

Primární hormonální léčba lokalizovaného karcinomu prostaty

MUDr. Vladimíra Stáhalová
Ústav radiační onkologie 1. LF UK a FN na Bulovce, Praha

Hormonální terapie (HT) karcinomu prostaty vede k odložení klinické progresy ve všech stádiích onemocnění. Lokálně pokročilé a regionální stadium ($T_3N_{0-1}M_0G_x$) je doménou neadjuvantní nebo adjuvantní hormonoterapie v kombinaci s radioterapií (RT). V posledních dvou dekádách byl v léčbě karcinomu prostaty učiněn významný pokrok (tabulka 1). Snížení mortality je dosaženo časnou diagnózou, zlepšením chirurgických a radioterapeutických technik a zavedením hormonální léčby do primární terapie. Doporučené postupy jsou ověřeny klinickými pokusy, které kombinují agresivní léčbu primárního nádoru s hormonální léčbou ve stejném čase. Před léčbou je nezbytné stanovit individuálního riziko každého pacienta (tabulka 2). Hormonální léčba v souvislosti s radioterapií má u pacientů se středním a vysokým rizikem své opodstatnění založené na důkazech. Kontroverzními tématy jsou délka podávání a způsoby hormonální léčby.

Klíčová slova: radioterapie, neoadjuvantní a adjuvantní hormonální léčba.

Primary hormone therapy for localized prostate cancer

Hormonal therapy (HT) of prostate carcinoma produces delayed clinical progression in all stages of disease. Locally advanced and regional stage ($T_3N_{0-1}M_0G_x$) is domain of neoadjuvant or adjuvant hormone therapy in combination with radiotherapy (RT). Mortality reduction of prostate cancer is accomplished by early diagnosis, increasing surgical and radiotherapeutic procedures and introduction of hormonal therapy into primary treatment (table 1). Recommended proceedings are verified by clinical trials, which combine aggressive treatment primary tumor with hormonal therapy in the same time. It is necessary to determinate an individual risk of each patient before treatment (table 2). Hormonal therapy in combination with radiation therapy in intermediate and high risk patients is evidence based. Duration and way of hormonal manipulation are controversial.

Key words: radiotherapy, neoadjuvant and adjuvant hormonal therapy.

Urolog. pro Praxi, 2009; 10(4): 215–217

Karcinom prostaty je vzhledem ke zvyšující se incidenci (graf 1) významným zdravotnickým problémem. O celkových léčebných výsledcích rozhoduje podíl lokálně ohraničených, lokálně pokročilých a primárně generalizovaných nádorů. Časná a lokálně pokročilá stadia jsou léčitelná a potenciálně vyléčitelná. Chirurgická léčba je omezena na časná, nízké riziková stadia, radioterapie s hormonální léčbou nebo bez ní je vhodná jak pro pacienty s nízkým rizikem tak i středním a vysokým rizikem, u kterých nejsou známky vzdálených metastáz. Snížení mortality na karcinom prostaty je dosaženo časnou diagnózou zásluhou PSA a transrektální sonografie a zlepšenou léčbou lokalizovaných stadií chirurgicky, teleradioterapií, brachyradioterapií a hormonálně (HT).

Karcinom prostaty je nádor s nejvýraznější hormonální dependencí ze všech solidních nádorů, HT karcinomu prostaty je známá téměř 70 let (1). 90% lokalizovaných karcinomů prostaty je hormonálně dependentních (2).

Endokrinní regulace růstu prostaty je téměř plně závislá na ose hypothalamus–hypofýza–varlata. Při absenci hormonální stimulace podléhají buňky karcinomu prostaty apoptóze, proto jedním z léčebných přístupů je suprese

androgenní aktivity. Cílem hormonální léčby je zabránit tvorbě androgenů nebo blokovat jejich působení na buňky prostaty. Androgenní suprese lze dosáhnout orchiektomií nebo chemickou kastrací LHRH-agonisty nebo LHRH-antagonisty, alternativním přístupem je podání steroidních nebo nesteroidních antiandrogenů. Steroidní antiandrogeny jsou syntetické deriváty hydroxyprogesteronu, které kromě inhibice androgenního receptoru snižují hladinu testosteronu redukcí uvolňování gonadotropinů a redukcí nadledvinkové aktivity. Nesteroidní antiandrogeny (flutamid, nilutamid, bicalutamid) blokuji

vazbu testosteronu na specifické receptory v jádře prostatických buněk s tím, že bicalutamid navíc potlačuje co-aktivátory a aktivuje ko-represory (3). Afinita bicalutamidu k androgennímu receptoru je 2–4× větší než afinita flutamidu nebo nilutamidu (4). Nesteroidní antiandrogeny jsou vhodné před zahájením chemické kastrace LHRH agonisty k zabránění „flare“ fenoménu. Nasazení LHRH agonisty zvyšuje produkci luteinizačního hormonu, který stimuluje varlata zvyšuje hladinu testosteronu během prvních 5–12 dnů po podání. Aplikace nesteroidního antiandrogenu několik dní předem tento efekt

Tabulka 1. C61 – ZN předstojné žlázy – prostaty, muži, časový vývoj indexu mortalita/incidence

rok	$T_1N_{0-1}; M_0$	$T_2N_{0-1}; M_0$	$T_3N_{0-1} M_0$	všichni
1991	0,37	0,48	0,54	0,59
2005	0,17	0,15	0,3	0,29
Zdroj dat: ÚZIS ČR				

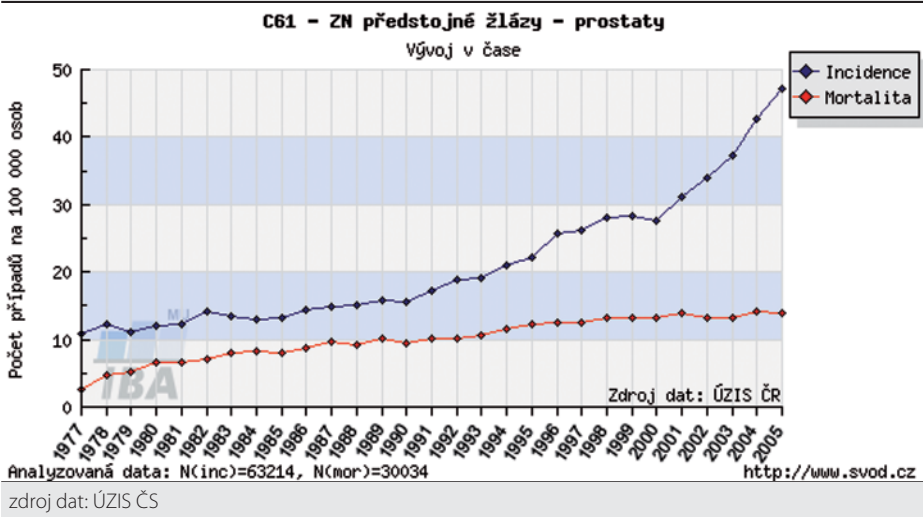
Tabulka 2. Riziko úmrtí na nádor prostaty

	GS 2–6	GS 7	GS 8–10
$T_{1-2}N_x$	nízké riziko	střední riziko	vysoké riziko
T_3N_x	střední riziko	vysoké riziko	velmi vysoké riziko
N_1	střední riziko	vysoké riziko	velmi vysoké riziko

ruší. Monoterapie lokálně pokročilého stadia steroidními antiandrogeny není vhodná (5), zatímco bicalutamid 150 mg nabízí ekvivalentní přežití ke kastraci a odkládá progresi choroby (6). Bicalutamid 150 mg signifikantně zlepšuje objektivní přežití bez progresu u pacientů, kteří podstoupili program „wait and watch“ a snižuje riziko progresu o 40 % ($p < 0,001$) s trendem ke zlepšení přežití ($p = 0,057$) (6).

Rizikový, lokálně pokročilý karcinom prostaty je velmi obtížné vyléčit radioterapií samotnou, proto je důležitou součástí péče o tyto pacienty androgenní ablace (TAB). V posledních 20 letech byla provedena řada randomizovaných pokusů, které kombinovaly androgenní supresi s radioterapií. V klinické studii RTOG 86–10 byla krátkodobá TAB v kombinaci s radioterapií srovnávána s radioterapií samostatnou. Došlo k signifikantnímu zlepšení 10leté specifické mortality (23 % vs. 36 %, $p = 0,01$) i zvýšení času do biochemického selhání (65 % vs. 80 %, $p < 0,0001$) (7). Ve studii RTOG 85–31 byla srovnávána dlouhodobá chemická kastrace, nasazená ihned po radioterapii, s chemickou kastrací nasazenou až v případě relapsu. Bylo prokázáno, že 10leté přežití v rameni okamžité HT je 49 %, v rameni s odloženou HT 39 % ($p = 0,002$) (8). V klinické studii RTOG 92–02 byla ke dlouhodobé chemické kastraci po RT přidána neoadjuvantní a konkomitantní totální androgenní blokáda (TAB). Celkové přežití nebylo ovlivněno ($p = 0,25$), ostatní parametry byly signifikantně zlepšeny v rameni s přidanou neoadjuvantní a konkomitantní HT (9). Čtyřramenná studie RTOG 94–13 zjišťovala účinnost ozáření celé pánve verus ozáření pouze prostaty s neoadjuvantní a konkomitantní HT verus adjuvantní HT. Interval bez progresu byl nejdelší v 1. rameni (celá pánev + NHT), přežití nebylo ovlivněno (10). Dlouhodobá adjuvantní HT po radikální radioterapii byla ve studii EORTC srovnávána s radioterapií samostatnou. 5leté přežití bez klinické progresu bylo v rameni se samostatnou radioterapií 40 %, v rameni s HT 74 % ($p = 0,0001$). 5leté přežití bylo 62 % a 78 % ($p = 0,0002$) (11). Studie s krátkodobou (4–6 měsíců) nebo dlouhodobou (2–3 roky) HT zahrnovaly kompletní androgenní blokádu, užitečnost přidání antiandrogenů však vyžaduje další klinické zkoušení. Adjuvantní HT po primární léčbě není doporučeným standardem, s výjimkou vysoce rizikových pacientů léčených radioterapií. Největší randomizovaný pokus využívající samotný bicalutamid 150 mg/den v adjuvantním podání prokazuje oddálení recidivy choroby, ale nezlepšuje přežití. HT v souvislosti s radikální prostatektomií

Graf 1.



Tabulka 3. Riziko recidivy po primární léčbě

riziko	stadium		GS		PSA
nízké	T1–T2a	a	2–6	a	< 10 ng/l
střední	T2b–T2c	nebo	7	nebo	10–20 ng/l
vysoké	T3a	nebo	8	nebo	> 20 ng/l
velmi vysoké	T3b–T4				
NCCN 2008 (13)					

není podle NCCN doporučena (13), výjimku tvoří (na základě jednoho randomizovaného pokusu) nemocní s pozitivními uzlinami. V tomto klinickém pokusu bylo prokázáno, že okamžitě nasazení HT ve srovnání s odloženým podáním oddaluje progresi choroby (14).

Zůstává řada otázek týkajících se délky, způsobu a načasování HT v souvislosti s radikální radioterapií, zbývá stanovit, kteří pacienti mají největší užitek z kombinovaného postupu. Je nezbytné hledat prognostické faktory, zkoumat mechanismy účinku konkomitantní hormonoterapie, molekulárně-biologické markery včetně biologie androgenního receptoru a možnosti jejich ovlivnění, souvislosti s navýšením dávky radioterapie, vhodné velikosti ozařovaných objemů, vhodnou kvalitu záření a senzitivní diagnostické a zobrazovací metody podávající jak morfologický tak funkční obraz tumorózní tkáně v průběhu léčby.

HT s sebou nese vedlejší efekty, nejčastěji ztrátu libida, snížení sexuální aktivity, gynekomastii, méně často hepatotoxicitu, průjmy, intoleranci alkoholu, neostře vidění nebo intersticiální pneumonitidu (15). Zatímco kastrace vede ke snížení kostní denzity, bicalutamid ji neovlivňuje (6).

Závěr

HT karcinomu prostaty vede k odložení klinické i biochemické progresu u lokálně pokro-

čilého onemocnění. HT v souvislosti s RT má u pacientů se středním a vysokým rizikem své opodstatnění založené na důkazech.

Pacienti jsou před rozhodnutím o léčbě na základě analýzy hodnoty PSA, Gleasonova skóre, klinického stadia a pravděpodobnosti postižení regionálních uzlin vytrženi do skupiny s nízkým, středním a vysokým rizikem. Nemocní s významným rizikem progresu po definitivní primární léčbě jsou kandidáty na kombinaci HT a RT (tabulka 3).

Pacientům s vysoce rizikovým lokalizovaným karcinomem prostaty je nutno na prvním místě nabízet účast v klinických pokusech. Klinické pokusy zahájené po roce 2000 kombinují v primární léčbě rizikových pacientů RT s HT a cytostatikou v adjuvantním podání. Účinnost této léčby bude ověřena až v následujících letech.

Pracoviště provádějící léčbu karcinomu prostaty se řídí léčebným protokolem a doporučenými postupy mezinárodních autorit. Léčebný plán každého pacienta s karcinomem prostaty bez vzdálených metastáz musí být stanoven v týmu, jehož členy jsou kromě urologa, onkologa, patologa a radiodiagnostik.

Literatura

1. Huggins Ch, Hodges C. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate, Cancer Research, 1941.

2. Labrie F. Medical castration with LHRH Agonists: 25 years later with major benefits achieved on survival in prostate cancer. *Journal of Andrology* 2004; 25(3).
3. Hu X, Lazar MA. Transcriptional repression by nuclear hormone receptor. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 6–10.
4. Kolvenbag G, et al. Receptor affinity and potency of non-steroidal antiandrogens: translation of preclinical findings into clinical activity. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1998; 1: 307–314.
5. Moffat LE. Comparison of Zoladex, diethylstilboestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1990; 18(Suppl 3): 26–27.
6. Iversen P, et al. Adding bicalutamide 150mg to standard care for localised or locally advanced prostate cancer: results from the largest hormonal therapy trial ever conducted in prostate cancer patients, at over 7 years' follow up. *Eur J Cancer Suppl* 2005.
7. Roach M, Bae K, Speight J. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long term results of RTOG 86–10. *JCO* 26: 585–591, 2008.
8. Lawton C, Winter K, Grignon D, et al. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with stage D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on National prospective randomized trial radiation therapy oncology group 85–31. *J Clin Oncol* 2005; 23: 800–807.
9. Hanks G, Pajak T, Porter A. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytorreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the radiation therapy oncology group protocol 92–02. *JCO*, 2003; 21(21): 3972–3978.
10. Lawton C, DeSilvio M, Roach M, et al. Proceedings of the 47th Annual ASTRO Meeting, abstract #32. 2007.
11. Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet*. 2002; 360: 103–108.
12. Iversen P, et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of follow-up. *J Urol* 2000; 164: 1579–1582.
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology TM, Prostate Cancer, V.1. 2008, www.nccn.org.
14. Messing E, 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: Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886. *Lancet Oncol*. 2006; 7(6): 472–479.
15. Fourcade R, McLeod D. Tolerability of antiandrogens in the treatment of prostate cancer. *UroOncology* 2004; 4: 5–13.
16. Sieber PR, et al. Bicalutamide 150 mg maintains bone mineral density during monotherapy for localized or locally advanced prostate cancer. *J Urol* 2004; 171: 2272–2276.

MUDr. Vladimíra Stáhalová

Ústav radiační onkologie 1. LF UK a FN na Bulovce
Na Truhlářce 100, 180 00 Praha 8
vladimira.stahalova@fnb.cz
