

INDIKACE ČASNÉ ADJUVANTNÍ HORMONÁLNÍ BLOKÁDY V LÉČBĚ POKROČILÉHO KARCINOMU PROSTATY

doc. MUDr. Ladislav Jarolím, CSc.

Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Guidelines Evropské urologické společnosti definují biochemickou recidivu po radikální prostatektomii jako hodnotu PSA vyšší než 0,2 ng/ml. Jsem přesvědčen o tom, že tuto hodnotu lze použít jen v případech, kdy nemůže laboratoř stanovit PSA přesněji. Biochemická recidiva nevzniká totiž skokem, ale spojitě. Elevace PSA odpovídá zmnožování prostatických buněk a jejich dělení je samozřejmě postupné. Stanovíme-li pro biochemickou recidivu tak vysokou hodnotu, jako je 0,2, tedy 200 tisícín, dlouho úmyslně zavíráme oči před skutečností, že primární léčba selhala.

Urolog. pro Praxi, 2006; 3: 140–142

Pro sledování pacientů po radikální prostatektomii používáme na našem pracovišti standardně ultrasenzitivní test na PSA, který udává jeho hodnotu v tisícinách nanogramů na mililitr. Tento postup může detekovat biochemickou recidivu podstatně dříve, než s použitím konvenční hodnoty 0,2 ng/ml (2). Ukazuje se, že nejsme v tomto názoru osamoceni. V recentní práci Rossera a spol., publikované v Urology, definovali autoři pro přežívání po radikální prostatektomii bez biochemické recidivy hodnotu PSA pod 0,010 ng/ml (7).

Časná diagnóza biochemické recidivy umožňuje časnou léčbu, která se realizuje včas, tzn. v době, kdy je přítomno ještě méně nádorových buněk. Je logické, že menší objem nádoru lze léčbou ovlivnit snadněji.

Stanovením indikace pro časnou androgenní blokádu s užitím bicalutamidu v dávce 150 mg se zabývá studie EPC (Early Prostate Cancer). Dosavadní tři průběžné analýzy ukázaly, že největší přínos z časně léčby mají nemocní s lokálně pokročilým karcinomem.

Před 10 lety vstoupil do této největší mezinárodní studie sledující 8 113 pacientů s karcinomem prostaty první český pacient po radikální prostatektomii pro lokalizovaný karcinom (rozsáhlý infiltrativně rostoucí karcinom postihující oba laloky – pT2c, GS 3+2). V rámci randomizace užíval bicalutamid až do roku 2003, kdy byla po druhé analýze možnost odslepení studiové medikace a ukončení léčby. Pacient měl celou dobu sledování nulovou hodnotu PSA a vybral si možnost ukončení medikace. Během dalšího sledování PSA ve tříměsíčních intervalech pomocí ultrasenzitivního testu (2) však došlo k exponenciálnímu nárůstu hodnoty PSA (obrázek 1). Je zjevné, že bicalutamid oddálil biochemickou recidivu a tudíž progresi onemocnění. Lze předpokládat, že by pokračování léčby mohlo progresi oddálit ještě více. Je třeba zdůraznit, že jsme příznivý efekt bicalutamidu mohli pozorovat u nemocného, jehož karcinom byl hodnocen jako lokalizovaný (pT2c) a málo

agresivní (GS 3+2). Jednalo se tudíž o latentní generalizaci, jejíž progresi bicalutamid úspěšně brzdil.

Na druhé straně je samozřejmě logické, že podávání léčby u nemocných se skutečně lokalizovaným onemocněním, kdy se zatím žádné nádorové buňce nepodařilo usídlit mimo prostatu, je jakákoli systémová léčba bezpředmětná. Taková léčba je nejenom zbytečná, ale vystaví navíc pacienta vedlejším účinkům androgenní suprese.

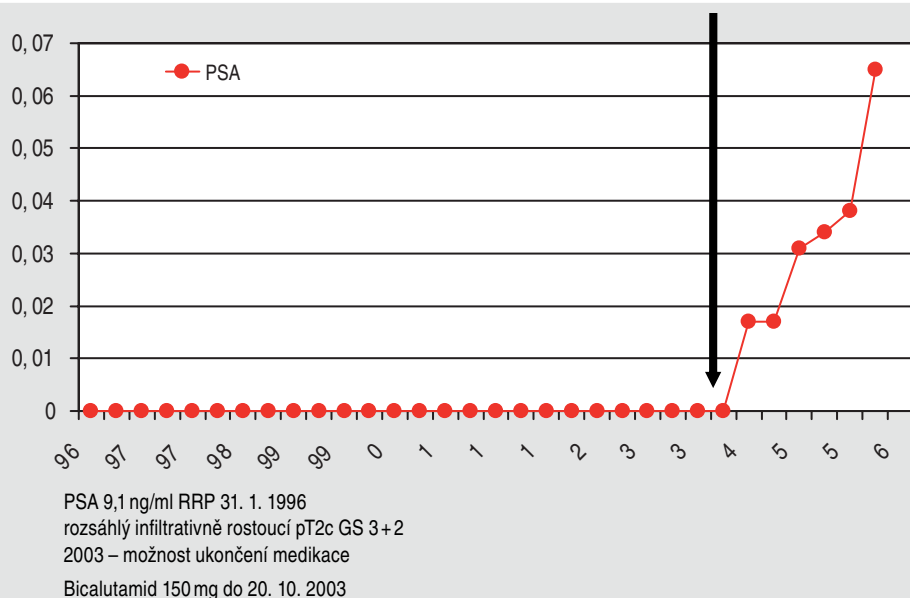
První průběžná analýza výsledků studie (8) hodnotila období 2,6–3,24 roku. Riziko progresi onemocnění bylo ve skupině nemocných léčených bicalutamidem o 42 % nižší, než ve skupině, která dostávala placebo. Prospěch z léčby měli jak nemocní po radikální prostatektomii a po radioterapii, tak i nemocní, kteří byli jen sledováni. Nejčastějším vedlejším účinkem medikace byla bolestivá gynekomastie (53,1 %), mastodynie (19,7 %) a gynekomastie (13,1 %). Přerušení léčby pro vedlejší účinky bylo zaznamenáno u 25,8 % nemocných léčených bicalutamidem a u 8,1 % nemocných, kteří dostávali placebo.

Druhá analýza vycházela z mediánu sledování 5,4 roku a ukázala disociaci výsledků s ohledem na stadium onemocnění. Bicalutamid oddálil progresi jen u nemocných s lokálně pokročilým onemocněním bez ohledu na typ standardní základní léčby (9).

Zatím poslední, **třetí analýza**, hodnotící sledování s mediánem 7,4 roku, potvrdila příznivý efekt časně androgenní blokády u nemocných s lokálně pokročilým karcinomem prostaty. Progrese byla u těchto nemocných oddálena o 31 % ve srovnání s nemocnými, kteří podstoupili jen standardní léčbu. Signifikantně se zlepšilo celkové přežívání o 35 % u nemocných po radioterapii s nižším rizikem úmrtí na karcinom prostaty (16,1 % vs. 24,3 %) (obrázek 2, 3).

U nemocných po radikální prostatektomii nebyly proti placebo pozorovány žádné rozdíly v přežití. U lokalizovaného karcinomu byl však pozorován trend ke kratšímu přežívání (4). Je to patrně důsledek již zmíněné zbytečné zatěžující androgenní blokády.

Obrázek 1. První pacient zařazený do studie CAPRI 1996



Oddálení progresu u pacientů po radikální prostatektomii je aktuální u mladších nemocných, kteří mají naději na další minimálně desetiletý život. V případě biochemické recidivy trvá totiž v průměru 8 let do manifestace metastáz a nemocní pak přežívají ještě dalších 5 let (6).

Pozitivní úloha bicalutamidu v časně adjuvantní léčbě lokálně pokročilého karcinomu je tedy jasná. Klíčovým problémem zůstává exaktní stanovení lokálně pokročilého karcinomu, jehož spektrum zahrnuje kategorii cT3, cT4, N+, pT3 a biochemickou recidivu.

Konvenční hodnota PSA jako biochemické recidivy (0,2 ng/ml) může být zvlášť u mladších nemocných málo citlivá a stanovení PSA ultrasenzitivním testem by mohlo těmto nemocným umožnit skutečně časnou a efektivní léčbu (2). Nevyjasněné jsou však i další kategorie, jako perineurální propagace (3) či Gleason grade 4 a 5 (5), které jsou sdružené s vyšším rizikem generalizace.

Kategorii lokálně pokročilého karcinomu s ohledem na jeho biologickou agresivitu bude třeba definovat lépe a v případě sledování nemocných po radikální prostatektomii bude třeba pro stanovení biochemické recidivy používat přesnější vyšetření. Je samozřejmé, že nejde jen o absolutní hodnotu, ale i o dynamiku jejího růstu. Rozhodující je doba zdvojnásobení této hodnoty (1), ze které lze usuzovat na klinický význam biochemické recidivy. Dá-li se předpokládat, že progresu onemocnění pacienta ohrozí, je indikována časná androgenní blokáda a uvedené analýzy studie EPC dokládají její přínos.

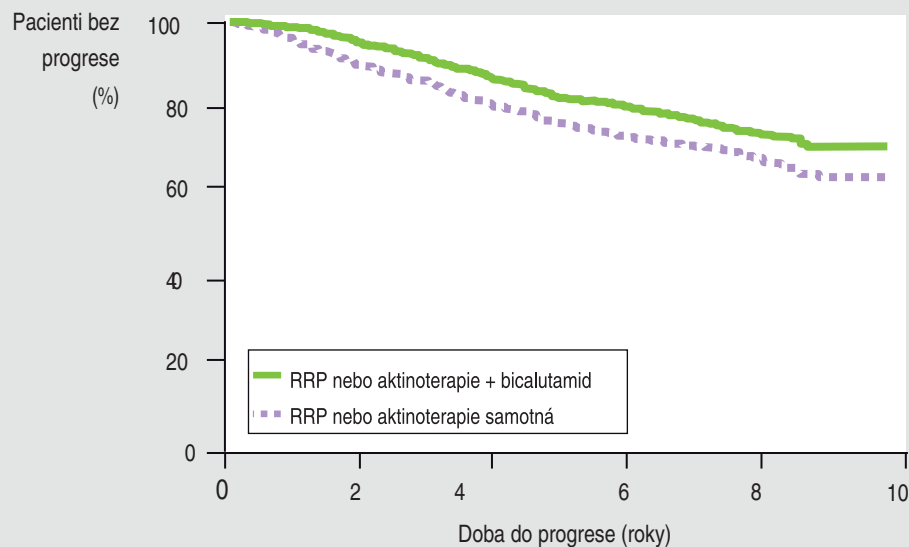
doc. MUDr. Ladislav Jarolím, CSc.

Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
e-mail: ladislav.jarolim@lfmotol.cuni.cz

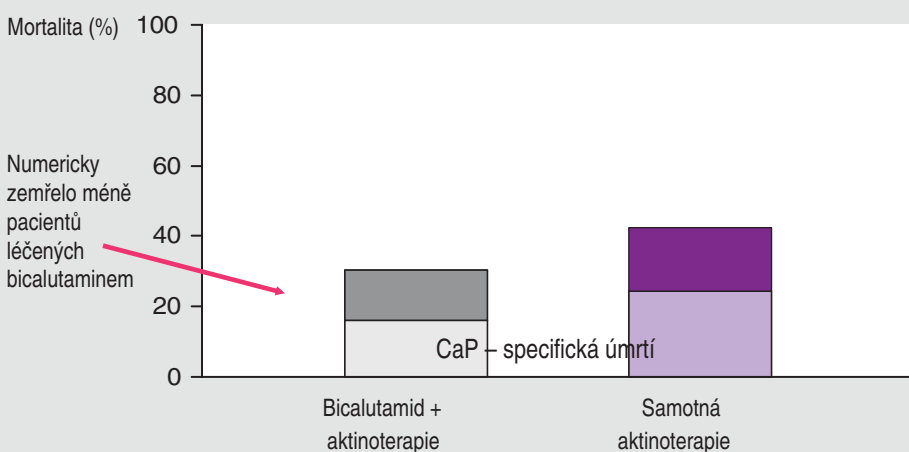
Literatura

1. D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Prostate specific antigen doubling time as a surrogate end point for prostate cancer specific mortality following radical prostatectomy or radiation therapy. *J Urol* 172; 2004: S42–7.
2. Jarolím L, Kawaciuk I, Verner P, Jerie J, Dušek P, Schmidt M, Hanek P, Hyršl L, Kaliská V: Biochemická recidiva po radikální prostatektomii. *Česká urologie* 9; 2005: 38.
3. Kaliská V, Schmidt M, Jarolím L, Kawaciuk I, Verner P, Dušek P, Soukup J: Význam nálezu perineurální invaze v biopsii prostaty. *Česká urologie* 7, 2003: 20.
4. McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP; the Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group paragraph sign. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int.* 97; 2006: 247–254.
5. Palisaar J, Graefen M, Hammerer P, Moldus J, Erbersdobler A, Huland H: Assessment of clinical and pathologic characteristic predisposing to biochemical disease recurrence following radical prostatectomy (RP) in men with pathologically organ confined prostate cancer (PCA). *Eur. Urol. suppl.*, 2002: 272.

Obrázek 2. Bicalutamid v adjuvanci signifikantně zlepšuje přežívání bez progresu u lokálně pokročilého CaP



Obrázek 3. Bicalutamid v adjuvanci k aktinoterapii signifikantně zlepšuje přežívání u lokálně pokročilého CaP



6. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 281; 1999: 1591–7.
7. Rosser ChJ, Kamat AM, Wang X, Do KA, Naya Y, Hoover DC, Troncoso P, Sanches-Ortiz RF: Biochemical disease-free survival in men younger than 60 years with prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Urology* 67; 2006: 769–73.
8. See WA, Wirth MP, McLeod DG, Iversen P, Klimberg I, Gleason D, Chodak G, Montie J, Tyrrell C, Wallace DMA, Delaere KPJ, Vaage S, Tammela TLJ, Lukkarinen O, Persson BE, Carroll K, Kolvenbag GJCM. Casodex Early Prostate Canc. Bicalutamide as immediate therapy either alone or as adjuvant to standard care of patients with localized or locally advanced prostate cancer: First analysis of the early prostate cancer program. *Journal of Urology* 168; 2002: 429–35.
9. Wirth M, See W, McLeod D, Iversen P, Morris T, Carroll K. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the second analysis of the early prostate cancer program at median followup of 5.4 years. *Journal of Urology* 172; 2004: 1865–70.