetaxelem měli pacienti s high-volume disease.

Kombinace ADT s abirateronem

Bylo prokázáno, že abirateron v kombinaci s prednisonem významně prodloužuje přežití u pacientů s metastatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty, kteří nebyli léčeni chemoterapií a u pacientů předléčených docetaxelem (12, 13). Standardní androgen-deprivační terapie byla také kombinována s abirateronem u mHSPC. Abirateron ireverzibilně inhibuje CYP 17, čímž dochází k blokování tvorby testosteronu jak v nadledvinách, tak ve varlatech a také v tumoru. Při blokování CYP 17 dochází rapidně k poklesu kortizolu s následným zvýšením ACTH, což může vést k projevům hypertenze a hypokalemie jako dvou nejčastějších nežádoucích účinků abirateronu. Z těchto důvodů se abirateron užívá v kombinaci s prednisonem, který zpětnou vazbou blokuje pokles kortizolu a ke zvýšení ACTH tedy nedochází. Přelomovým pro tuto kombinaci v indikaci mHSPC byl rok 2017, kdy byly na celosvětovém kongresu ASCO (American Society of Clinical Oncology) prezentovány a současně v prestižních časopisech publikovány výsledky studií LATITUDE a STAMPEDE, které prokázaly významný vliv na celkové přežití při přidání abirateronu k ADT.

V randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované studii fáze III LATITUDE bylo 1 199 pacientů s nově diagnostikovaným HSPC náhodně přiděleno k podávání ADT + placebo či ADT + abirateronu (1 000 mg/den + prednison 5 mg/den). Pacienti zařazení do této studie měli vysoce rizikové onemocnění s přítomností nejméně dvou ze tří parametrů – Gleason skóre 8 nebo vyšší, alespoň tři kostní léze a měřitelné viscerální metastázy. Po mediánu sledování 30,4 měsíce (při plánované průběžné analýze, po 406 úmrtích) bylo prokázáno signifikantně významné prodloužení OS ve prospěch kombinované terapie. Medián OS nebyl v kombinované skupině dosažen, při terapii ADT byl medián OS 34,7 měsíce (HR 0,62, 95 % CI 0,51–0,76, $p < 0,001$, graf 4). Mimo