

Hormonální léčba karcinomu prostaty

MUDr. Jan Jansa, prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.

Klinika onkologie a radioterapie FN HK a LF UK v Hradci Králové

Hormonální manipulace v léčbě karcinomu prostaty je v současné době metoda volby nejen pro pokročilý a metastatického onemocnění, ale i v případě lokalizovaného či lokálně pokročilého onemocnění. Je však nezbytné ji vnímat v kontextu multimodálního léčebného přístupu a preferovat takový postup, který prokazatelně prodlužuje život pacienta a udržuje kvalitu jeho života.

Klíčová slova: hormonální léčba, karcinom prostaty.

Hormonal therapy for prostate cancer

Hormonal manipulation in management of prostate cancer is nowadays considered the treatment of choice not only for advanced and metastatic disease, but there are many other settings in which hormonal therapy is used. However, it is necessary to understand context of multimodal treatment approach and it is essential to prefer such approach which is beneficial for prolongation of survival and preserve quality of life.

Key words: hormonal therapy, prostate cancer.

Urolog. pro Praxi, 2009; 10(6): 336–338

Úvod

V zemích severní polokoule je karcinom prostaty jednou z nejčastějších malignit u mužů. Statistiky potvrzují zvýšenou incidenci, jistě způsobenou intenzivnějším screeningem. Léčebný přístup diferencovaný podle charakteru, rozsahu a fáze onemocnění a podle věku pacienta zahrnuje více léčebných postupů, které se zpravidla kombinují: aktivní sledování (odložení léčby do okamžiku, kdy nemoc pacienta ohrožuje), radikální prostatektomii, radikální radioterapii, léčbu hormonální a chemoterapii. V tomto příspěvku jsme se pokusili shrnout dosavadní znalosti o možnostech hormonální léčby karcinomu prostaty s ohledem na konkrétní fázi onemocnění a možnosti kombinace s jinými léčebnými způsoby. Hormonální léčba je založena na principu hormonální závislosti karcinomu prostaty, kdy proliferace buněk karcinomu podléhá do určité míry stimulaci mužským pohlavním hormonem a jeho nepřítomnost navozuje v buňkách karcinomu prostaty apoptózu. Testosteron se tvoří v Leydigových buňkách varlete pod kontrolou luteinizačního hormonu (LH) uvolňovaného z hypofýzy po stimulaci LHRH z hypotalamu. Působením 5- α -reduktázy se přemění na účinnější dihydrotestosteron (DHT). Malé procento androgenů se tvoří v nadledvinách. Testosteron je také přeměňován na estrogény, které spolu s androgény působí negativní zpětnou vazbu na sekreci LH. Hormonální léčbou rozumíme odnětí androgenů buňkám.

Efektu odnětí androgenů je možno dosáhnout chirurgickou kastrací (bilaterální orchiektomie), farmakologickou kastrací (aplikace LHRH analoga nebo LHRH antagonisty) či

užitím antagonistů androgenního receptoru (antiandrogenů). V prvním případě je zamezeno tvorbě testosteronu, ve druhém se zablokuje buněčný receptor. Historie hormonální léčby karcinomu prostaty sahá do 40. let 20. století, kdy Huggins publikoval práci o efektu orchiektomie a efektu aplikace estrogenů na míru kostní resorpce u pacientů s diseminovaným karcinomem prostaty a prokázal tak dependenci buněk karcinomu prostaty na hormonální stimulaci (1, 2). Sedmdesátá léta přinesla další posun v možnostech hormonálního ovlivnění karcinomu prostaty. Byl objeven a izolován LHRH, byla popsána osa hypofýza-varlata a byl popsán efekt flutamidu jako nesteroidního antiandrogenu. V 80. letech bylo v léčbě metastatického karcinomu prostaty prvně užito LHRH analog, které se ukázalo k dosažení kastrací úrovně testosteronu stejně efektivním jako do té doby běžně užívaný diethylstilbestrol, avšak za nižší kardiovaskulární toxicity. LHRH analoga se tak záhy stala preferovanou formou nechirurgické androgenní blokády. V další fázi byla zkoumána efektivita a toxicita maximální androgenní blokády (aplikace LHRH analoga a antiandrogeny) a možnosti intermitentní androgenní blokády namísto trvalé. Ačkoliv hormonální léčba karcinomu prostaty byla zprvu užívána jako léčba s primárně analgetickým efektem při symptomatické diseminované chorobě, v současné době je její místo nejen tam, ale i v primární léčbě lokálně pokročilého onemocnění a to samostatně u pacientů, kteří jinak nejsou indikováni k radikální prostatektomii či radioterapii, nebo v kombinaci s radioterapií a omezeně i s radikální prostatektomií.

Současné možnosti hormonální léčby

V současnosti se v hormonální léčbě uplatňují farmakologická kastrace (LHRH analoga: buserelin, goserelin, leuprorelin, triptorelin), chirurgická kastrace (orchiektomie) a antiandrogeny.

Orchiektomie a LHRH analoga navozují útlum tvorby testosteronu. Chirurgická kastrace vede k rychlému (v řádu hodin a dnů) a trvalému poklesu hladiny testosteronu na 5 % až 10 % původní úrovně na hodnotu pod 0,7 nmol/l a tato hodnota se užívá jako referenční pro definici kastrací úrovně při aplikaci LHRH analoga. Aplikace LHRH analoga vede v iniciální fázi během několika dní k přechodné stimulaci LHRH receptorů a k následnému zvýšení hladiny testosteronu. Tento nárůst může u pacientů s pokročilou nebo diseminovanou chorobou způsobit rozvoj bolestí z kostních metastáz, neurologických komplikací či dysurických obtíží a subrenální obstrukci („flare up“ fenomén). Proto by před první aplikací LHRH analoga měly být podány antiandrogeny, které pravděpodobnost těchto komplikací snižují. Kastrací hodnoty testosteronu bývají dosaženy do jednoho měsíce po první aplikaci LHRH analoga. Protože testosteron je nezbytný pro řadu fyziologických funkcí, mají farmakologická i chirurgická kastrace celou řadu nežádoucích účinků.

Nesteroidní antiandrogeny (bicalutamid, flutamid, nilutamid) kompetitivně inhibují vazbu androgenů na androgenní receptor. Hladina testosteronu není snížena, ale může být i zvýšena. Steroidní antiandrogen (cyproteronacetát) má kromě antiandrogenního účinku také účinek

antigonadotropní a snižuje hladinu testosteronu i cestou ovlivnění LHRH. Podání cyproteronacetátu stejně jako LHRH analoga tak výrazně snižuje libido a limituje erekci. Bicalutamid je nejvíce studovaným nesteroidním antiandrogenem. Hepatotoxita, nejzávažnější nežádoucí účinek flutamidu, nilutamidu a cyproteronacetátu, je u bicalutamidu nejméně častá, bicalutamid však často způsobuje gynekomastii (3).

Jako alternativy hormonální léčby proti sobě stojí farmakologická a chirurgická kastrace. Proti chirurgické kastraci hraje nemalý psychologický aspekt, proti farmakologické její cena. Přidání antiandrogenu ke „kastroční metodě“ (maximální nebo též kompletní androgenní blokáda) má jen nepatrný přínos pro prodloužení přežití, což vzhledem k nežádoucím účinkům antiandrogenů nečiní tuto kombinaci smysluplnou (4).

Hormonální léčbu lze užívat samostatně nebo v kombinaci s jinými léčebnými postupy. Pokud podáváme hormonální léčbu v kombinaci s jinou léčebnou modalitou, hormonální léčbu tak lze specifikovat přívrstvem podle načasování ve vztahu k hlavní léčbě. Neoadjuvantní (před), konkomitantní (spolu s ní) a adjuvantní (po ní).

Hormonální léčba jako samostatná léčba u lokalizovaného onemocnění

U pacientů s lokalizovanou chorobou, kteří nejsou z jakéhokoliv důvodu vhodní k radikální prostatektomii či radioterapii, není hormonální léčba indikovaná, nepřináší lepší přežití ve srovnání se sledováním, naopak, přežití pacientů léčených hormonální léčbou jako definitivním přístupem se snižuje. Testován byl bicalutamid v denní dávce 150 mg, který ve srovnání s placebem prokázal horší léčebné výsledky (5).

Hormonální léčba a radikální prostatektomie

Neoadjuvantní hormonální léčba signifikantně zlepšuje histopatologický náález ve smyslu „downstagingu“ tumoru, snižuje pravděpodobnost výskytu pozitivních okrajů a postižení lymfatických uzlin, nemá však vliv na zlepšení celkového přežití ani přežití bez nemoci (6). Neoadjuvantní hormonální léčba tak není doporučena jako standardní postup v kombinaci s radikální prostatektomií. V adjuvantní aplikaci se výsledky hormonální léčby do jisté míry odvíjejí od stadia nemoci. Pro nemocné s lokálně pokročilou chorobou je hormonální léčba bicalutamidem benefitem pro přežití bez progresu, ale bez přínosu v celkovém přežití (7). U pacientů

s nízkým rizikem relapsu však adjuvantní podání bicalutamidu celkové přežití zkracuje (8).

Pokud jde o adjuvantní podání pacientům po radikální prostatektomii s nálezem postižení lymfatických uzlin, včasná hormonální léčba (kastrace) v kombinaci s adjuvantní radioterapií na oblast pánevních lymfatických uzlin signifikantně zlepšuje celkové přežití (9).

Hormonální léčba a radikální radioterapie (zevní ozáření)

Řada randomizovaných studií prokázala, že přidání hormonální léčby k radioterapii jako definitivní léčbě zlepšuje léčebné výsledky ve smyslu celkového přežití u pacientů středního a vysokého rizika. Studie RTOG 8610 prokázala nesignifikantní prodloužení celkového přežití a signifikantní prodloužení přežití bez choroby při neadjuvantní a konkomitantní hormonální léčbě (10). Studie EORTC 22863 prokázala benefit v celkovém přežití při aplikaci konkomitantní a adjuvantní hormonální léčby po dobu tří let (11). Ve studii RTOG 8531 bylo dosaženo zlepšení celkového přežití při aplikaci dlouhodobé adjuvantní hormonální léčby (12). RTOG 9202 prokázala benefit dlouhodobé adjuvantní hormonální léčby, ve srovnání s neoadjuvantní a konkomitantní, pro prodloužení přežití bez nemoci, a pro pacienty s Gleason skóre 8 až 10 i prodloužení celkového přežití (13). Užití antiandrogenů v adjuvanci po radioterapii testovala studie EPC (Early Prostate Cancer) (7). Adjuvantní antiandrogen prodlužuje dobu do progresu PSA. Vzhledem k velmi rozporuplným analýzám skupin se adjuvantní užití antiandrogenů nedoporučuje. Problémem zůstává optimální trvání hormonální léčby. Významného zlepšení bylo dosaženo i krátkodobou androgenní blokádou před a v průběhu radioterapie. Více randomizovaných studií potvrdilo přínos neadjuvantní hormonální léčby pro pacienty se středním a vysokým rizikem relapsu. U pacientů s vysokým rizikem by po zevní radioterapii měla následovat adjuvantní hormonální léčba po dobu alespoň dvou let. Pro maximální efekt by androgenní deprivace měla probíhat konkomitantně s radioterapií. Za optimální dobu trvání neoadjuvantní hormonální léčby se pokládají čtyři až šest měsíců, za optimální dobu adjuvantní dva a více let. Prospektivní randomizované studie však dosud zahrnují pacienty léčené dávkově neeskalovanou radioterapií. A protože se předpokládá synergní efekt hormonální léčby a radioterapie, jedním z momentů, který by vysvětloval lepší léčebné výsledky, je kompenzace suboptimální dávky záření hormonální léčbou. Zdá se však,

že i dávková eskalace v kombinaci s hormonální léčbou přináší lepší výsledky (14).

Hormonální léčba a brachyterapie

Brachyterapie je léčba zářením ze zdroje, který je umístěn přímo do cílové tkáně (prostaty) a jedná se buď o permanentní aplikaci (radioaktivní zrna) užívanou samostatně pro pacienty nízkého rizika či o aplikaci dočasnou (afterloading), používanou pro pacienty středního rizika v kombinaci se zevním ozářením. Hormonální léčba se ukázala jako vhodná ke zmenšení objemu prostaty před vlastní brachyterapií, nicméně její užití nezlepšuje celkové přežití (15).

Hormonální léčba v případě relapsu onemocnění

Jako biochemický relaps po radikální prostatektomii se definuje situace, kdy jsou dva následné vzestupy nad 0,2 ng/ml a standardně se doporučuje záchranná radioterapie na lůžko prostaty. Komentovat přínos hormonální léčby při relapsu po radikální prostatektomii je s ohledem na nedostatečná data obtížné. V případě relapsu po radikální radioterapii (ten je definován jako vzestup PSA o 2 ng/ml nad nadír) je radikální prostatektomie, indikována jen velmi omezeně. Metodou volby je proto při relapsu po radikální radioterapii hormonální léčba.

Hormonální léčba u metastatického onemocnění

Hormonální léčba je základem primární léčby metastatického onemocnění. Je však jen otázka času, kdy se z hormonálně závislé choroby stane choroba hormonálně refrakterní (je definována jako tři následné vzestupy PSA nad nejnižší hodnotu, které bylo dosaženo po kastraci). Hlavním očekávaným přínosem hormonální léčby je oddálení nebo zmírnění již existujících symptomů – bolestí z kostních metastáz či míšní komprese (16). Je všeobecný konsenzus pro užití včasné hormonální léčby, prodlužující interval bez symptomů z metastáz a tedy zlepšující kvalitu života. Není ale zřejmé, zda včasná hormonální léčba prodlužuje přežití ve srovnání s hormonální léčbou odloženou do doby, kdy se symptomy objeví. Hormonální léčba metastatického onemocnění je zpravidla trvalá. Dlouhodobá androgenní deprivace vede ke známým nežádoucím účinkům, jako je osteoporóza, ztráta svalové hmoty a metabolický syndrom. V dlouhodobém horizontu mohou nežádoucí účinky kvalitu života výrazně snižovat. I s ohledem na rozvoj hormonální rezistence, která zpravidla nastává za dva roky, byla testována

možnost intermitentní androgenní blokády, kdy se střídají cykly s léčbou a bez ní. Intermitentní hormonální léčba nemá negativní dopad na celkové přežití ve srovnání s trvalou léčbou, má prospěch pro pacienta s ohledem na kvalitu života, zdá se však, že nemá ani vliv na oddálení hormonální rezistence choroby (17).

Toxicita hormonální léčby

Dlouhodobá aplikace hormonální léčby má řadu nežádoucích účinků, které mohou významně narušit kvalitu života a mohou i život zkrátit. Kvalitu života s ohledem na věk ovlivňuje ztráta libida a porucha erekce. Nepříjemné návaly horka je možné řešit aplikací estrogenů, ty však mají nemalou kardiovaskulární toxicitu, s obeztností je možné užít antidepressiva. Hormonální léčba dále snižuje kostní denzitu a zvyšuje riziko fraktur z osteoporózy; v prevenci je účelná aplikace vápníku a vitamínu D, studují se bisfosfonáty i možnosti biologické léčby. Dalšími nežádoucími účinky jsou ztráta svalové hmoty, obezita, riziko diabetu a riziko kardiovaskulárních onemocnění. Poměrně častým nežádoucím účinkem antiandrogenů je gynekomastie, je zde i riziko poškození jater.

Závěr

Hormonální léčba je účelný léčebný postup pro řadu pacientů s karcinomem prostaty. Její toxicita je však nezanedbatelná a je nutné ji aplikovat na základě statisticky ověřených dat. Neúčelné doporučení hormonální léčby může negativně ovlivnit kvalitu i délku života pacienta.

Literatura

1. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. *CA Cancer J Clin* 1972; 22: 232–240.

2. Huggins C, Stevens RE Jr, Hodges CV. Studies on prostate cancer. II. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941; 43: 209–223.

3. Belej K, Kaplan O. Hormonální regulace a možnosti jejího ovlivnění v léčbě karcinomu prostaty. *Urolog. pro Praxi* 2008; 9(1): 10–15.

4. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, Hasselblad V, Albertsen PC, Bennett CL, Wilt TJ, Aronson N. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2002; 95(2): 361–376.

5. Wirth M, Tyrrell C, Delaere K, et al. Bicalutamide (Casodex) 150 mg plus standard care in early non-metastatic prostate cancer: results from Early Prostate Cancer Trial 24 at a median 7 years' follow-up. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007; 10: 87–93.

6. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. Neoadjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD006019.

7. McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP; Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006; 97(2): 247–254.

8. Iversen P, Johansson JE, Lodding P, Lukkarinen O, Lundmo P, Klarskov P, Tammela TL, Tasmir I, Morris T, Carroll K; Scandinavian Prostatic Cancer Group. Bicalutamide (150 mg) versus placebo as immediate therapy alone or as adjuvant to therapy with curative intent for early nonmetastatic prostate cancer: 5.3-year median followup from the Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 6. *J Urol* 2004; 172(5Pt1): 1871–1876.

9. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, di Sant'Agnese PA, Trump D. Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006; 7(6): 472–479.

10. Roach M, Bae K, Speight J, Wolkov HB, Rubin P, Lee RJ, Lawton C, Valicenti R, Grignon D, Pilepich M. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008; 26(4): 585–591.

11. Bolla M, Collette L, Van Tienhoven G, Warde W, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Piérart M. Ten year result of long term adjuvant androgen deprivation with goserelin in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy; a phase III EORTC study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(1 Suppl 1): S30–S31.

12. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, Hug EB, Asbell SO, Grignon D. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma – long-term results of phase III RTOG 85–31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(5): 1285–1290.

13. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, Horwitz EM, Lawton C, Rosenthal SA, Sandler HM,

Shipley WU; Radiation Therapy Oncology Group. RTOG 92–02: Phase III trial of long term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytorreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *J Clin Oncol* 2003; 21(21): 3972–3978.

14. Zelefsky MJ, Yamada Y, Kollmeier MA, Shipley AM, Nedelka MA. Long term outcome following three-dimensional conformal/intensity modulated external-beam radiotherapy for clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol* 2008; 53(6): 1172–1179.

15. Machtens S, Baumann R, Hagemann J, Warszawski A, Meyer A, Karstens JH, Jonas U. Long-term results of interstitial brachytherapy (LDR-brachytherapy) in the treatment of patients with prostate cancer. *World J Urol* 2006; 24(3): 289–295.

16. Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* 1997; 79(2): 235–246.

17. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, Wilding G, Akdas A, Small EJ, Donnelly B, MacVicar G, Raghavan D; Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006; 24(24): 3984–3990.

MUDr. Jan Jansa

Klinika onkologie a radioterapie
FN a LF UK v Hradci Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
jansa@fnhk.cz

