NOVÁ DOPORUČENÍ HORMONÁLNÍ LÉČBY KARCINOMU PROSTATY V KOMBINACI S RADIOTERAPIÍ

MUDr. Viktor Vik, doc. MUDr. Roman Zachoval, Ph.D., MUDr. Vladislav Klemenc, MUDr. Miroslav Záleský
Urologické oddělení Fakultní Thomayerovy nemocnice s poliklinikou, Praha

Americká onkologická společnost upravila některá svá doporučení pro kombinovanou léčbu karcinomu prostaty. Tyto změny, které jsou uvedeny v letošním 2. vydání NCCN (National Comprehensive Cancer Network), se stále více identifikují s evropskými standardy. Obě urologické společnosti se shodují v názoru, že hormonální terapie (HT) v kombinaci se zevní radioterapií (RT) prodlužuje interval klinické a biochemické progrese u pacientů s karcinomem prostaty ve stadiu T2c-T4 N0/1 M0. V dalších jasně definovaných případech tato kombinovaná terapie může prodloužit celkové přežití.
Klíčová slova: karcinom prostaty, hormonální terapie, radioterapie.

NEW RECOMMENDATIONS FOR HORMONAL THERAPY OF PROSTATE CANCER IN COMBINATION WITH RADIOTHERAPY
The NCCN (National Comprehensive Cancer Network) practice guidelines in oncology, in its 2nd version in 2007, slightly changed its recommendations for the treatment of prostate cancer. Some of these changes, which concerns combination external beam radiotherapy and androgen deprivation therapy in prostate cancer, are making both guidelines, European and American ones, almost identical. According to these guidelines, external beam radiotherapy in combination with androgen deprivation therapy in patients with T2c-T4 N0/1 M0 can reduce risk of biochemical and clinical progression. Further more, this combination therapy can improve overall survival in selected patients.
Key words: prostate cancer, androgen deprivation therapy, external beam radiotherapy.

Urolog. pro Praxi, 2007;8(5): 218–221

Úvod

Americká onkologická společnost upravila doporučení pro léčbu karcinomu prostaty (CaP). Nejedná se o nikterak zásadní změny oproti původním terapeutickým algoritmům, ale přesto lze najít několik rozdílů, a to zejména v indikacích kombinace zevní radioterapie (RT) a androgenní deprivace resp. hormonální terapie (HT). Tímto se dále zmenšují rozdíly mezi evropskými a americkými směrnicemi pro terapii CaP.

Androgenní deprivace, která vychází z experimentální práce Hugginse a Hodgese z roku 1941 (Nobelova cena 1966), nadále zůstává jednou ze základních terapeutických možností CaP. V současné době jako monoterapie představuje léčbu volby u nemocných s lokálně pokročilým či pokročilým CaP. Původně užívané estrogeny a chirurgická kastrace byly povětšinou nahrazeny LHRH-analogy se stejným terapeutickým efektem, ale ani tak HT nezůstává bez nežádoucích účinků a odezvu nelze očekávat u více než 80 % pacientů.

Dlouhodobé výsledky radioterapie CaP nejsou stále zcela přesvědčivé s ohledem na výskyt vzdálených metastáz či lokální recidivy. Porovnání s radikální chirurgickou léčbou je téměř nemožné při velmi obtížné randomizaci souborů. Novější metody RT vedou k dokonalejšímu zaměření cílové tkáně a umožňují eskalaci dávky (3D – konformní RT s nebo bez modulované intenzity – tzv. IMRT), a tím ke stále lepším výsledkům. Podle panelu NCCN (National Comprehensive Cancer Network) tyto moderní metody RT dosahují stejných výsledků jako radikální chirurgická léčba u pacientů s nízkým rizikem. Problémem v porovnání obou metod zůstává delší doba sledování u pacientů léčených chirurgicky. Ke zmenšení rizika lokální recidivy, ale i zabránění vzniku vzdálených metastáz je RT často kombinována s HT, obdobně jako při léčbě lokálně pokročilého karcinomu prsu (6).

Jaké je tedy opodstatnění kombinované RT a HT

- zmenšení plánovaného cílového objemu RT
- zmenšení rizika lokální recidivy inhibicí buněčného dělení během radiace a následně zamezení vzniku metastáz tzv. druhé vlny na podkladě této lokální progrese
- snížení pravděpodobnosti vzniku vzdálených metastáz na podkladě subklinického rozsevu v době diagnózy (1)
- zlepšení účinnosti RT, tak jak bylo prokázáno v experimentech (4, 9)

Doporučení Evropské urologické společnosti pro kombinovanou léčbu CaP (European Association of Urology Guidelines, 2007 edition)

Pacienti s **klinicky lokalizovaným T1a** – nejsou indikováni k kombinované terapii.

Pacienti s **klinicky lokalizovaným T1b-T2c No Mo**, kteří jsou léčeni radikální zevní 3D-CRT (s IMRT nebo bez ní) jsou indikováni ke kombinované terapii v těchto případech:

- skupina s vysokým rizikem (T2c nebo Gleasonovo skóre (GS) > 7 nebo PSA > 20 ng/ml), hormonální terapie během radioterapie a v adjuvantní léčbě (minimálně 3 roky) přináší prodloužení celkové doby přežití,
- neoadjuvantní HT před plánovanou RT snižuje pravděpodobnost lokální recidivy, ale bez prokázaného efektu na celkovou dobu přežití sledovaných pacientů.

Pacienti s **lokálně pokročilým T3-T4**, kteří jsou indikováni k zevní RT by měli být léčeni kombinovanou léčbou při trvání HT 2–3 roky, (statisticky signifikantní dopad na celkové přežití). Taktéž v podskupině T2c-T3 No-x Gleasonova skóre 2–6, přináší neoadjuvantní HT a HT během RT prodloužení celkové doby přežití.

Doporučení Americké onkologické společnosti pro kombinovanou léčbu CaP

(NCCN Practice Guidelines in Oncology updated version 2. 2007 – Prostate cancer)

Pacienti s **nízkým rizikem recidivy** (tj. T1 až T2a, GS 2–6, PSA < 10 ng/ml) nejsou indikováni k kombinované terapii.

Tabulka 1. Jednotlivé multicentrické randomizované klinické studie porovnávající RT vs. RT+HT

	plán studie	celkové přežití	doba do biochemické/ klinické progrese	doba do průkazu metastáz	subanalýzy
EORTC 22863 415 pacientů 7 % T1/2 No/+ 83 % T3 10 % T4 89 % No	RT 70 Gy CPA 3×50 mg na 4 týdny, zahájeno 1 týden před RT LHRH od 1. dne RT celkem na 3 roky	5leté sledování HT + RT: 78 % RT: 62 % p = 0,001	5leté sledování klinicky: 78 % 40 %, p < 0,001 biochem: 81 % 43 %, p < 0,001		doba do progrese podle rizikových skupin: p = 0,05 / nízké riziko p < 0,001 / střední riziko p < 0,001 / vysoké riziko
RTOG 85-31 977 pacientů T3/4 No/+ Mo & pT3 pNo/+ (po RAPE)	RT 65–70 Gy vs po RAPE 60–65 Gy LHRH od posledního týdne RT vs. zahájení LHRH od známek progrese	5leté sledování zahájení LHRH časné: 49 % pozdní: 47 % p = 0,36	5leté sledování (PSA < 1,5 ng/ml) časné: 23 % pozdní: 37 % p < 0,001	5leté sledování časné: 27 % pozdní: 37 % p < 0,001	celkové přežití pro GS 8–10 p = 0,036 (ve prospěch časné LHRH) doba do biochem. progrese pro N+ p < 0,001 (ve prospěch časné LHRH) doba do průkazu metastáz pro N+ p = 0,02 (ve prospěch časné LHRH)
RTOG 86-10 471 pacientů 30 % T2b/c 70 % T3/4 91 % No	RT 65–70 Gy 2 měsíce neoadjuvance + během RT podáván LHRH + flutamid 3×250 mg p. o.		8leté sledování (PSA < 1,5 mg/ml) RT + HT: 24 % RT: 10 % p < 0,001	8leté sledování RT + HT: 34 % RT: 45 % p = 0,04	celkové přežití pro GS 2–6: 70 % vs 52 % (p = 0,015) ve prospěch RT + HT
RTOG 92-02 1 554 pacientů T2c – T4No	2 měsíce neoadjuvance + během RT (65–70 Gy) LHRH + flutamid 3×250 mg p. o. Po RT bez adjuvance nebo LHRH na 2 roky	5leté sledování adjuvance ano: 80 % ne: 78,5 % p = 0,73	5leté sledování klinicky: p < 0,001 biochem: p < 0,001 ve prospěch adjuvance		celkové přežití pro GS 8–10: 81 %(s adjuvancí) vs 70,7 %(bez adjuvance) p = 0,04
EPC (celkem 8 113 pacientů) (subanalýza 305 pac. RT + adjuvance) T1/2 N+ Mo T3/4 No/+ Mo	RT + adjuvance bicalutamid 150 mg/den po dobu min. 2 let popř. až do progrese vs. placebo	sledování 7,4 let 35% zvýšení pravděpodobnosti celkového přežití p = 0,03	při 7,4letém sledování 44% snížení rizika progrese (p < 0,001) ve prospěch adjuvance		

Pacienti se **středním rizikem recidivy** (tj. T2b až T2c nebo GS 7 nebo PSA 10–20 ng/ml – pacienti s více rizikovými faktory by měli být zařazeni do vyšší kategorie). Ti, kteří jsou indikováni k zevní RT (75–80 Gy), mohou být léčeni v kombinaci s 4–6měsíční neoadjuvantní HT s následnou možností HT adjuvantní.

Pacienti s **vysokým rizikem recidivy** (tj. T3a nebo GS 8–10 nebo PSA > 20 ng/ml – pacienti s více rizikovými faktory by měli být zařazeni do vyšší kategorie), kteří jsou indikováni k zevní RT (75–80 Gy), mají být léčeni navíc neoadjuvantní HT následovanou minimálně 2 roky adjuvantní HT. V těchto případech je prokazatelný vliv na celkové přežití pacientů.

Pacienti s **velmi vysokým rizikem recidivy** (tj. T3b až T4), kteří jsou indikováni k zevní RT, (75–80 Gy) mají být léčeni neoadjuvantní HT následovanou kontinuální adjuvantní HT.

Jak vyplývá z doporučení Evropské i Americké urologické společnosti, klíčovým problémem zůstává definice a identifikace pacientů, kteří budou z kombinované terapie profitovat. Je třeba si uvědomit, že u RT je rozsah nádoru stanoven na základě **klinického** stagingu. Přitom jedinou exaktně stanovitelnou proměnnou rizikových faktorů je sérová hladina PSA. Ostatní dvě, ať již stanovení Gleasonova skóre na základě biopsie nebo klinický staging, jsou zatíženy značnou chybou. Na druhou stranu je zřejmé, že veškerá doporučení vznikla na podkladě klinických studií, které byly zatíženy identickými nepřesnostmi (tabulka 1).

Kromě definice a identifikace pacienta, který bude nebo nebude z kombinované terapie profitovat, je samozřejmě nutno mít na paměti výhody i nedostatky současné RT.

Mezi základní výhody jistě patří nemožnost vzniku komplikací typických pro chirurgickou léčbu jako např. krvácení, rizika spojená s krevními převody či celkovou anestezií. 3D-CRT a IMRT, která je bohužel pouze omezeně dostupná nejen v rámci České republiky, ale i Evropy, a to i přesto že se situace rychle mění, nabízí velmi bezpečnou alternativu léčby i pro pacienty z vyšších věkových skupin. Touto metodou RT je navíc zcela minimalizováno nebezpečí poškození svěrače močového či vzniku striktury uretry. Rovněž tak s vysokou pravděpodobností zůstávají zachovány erektilní funkce jak v krátkodobém tak i střednědobém časovém výhledu. Kombinovaná terapie zvyšuje úspěšnost léčby lokálně pokročilého karcinomu prostaty, i vzhledem k tomu, že postihuje i nádor přesahující hranici orgánu. Je třeba ale zdůraznit, že přidání HT zvýší riziko vzniku erektilní dysfunkce, popř. jiné vedlejší projevy spojené s hormonální léčbou.

Mezi základní nevýhody zevní RT lze zahrnout její délku, která se pohybuje mezi 8 až 9 týdny. Dočasné obtíže spojené s mikcí či defekací se vyskytují během terapie asi u 50 % léčených. Vznik postiradiační proktitidy je vzácný, ale trvalý, stejně tak jako zhoršování erektilních funkcí v závislosti na době od ukončení RT. V případě progrese nádorového onemocnění po RT jsou chirurgické možnosti značně limitované a zatížené vysokou morbiditou.

Závěr

Doporučení Evropské i Americké urologické společnosti vycházejí z prospektivních multicentrických randomizovaných, z velké části dvojitě zaslepených klinických studií (tabulka 2).

Souhrnem lze říci, že pro pacienty s vysoce rizikovým CaP, kteří jsou plánováni k zevní RT, je plně indikována hormonální léčba. Ideální schéma neo-

adjuvantní, konkomitantní či adjuvantní hormonální terapie při zevní RT dosud na základě provedených studií nebylo stanoveno. Publikovaná data ale nepřinášejí zásadní, statisticky signifikantní rozdíly mezi léčbou LHRH, či kombinací LHRH s antiandrogeny, popř. pouze antiandrogeny v monoterapii.

Další velmi komplikovanou otázkou zůstává efektivnost kombinované RT + HT oproti HT samotné. Je skutečně kombinovaná terapie efektivnější než hormonální léčba samotná? Nejsou dostupné žádné prospektivní randomizované klinické studie potvrzující výhodu kombinační léčby. Dlouhodobé výsledky v současné době probíhající studie NCT 00002633, která zahrnula 1 200 pacientů a porovnává RT v kombinaci s hormonální ablací se samotnou HT u lokálně pokročilého CaP, jsou stále v očekávání (8).

S ohledem na přibývající indikace k HT a prodlužující se dobu léčby a přežívání pacientů, stoupá i zájem o vedlejší projevy této terapie. Ztráta kostní hmoty a její prevence a léčba byly opakovaně popsány (2, 7). V současné době je celá řada prací, které se soustřeďují na kardiovaskulární komplikace, jenž jsou popisovány stále častěji s ohledem na častější a dlouhodobější užívání HT (3, 5).

Tabulka 2. Klinické studie potvrzující výhody kombinované terapie (RT + HT)

	neodjuvantní	konkomitantní	adjuvantní
EORTC 22863		ano	ano
RTOG 85-31			ano
RTOG 86-10	ano	ano	
RTOG 92-02	ano	ano	ano
EPC			ano

Závěrem je možné konstatovat, že HT v kombinaci se zevní RT prodlužuje interval do klinické a biochemické progrese u pacientů s CaP ve stadiu T2c-T4 N0/1 M0. Dále je prokázáno, že tato terapie může prodloužit celkové přežití u:

- pacientů se špatně diferencovaným CaP, u kterých je zahájena léčba LHRH-analogy v posledním týdnu RT (p = 0,036) (RTOG 85–31), a u těch, kteří byli léčení neodajuvantní a konkomitantní terapií (kombinace LHRH + antiandrogen) s následnou adjuvantní terapií LHRH analogy po 2 roky (p = 0,04) (RTOG 92–02),
- pacientů s Gleasonovým skóre 2–6, kteří byli léčeni neoadjuvantně (2 měsíce) a konkomitantně kombinací LHRH-analoga a antiandrogenu (p = 0,015) (RTOG 86–10),
- pacientů bez ohledu na diferenciaci nádoru, kteří byli léčení adjuvantně LHRH-analogy minimálně po dobu 3 let (p = 0,001) (EORTC 22863).

MUDr. Viktor Vik
Urologické oddělení, Fakultní Thomayerova nemocnice
Vídeňská 800, 140 00 Praha 4
e-mail: viktor.vik@ftn.cz

Literatura

1. Bolla M, Descotes J, Artignan X, Fourneret P. Adjuvant treatment to radiation: combined hormone therapy and exteranl radiotherapy for locally advanced prostate cancor. BJU Int 2007; 100 (suppl 2): 44–47.
2. Bosserman L, Fizazi K, Lipton A, et al. Randomized trial of denosmus versus Zoledronic acid in prostate cancer patients with bone metastases. Program and abstracts of the American Urological Association 2007 Annual Meeting; May 19–24, 2007; Anaheim, California. Abstract 1016.
3. Gallina A, Karakiewicz PI, Walz J, et al. Increased risk of newly diagnosed comorbidities in prostate cancer patients treated with androgen deprivation therapy. Program and abstracts of the American Urological Association 2007 Annual Meeting; May 19–24, 2007; Anaheim, California. Abstract 598.
4. Joon DL, Hasegawa M, Sikes C et al. Supraadditive apoptotic response of R3327-G rat prostate tumors to androgen ablation and radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 38: 1071–1077.
5. Malcolm JB, DiBiasio CJ, Womack JH, et al. Association of cerebrovascular accident and myocardial infarction in androgen deprivation therapy. Program and abstracts of the American Urological Association 2007 Annual Meeting; May 19–24, 2007; Anaheim, California. Abstract 597.
6. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal brest-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randimised trial. Lancet 1999; 353: 1641–1648
7. Wadhwa VK, Weston R, Parr NJ, Wirral U. Frequency of zolendronic acid to prevent further bone loss in osteoporotic patients requiring androgen deprivation therapy for prostate cancer. Program and abstracts of the American Urological Association 2007 Annual Meeting; May 19–24, 2007; Anaheim, California. Abstract 1017.
8. Warde P, Whittington R, Vijayakumar S, Lillis-Hearne P, Mason M. Phase III randomised trial comparing total androgene blokade versus total androgen blokade plus pelvic irradiation in clinical stage T_{3-4}, N_o, M_o adenocarcinoma of the prostate trial NCT00002633. National Cancer Institute, US National Institute of Health 1995.
9. Zitman AL, Prince EA, Nakfoor BM, Park JJ. Androgen deprivation and radiation therapy: sequencing studies using the Shionogi in vivo tumor system. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 38: 1067–1070.