

Hormonální terapie v radiační léčbě lokálně pokročilého karcinomu prostaty

MUDr. Jana Katolická, Ph.D.

Onkologicko-chirurgické oddělení, FN u sv. Anny, Brno

Hormonální léčba souběžně nebo po ukončení radioterapie u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty prodlužuje celkové přežití, přežití v závislosti na karcinomu prostaty a přežití bez příznaků nádorového onemocnění.

Klíčová slova: radioterapie, hormonální léčba.

Hormonal treatment in radiation therapy for locally advanced prostate cancer

Hormonal therapy with radiotherapy or following radiotherapy for all patients with locally advanced prostate cancer improved overall survival, disease-specific survival and disease-free survival.

Key words: radiotherapy, hormonal therapy.

Urol. praxi, 2011; 12(3): 170–172

Antiandrogenní terapie má nezávislý cytotoxický efekt na nádorové buňky prostaty a její kombinace s radioterapií je racionální. Působí jako „senzibilizátor“ nádorových buněk při radioterapii a eradikuje možné mikrometastázy mimo ozařovaný objem. Optimální doba trvání androgenní ablace je stále kontroverzní i přes rostoucí počet prediktivních faktorů, které mají předpovědět průběh onemocnění. Několik randomizovaných studií (tabulka 1) ukázalo na použití neoadjuvantní androgenní deprivace nebo souběžné hormonální suprese ve spojení s radioterapií. Výsledky těchto trialů demonstrovaly prodloužení celkového přežití při kombinované léčbě s použitím různých léčebných schémat u pacientů se středně nebo vysoce rizikovým karcinomem prostaty (1).

V metaanalýze primárních cílů hormonoterapie v kombinaci s radioterapií významně snížila biochemické a klinické selhání po radioterapii o 24% a 19%, resp. absolutní výhoda byla 10% pro biochemické selhání a 7,7% pro přežití bez klinické progresse. Benefit byl pozorován bez ohledu na délku trvání hormonální léčby.

V metaanalýze sekundárních cílů přidání hormonální terapie k radioterapii významně snižuje riziko úmrtí na karcinom prostaty, a to o 24%, bez významných odchylek. To odpovídá absolutnímu benefitu 5,5%. Analýza v nádor-specifickém přežití se pohybuje v rozmezí od 5,3% v trialech s dlouhodobým podáním do 7,2% ve studiích s krátkodobým podáním androgenní suprese. Hormonální léčba významně snížila riziko úmrtí z jakékoli příčiny o 14%, bez ohledu na trvání léčby, s absolutním benefitem 4,9%. Pokud jde o rekurenci onemocnění, a to jak lokální recidivu, tak vzdálené metastázy, oboje byly výrazně sníženy (36% a 28%) přidáním hormonální léčby k radioterapii, s 9,8% a 9,5% absolutního benefitu (12). Žádné významné rozdíly v toxicitě a úmrtí na srdeční selhání nebyly mezi oběma rameny studií pozorovány (tabulka 2).

Problematika toxicity je zvláště důležitá ve světle nedávného upozornění na zvýšenou úmrtnost při podání hormonální léčby v kombinaci s radioterapií. Větší riziko kardiovaskulárních úmrtí bylo pozorováno u podskupiny mužů nad

65 let, ale nikoliv v celé studiové populaci (13). Hormonální terapie je také spojena jak s akutními, tak s dlouhodobými komplikacemi, jako jsou vazomotorické symptomy, impotence a zhoršení kognitivních funkcí. Dlouhodobé užívání hormonální terapie je spojeno s redukcí kostní minerální denzity a následnými patologickými frakturami přibližně u 10% mužů.

Čtyři studie hodnotily adjuvantní podání hormonální terapie v kombinaci s radioterapií nebo se zahájením hormonální léčby po skončení radioterapie (2–5) (tabulka 3).

Studie Bolla 2002 sružovala pacienty s T1–T2 tumory, histologického gradu 3 nebo T3 a T4N0M0 onemocnění a podáním hormonů v adjuvanci po dobu tří let (2). Trial Pilepicha z roku 2005 pod názvem RTOG 85–31 zahrnoval nemocné s pozitivními lymfatickými uzlinami u všech T nebo onemocnění T3 bez ohledu na stav lymfatických uzlin (3). Podání adjuvantní hormonální terapie bylo zahájeno poslední týden radioterapie s pokračováním na neurčito nebo do progresse onemocnění. Zagarsova studie z roku 1988 (4)

Tabulka 1. Charakteristika studií s neoadjuvantní androgenní deprivací nebo souběžnou hormonální supresí ve spojení s radioterapií

Autoři	N	Doba HT	Experimentální rameno	FU, roky	Prim. cíl	Sekund. cíl	% N+	% GS 7–10	% T3, T4
Bolla 2002 (2) 2008 (7)	415	DH	Goserelin 3 roky + EBRT (70 Gy)	9,1	DFS	OS	3,4	34,1	91,0
Pilepich 2005 (3)	977	DH	Goserelin do progresse + EBRT (65–70 Gy)	7,6	LR, DM, DFS	CSS	26,9	62,2	69,8
See a Tyrrell 2005 (5)	1 370	DH	Bicalutamid 150 Gy (median 1,8 Gy + EBRT (64 Gy)	7,2	PFS	OS	1	24,6	22,0
D'Amico 2008 (8)	206	KT	AST 6 měsíců před + s 3D-EBRT (70 Gy)	7,6	BF	CSS, OS	0	72,3	0
Denham 2005 (9)	802	KT	AST 3 nebo 6 měsíců před + s EBRT (66 Gy)	5,9	Doba do LR, CSS	Doba do LR, Doba do DM	0	38,0	40,1
Laverdiere 2004 (10)	161	KT	AST 3 měsíce nebo 10 měsíců + EBRT (64 Gy)	5,0	BNED	NR	0	26,0	30,0
Roach 2008 (11)	456	KT	AST 4 měsíce před + s + EBRT (65–70 Gy)	12,6	LR	DFS, OS	8,1	65,9	70,0

HT – hormonální terapie; DH – dlouhodobá; KT – krátkodobá; FU – sledování; EBRT – zevní radioterapie; DFS – přežití bez příznaků onemocnění (disease-free survival DFS); LR – lokální relaps; BNED – bez biochemické aktivity onemocnění; OS – celkové přežití; AST – androgenní suprese; BF – biochemické selhání; CSS – karcinom specifické přežití; DM – vzdálené metastázy

Tabulka 2. Toxicita a kardiální úmrtí při kombinované léčbě

Toxicita	Počet pacientů a randomizovaných trialů	Relativní riziko (95 % CI)	p
Celková toxicita	2 050 (4 trialů)	0,92 (0,87–1,11)	0,41
GU toxicita	2 050 (4 trialů)	0,66 (0,36–1,22)	0,19
GI toxicita	2 050 (4 trialů)	0,69 (0,46–1,03)	0,07
Kardiální úmrtí	4 266 (6 trialů)	0,87 (0,70–1,09)	0,24

GU – genitourinární toxicita, GI – gastrointestinální toxicita

Tabulka 3. Přehled randomizovaných studií s adjuvantní hormonální léčbou během nebo po kurativní radioterapii

Studie	Lokalizace	Vstupní kritéria a charakteristika pacientů	Vylučující kritéria	Terapie (randomizace pacientů)
Bolla (2)	Evropská mezinárodní (1987–1995)	Nově diagnostikovaný T1–T2 prostatický adenokarcinom s WHO histologickým gradem 3 nebo T3–T4 adenokarcinom s různým gradem (< 80 let). PSA < 20 ng/ml u 17 % pacientů. Gleason score < 7 21 %, > 7 33 %, informovaný souhlas	Předchozí nádorové onemocnění (mimo adekvátně léčený bazocelulární karcinom kůže) nebo evidentní vzdálené metastázy zahrnující i spolené ilické nebo paraaortální lymfatické uzliny	RT, dávka 50 Gy na pánev po dobu 5 týdnů plus 20 Gy boost na prostatu po dobu 2 týdnů, n = 208 verzus RT + goserelin 3,6 mg sc každé 4 týdny od prvního dne RT po dobu 3 let, n = 207
Pilepich (3)	Multicentrická USA (1987–1992)	Histologicky verifikovaný adenokarcinom prostaty palpačně hmatný jako lokálně pokročilý (klinické stadium T3) nebo T1–2 s postižením regionálních lymfatických uzlin. Gleason score < 7 27 %, > 7 65 %, elevace alkalické fosfatázy 27 %, Karnofsky index > 60 %, podepsán informovaný souhlas	Pacienti s bulky primární lézi (25 cm ³). T2 primární tumor s negativními lymfatickými uzlinami	RT, dávka na prostatu 70 Gy, pánev 44–46 Gy, 33 frakcí, n = 489 verzus RT + goserelin (Zoladex) 3,6 mg sc s aplikací od posledního týdne RT do progresu
Zagars (4)	Multicentrická USA (1967–1973)	Pacienti s adenokarcinomem prostaty ve stadiu C, elevace alkalické fosfatázy 13 %, průměrný věk 64 let (51–73)	Žádná předchozí terapie pro karcinom prostaty	RT, dávka na prostatu 70 Gy, dávka na pánev 50 Gy po dobu 7 týdnů v 35 frakcích, n = 42 verzus RT + podání estrogenu, denně diethylstilbestrol 5–2 mg ihned po RT, doba podání na neurčito
Tyrell (5)	Mezinárodní	T1–T4 M0, bez postižení uzlin (ověřeno klinicky nebo patologicky) průměrný věk 69 let (47–85) Gleason score < 7 25 %, > 7 75 %, průměrná hodnota PSA 11,25 ng/ml (0,3–681,0)	Bez vzdálených kostních metastáz podle scintigrafie, předchozí systémová terapie, věkový limit 75 let	RT plus placebo, n = 671 verzus RT plus adjuvantní bicalutamid 150 mg/den po, n = 699

RT – radioterapie, n – počet nemocných, po – perorálně, sc – subkutánně

soustředila pacienty ve stadiu C (T3 a T4), kostní scan k vyloučení metastáz nebyl proveden. Trial ECP (Early Prostate Cancer Programme) zahrnoval muže s karcinomem prostaty T1–4M0 a adjuvantně podávaným bicalutamidem v dávce 150 mg na den. Radioterapie byla prováděná po dobu 7 týdnů s celkovou dávkou 70 Gy (5).

Všechny čtyři zmiňované studie hodnotily celkové přežití nemocných zařazených do uvedených trialů. Studie Bolla (2) z roku 2002 prokázala signifikantní přínos v 5letém přežití pro 78 % nemocných léčených kombinovanou terapií verzus 62 % nemocných léčených pouze radioterapií (p = 0,0002).

V trialu Pilepicha (3) bylo hodnoceno přežití po dobu 5 a 9 let, v rameni s kombinovanou terapií přežívalo 72 % a 62 % léčených, v rameni pouze s radioterapií 50 % a 38 % (p = 0,23).

Také Zagarsova (4) studie z roku 1988 neprokázala signifikantní rozdíl v celkovém přežití po dobu 5, 10 a 15 let ve prospěch adjuvantní hormonální léčby estrogeny (68 %, 42 % a 25 % pro kombinované rameno a 73 %, 53 % a 33 % pro rameno se samotnou radioterapií, p = 0,58). Studie EPC (5) po mediánu sledování 7,4 let pro-

kázala signifikantní prodloužení celkového přežití u nemocných s lokálně pokročilým karcinomem prostaty léčených adjuvantní hormonální léčbou (HR 0,65, 95 % CI 1,13–1,84, p = 0,03). V analýze, která zahrnuje nemocné těchto čtyř studií, byl prokázán efekt v 5letém celkovém přežití v adjuvantním podání hormonální léčby po předchozí radioterapii u lokálně pokročilých onemocnění (6). Pokud se zaměříme na přežití v závislosti na karcinomu prostaty (disease-specific survival = DSS), ve studii Bolla (2) je 5leté přežití u signifikantně vyššího procenta nemocných léčených adjuvantní hormonální léčbou (94 % verzus 79 %, p = 0,0001).

EPC trial (5) poukázal na snížení počtu úmrtí na karcinom prostaty u nemocných s lokálně pokročilým onemocněním, kteří byli adjuvantně léčeni bicalutamidem 150 mg (16,1 % verzus 24,3 %). Dále studie hodnotily přežití bez příznaků onemocnění (disease-free survival DFS).

V Bollově studii (2) 74 % nemocných léčených kombinovanou terapií přežívalo po dobu 5 let signifikantně lépe než 40 % léčených pouze radioterapií (p = 0,0001). Po dobu mediánu sledování 6,5 let u všech pacientů a 9,5 roku u žijících pacientů Pilepich (3) prokázal signifi-

kantní výhodu v přežití bez příznaků onemocnění po dobu 5 a 9 let u nemocných léčených hormonální léčbou po radioterapii ve srovnání s nemocnými léčenými pouze radioterapií (54 % a 10 %, verzus 33 % a 4 % p < 0,0001).

Také studie Zagarse (4) s podáním estrogenů po radioterapii prokázala signifikantní benefit v DFS u nemocných léčených kombinovanou terapií ve srovnání s monoterapií zářením v 5, 10, a 15 letech sledování (71 %, 63 % a 63 % verzus 49 %, 43 % a 35 %, p = 0,008).

Ve studii ECP (5) nemocní s lokálně pokročilým karcinomem prostaty léčení bicalutamidem v dávce 150 mg po dobu sledování 7,4 let přežívali bez příznaků základního onemocnění v signifikantně vyšším počtu (HR 0,56, 95 % I 0,40–0,78, p < 0,001). Kombinovaná terapie také zvyšuje lokální kontrolu onemocnění. Signifikantní výhoda přidání hormonální léčby k radioterapii (2) byla prokázána jak v lokoregionální kontrole (26,4 % verzus 1,7 % p < 0,0001), tak v incidenci vzdálených metastáz (29,2 % verzus 9,8 %, p < 0,0001). Také biochemická recidiva po dobu 5 a 9 let byla signifikantně lepší (3) ve skupině pacientů léčených oběma modalitami (54 % a 10 % verzus 33 % a 4 %, p < 0,0001)

Závěr

Pacienti s lokálně pokročilým karcinomem prostaty, kteří užívají hormonální terapii kombinovanou s radioterapií, mají z léčby nepochybně významný klinický benefit. Hormonální léčba významně snížila riziko úmrtí z jakékoli příčiny bez ohledu na dobu trvání léčby. Hormonální terapie je ale také spojená jak s akutními, tak s dlouhodobými komplikacemi.

Literatura

1. Bria E, et al. Does hormone treatment added to radiotherapy improve outcome in locally advanced prostate cancer? *Cancer* 2009; 115: 3446–3456.
2. 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(9327): 103–106.
3. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. 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.
4. Zagars GK, Johnson DE, Von Eschenbach AC, Husary DH. Adjuvant estrogen following radiation therapy for stage C

adenocarcinoma of the prostate: long-term results of prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14(6): 1085–1091.

5. Tyrrell CJ, Payne H, See WA, et al. Bicalutamide (Casodex) 150 mg as adjuvant to radiotherapy in patients with localised or locally advanced prostate cancer: results from the randomised Early Prostate Cancer Programme. *Radiation Oncol* 2005; 76(1): 4–10.
6. Shelley MD, Kumar S, Coles B, Wilt T, Staffurth J, Mason MD. Adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Cancer Treatment Reviews*, 2009; 35: 540–546.
7. Bolla M, Collette L, Van Tienhoven G, et al. Ten-year results 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: S30–S31.
8. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial *JAMA*. 2008; 99: 289–295.
9. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2005; 6: 841–850.
10. Laverdiere J, Nabid A, De Bedoya LD, et al. The efficacy and sequencing of a short course of androgen suppression

on freedom from biochemical failure when administered with radiation therapy for T2–T3 prostate cancer. *J Urol*. 2004; 171: 1137–1140.

11. Roach M 3rd, Bae K, Speight J, et al. 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: 585–591.
12. Bria E, Cuppone F, Giannarelli D, et al. Does Hormone Treatment Added to Radiotherapy Improve Outcome in Locally Advanced Prostate Cancer? *Cancer*. 2009; 115: 3446–3456.
13. D'Amico AV, Enham JW, Crook J, et al. Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 2420–2425.

Článek přijat redakcí: 27. 10. 2010

Článek přijat k publikaci: 18. 1. 2010

MUDr. Jana Katolická, Ph.D.
Onkologicko-chirurgické oddělení,
FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 53 Brno
jana.katolicka@fnusa.cz



Komentář ke článku dr. Katolické

„Hormonální terapie v radiační léčbě lokálně pokročilého karcinomu prostaty“

Urol. Praxi, 2011; 12(3): 170–172.

Karcinom prostaty (KP) je onemocnění se stále se zvyšující se incidencí. Navzdory uvedení PSA do praxe a migraci stadií k lokalizovaným formám onemocnění sice došlo ke snížení počtu nově diagnostikovaných lokálně pokročilých karcinomů, tyto však stále tvoří významnou část z celého spektra pacientů. Předoperační staging je dán digitálním rektálním vyšetřením, transrektální sonografií a stadiu může upřesnit i magnetická rezonance s endorektálně lokalizovanou cívkou. Přesto ve srovnání předoperačního a pooperačního stagingu dochází po radikální prostatektomii k downstagingu až u 25 % pacientů a chirurgický výkon tak i při prokázání pT3 či pT4 umožňuje u pacienta lepší lokální kontrolu. Proto má radikální operační výkon u vybraných pacientů ve stadiu cT3 dle doporučení Evropské urologické společnosti z letošního roku svá opodstatnění. Cílem předkládaného článku je shrnout současné poznatky o léčbě lokálně pokročilého karcinomu prostaty kombinací radioterapie a hormonální ablace.

V onkologii jsme svědky uvedení nových technik radioterapie zaměřené na cílový objem, tj. prostatu, semenné vázky a pánevní uzliny (z původní 3D RT na RT s modulovanou intenzitou, na RT řízenou obrazem či stereotaktickou RT). Novými trendy jsou eskalace dávky a hypofrakcionace. Užití neadjuvantní/konkomitantní/adjuvantní hormonální ablační léčby vychází z rozdělení pacientů do skupiny s nízkým, středním a vysokým rizikem dle D'Amico. Od toho se odvíjí nejen celková radiační dávka, ale i načasování hormonální léčby a délka. Problém však spočívá v tom, že stanovení stadia a gradingu karcinomu je do značné míry ovlivněno subjektivními faktory vyšetřujícího a tudíž je i rozdělení pacientů do rizikových skupin zatíženo potenciální chybou výběru. Ačkoli nemáme dosud kvalitní randomizované studie, jež by srovnávaly výsledky operační nebo radiační léčby pacientů s lokálně pokročilými karcinomy prostaty, byla provedena řada studií srovnávajících léčbu pokročilého KP radioterapií samotnou vs. v kombinaci s hormonální léčbou. Tyto studie se v detailech liší, což zhoršuje jejich reprodukovatelnost a aplikaci v klinické praxi. Konkrétně jde o rozdíly v použitém preparátu (chirurgická či medikamentózní kastrace, steroidní či nesteroidní antiandrogen), okamžik zahájení hormonální léčby (neadjuvantní, konkomitantní či adjuvantní) a její trvání (např. 6 měsíců až 3 roky). Výsledky klíčových studií kombinované léčby pokročilého KP jsou prezentovány výše v přehledném článku. Klíčovou se ukázala studie EORTC 22961 (tj. 6 měsíců kompletní androgenní blokáda před RT a následná aplikace LHRH analoga po dobu 2,5 roku), která prokázala zlepšení celkového přežití ve srovnání s observačním ramenem studie. Analýza jednotlivých rizikových parametrů z různých studií potvrdila, že z kombinované léčby profitují zejména muži s vysoce rizikovým karcinomem, naopak vliv ADT přidané k RT nebyl zjištěn u mužů s nízkým rizikovým karcinomem. Cílem kombinované léčby je zmenšení plánovaného objemu radioterapie a zvýšení její účinnosti, inhibice buněčného cyklu, a tím snížení rizika lokální a vzdálené recidivy. Kombinovaná léčba však s sebou nese i nežádoucí účinky plynoucí z každé samostatné formy léčby. Komplexní analýzou dat od téměř 3 000 mužů bylo zjištěno, že incidence 3. stupně gastrointestinální a genitourinární toxicity jsou v rámci neoadjuvance před RT nižší než v rameni se samotnou RT. Pacient s lokálně pokročilým KP musí být objektivně a komplexně informován o možnostech a perspektivách léčby jeho onemocnění vč. všech nežádoucích účinků z léčby plynoucích.

MUDr. Milan Král, Ph.D.

Urologická klinika LF UP a FN Olomouc, I. P. Pavlova 5, 779 00 Olomouc, milan.kral@fnol.cz