

# KARCINÓM PROSTATY – ZÁSADY HORMONÁLNEJ LIEČBY

Michal Horňák

Urologická klinika LF UK a FNsP, Bratislava – pracovisko Kramáre

Hormonálna manipulácia predstavuje základ liečby lokálne pokročilého a metastatického karcinómu prostaty. V súčasnosti sa hormonálna liečba vo zvýšenej miere používa tiež v skorších štádiách karcinómu prostaty. Článok opisuje základy hormonálnej regulácie prostaty, definíciu termínov a v súčasnosti najčastejšie používané typy hormonálnej liečby: bilaterálnu orchiektómiu, agonisty LHRH a nesteroidné a steroidné antiandrogény. Početné súčasné liečebné postupy pri karcinóme prostaty sú stále kontroverzné. Diskutuje sa o otázkach kombinovanej androgénovej blokady, intermitentnej androgénovej blokady, včasnej alebo odloženej liečby a možnostiach hormonálnej liečby progresie choroby u pacientov primárne liečených na lokalizovaný karcinóm prostaty. Dôraz sa kladie na sledovanie pacientov počas a po skončení hormonálnej liečby. U pacientov liečených agonistami LHRH sa upozorňuje na úlohu sledovania sérových hladín testosterónu.

**Kľúčové slová:** karcinóm prostaty, hormonálna liečba.

**Kľúčové slová MeSH:** nádory prostaty – terapia; karcinóm; cytostatiká hormonálne.

## PROSTATE CANCER – PRINCIPLE OF HORMONE THERAPY

Hormone manipulation represents the basis of therapy in the treatment of locally advanced and metastatic prostate cancer. Currently, hormone therapy is increasingly being used also in earlier stages of prostate cancer. The paper describes the basis of hormone regulations of prostate and the most often used types of hormone at present: bilateral orchiectomy, LHRH agonists and non-steroidal and steroidal antiandrogens. Many aspects of treatment of prostate cancer are still controversial. The following issues are discussed: combined androgen blockade, intermittent androgen blockade, early and deferred therapy and possibilities of treatment of relapse in patients previously treated for localised prostate cancer. The emphasis is given to the follow-up of patients after hormone treatment. In patients treated by LHRH agonists the role of testosterone control is highlighted.

**Key words:** prostate cancer, hormone treatment.

**Key words MeSH:** prostatic neoplasms – therapy; carcinoma; antineoplastic agents, hormonal.

Onkológia (Bratisl.), 2006, roč. 1 (3): 188–192

## Úvod

Výber optimálnej liečby karcinómu prostaty ovplyvňuje charakteristika nádoru (štádium choroby, stupeň diferenciácie nádorových buniek), prostatický špecifický antigén (PSA), vek, sprievodné choroby, celkový stav pacienta, predpokladané prežitie, účinnosť a vedľajšie účinky jednotlivých liečebných postupov, ich vplyv na kvalitu života a preferencie pacienta a lekára.

Podľa rozsahu choroby možno liečbu pacientov s karcinómom prostaty rozdeliť na liečbu karcinómu lokalizovaného v prostate (T1a – T2c) a liečbu lokálne pokročilého (T3 – T4 N0 M0) a metastatického karcinómu (N+ M+). Klasickú liečbu lokálne pokročilého a metastatického karcinómu prostaty predstavuje hormonálna liečba. V r. 1941 Huggins a Hodges (1) poukázali na priaznivý účinok chirurgickej kastrácie a podávania estrogénov na progresiu pokročilého karcinómu prostaty. Ich kľúčová štúdia sa stala základom hormonálnej liečby lokálne pokročilého a metastatického karcinómu prostaty. V ostatných rokoch sa hormonálna liečba začala vo zvýšenej miere používať aj vo včasných štádiách choroby, ako napr. u pacientov s výstupom PSA po radikálnej liečbe s kuratívnym účelom (radikálna prostatektómia, rádioterapia). Títo pacienti dostávajú hormonálnu liečbu v priebehu dlhého obdobia a sú náchylní na dlhodobé vedľajšie účinky tohto typu liečby (2, 3).

## Základy hormonálnej regulácie prostaty

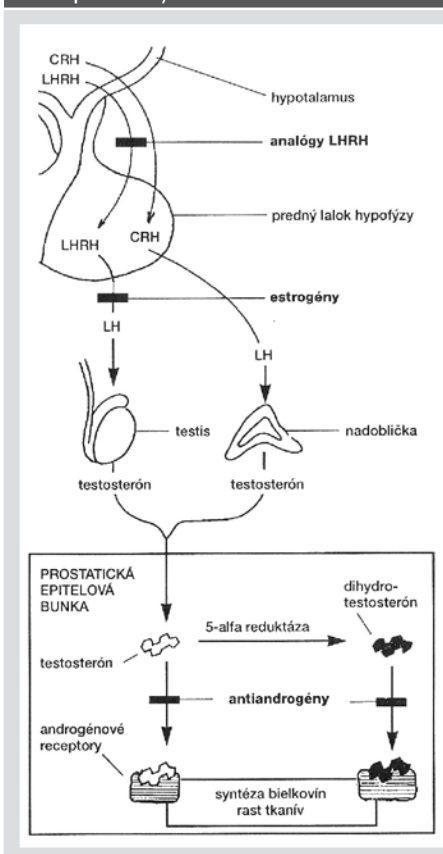
Bunky prostaty fyziologicky závisia od androgénov, ktoré stimulujú ich rast, funkciu a proliferáciu. Testosterón je podstatný pre rast a množenie prostatických buniek. Testes sú zdrojom prevažnej väčšiny androgénov, iba 5 – 10 % androgénov pochádza z nadobličiek (2, 3, 4).

Sekréciu testosterónu reguluje hypotalamo-hypofýzo-gonadálna os (obrázok 1). Hormón uvoľňujúci luteinizačný hormón (LHRH) stimuluje predný lalok hypofýzy, aby uvoľnil luteinizačný hormón (LH), LH stimuluje Leydigove bunky testes, ktoré vylučujú testosterón. V prostatickej epitelovej bunke sa testosterón konvertuje enzýmom 5-alfa-reduktáza na približne 10-násobne účinnejší 5-alfa-dihydrotestosterón (DHT). Ak prostatická bunka nemá dostatok androgénov, podstúpi apoptózu (programovanú smrť).

## Typy hormonálnej liečby

Základom hormonálnej liečby je odstránenie alebo vyradenie účinku androgénov, ktoré vylučujú semenníky a nadobličky. Prerúšením hypotalamo-hypofýzo-gonadálnej osi na rôznej úrovni možno vyradiť pôsobenie androgénov na bunky prostaty (obrázok 1). V zásade všetky postupy hormonálnej manipulácie znižujú množstvo androgénov. Na spôsob,

Obrázok 1. Vyradenie pôsobenia androgénov na bunky prostaty prerušením hypotalamo-hypofýzo-gonadálnej osi na rôznej úrovni (hrubá čiara ukazuje miesto prerušenia).



ako a kedy vyradiť účinok androgénov, sú protirečivé názory a v súčasnosti nie je známy najvhodnejší postup. Hoci je známe, že hormonálna manipulácia zlepšuje kvalitu života pacientov s lokálne pokročilým a metastatickým karcinómom, predsa ide len o paliatívnu liečbu, ktorá nevylicí karcinóm.

Androgénová deprivácia sa môže dosiahnuť buď potlačením sekrécie testikulárnych androgénov chirurgickou alebo medikamentóznou kastráciou, alebo inhibíciou androgénov na úrovni ich receptorov v bunkách prostaty. Tieto dva spôsoby sa môžu kombinovať s cieľom dosiahnuť stav označovaný ako kombinovaná androgénová blokáda (KAB).

#### Definícia termínov (5):

1. **Kastrácia:** Liečba (napr. hormónom uvoľňujúcim luteinizačný hormón) alebo postup (napr. obojstranná orchiektómia), ktoré znižujú sérové hladiny testosterónu.
2. **Antiandrogénová liečba:** Liečba, pri ktorej je androgénový receptor v bunke prostaty blokovaný a nemožno ho aktivovať testosterónom; sú steroidné a nesteroidné antiandrogény.
3. **Androgénová depriváčna liečba (ADL):** Liečba alebo postup, pri ktorom sa androgénový receptor cieľových buniek neaktivuje buď pre zníženie tvorby testosterónu, alebo kvôli blokáde androgénového receptora; ADL predstavuje kastrácia (chirurgická alebo medikamentózna), antiandrogénová liečba alebo ich kombinácie.
4. **Kombinovaná androgénová blokáda (KAB):** Kombinácie medikamentózne kastrácie a antiandrogénov.
5. **Včasná depriváčna liečba:** Androgénová depriváčna liečba začína v čase diagnostiky metastatického, recidivujúceho alebo progresívneho karcinómu prostaty.
6. **Odložená depriváčna liečba:** Odloženie androgénovej depriváčnej liečby až na obdobie prítomnosti subjektívnych alebo objektívnych príznakov.

### Liečebné postupy znižujúce hladiny testosterónu

#### Obojstranná orchiektómia

**Biologické vysvetlenie:** Testosterón hrá kritickú úlohu v podpore rastu karcinómu prostaty. Po bilaterálnej orchiektómii sérové hladiny testosterónu v priebehu 24 hod. poklesnú na kastračnú úroveň (< 0,7 nmol/l; < 20 ng/dl). Obojstranná orchiektómia urobená buď technikou totálnej orchiektómie alebo subkapsulárne (s ponechaním tunica albuginea a epididymis) je jednoduchá operácia, prakticky bez komplikácií, ktorú možno urobiť v lokálnej anestézii. V ostatných rokoch sa znižuje počet indikácií obojstrannej orchiektómie, čo možno pripísať vplyvu po-

sunu smerom k včasnému štádiu choroby a zavedeniu rovnako účinných medikamentózných spôsobov kastrácie. Chirurgická kastrácia sa však stále považuje za „zlatý štandard“ androgénovej depriváčnej liečby, oproti ktorej sa hodnotia všetky ostatné liečebné postupy.

**Výhody:** Úľava začína krátko po orchiektómii. Operácia vylučuje možné problémy spojené s medikamentóznou liečbou a náklady na operáciu sú nízke.

**Nevýhody:** Operácia je spojená s malým rizikom komplikácií ako je infekcia rany, hematóm mieška a bolesti. Hlavný nedostatok obojstrannej orchiektómie predstavuje negatívny psychologický vplyv; niektorí muži ju považujú za neprijateľné ohrozenie ich mužnosti. Ak má pacient možnosť výberu medzi operáciou a medikamentóznou kastráciou, rozhodne sa pre medikamentóznou liečbu. Po dosiahnutí nízkych hladín testosterónu môžu pacienti trpieť návalmi tepla, prírastkom na hmotnosti, labilnými náladami, gynekomastiou, únavou, malátnosťou, zmenami kognitívnych funkcií a/alebo stratou libida; dlhodobé kastračné hladiny testosterónu môžu spôsobiť osteoporózu, stratu svalovej hmoty a hypercholesterolémiu.

#### Agonisty hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH)

**Biologické vysvetlenie:** Dlho pôsobiaci agonisty LHRH (buserelín, goserelín, leuprolerín a triptorelín) sa používajú v liečbe pokročilého karcinómu prostaty už viac ako 15 rokov a súčasne sú dominantnou formou androgénovej depriváčnej liečby (3, 6). Ide o syntetické analógy LHRH, dodávané ako depotné injekcie a podávané raz za 1, 2 alebo 3 mesiace, ktoré zasahujú do hypotalamo-hypofýzo-gonadálnej osi. Spočiatku stimulujú hypofýzárne LHRH receptory, navodia prechodný vzostup luteinizačného hormónu (LH) a hormónu stimulujúceho folikuly (FSH) a následne zvýšia tvorbu testosterónu, známu ako „syndróm vzplanutia“ (*flare-up phenomenon*), ktorý začína približne o 2 – 3 dni po prvej injekcii a trvá približne prvý týždeň liečby. Trvalá stimulácia LHRH agonistami má nakoniec za následok pokles LHRH receptorov a následné potlačenie sekrécie hypofýzárneho LH a FSH a tvorby testosterónu. Hladina testosterónu poklesne na kastračnú úroveň (< 0,7 nmol/l; < 20 ng/dl). Oefelein a Cornum (7) však upozornili, že 5 – 13 % pacientov liečených súčasnými agonistami LHRH nedosiahne kastračné hodnoty. Z tohto dôvodu Zlotta a spol. (8) odporúčajú v priebehu liečby agonistami LHRH monitorovať hladiny sérového testosterónu.

V r. 2002 Chu a spol. (9) upozornili na nový depotný prípravok leuprolid acetátu s novým systémom uvoľňovania, ktorý je schopný dosiahnuť vyššie uve-

dené kastračné hodnoty. V našej literatúre sa touto problematikou zaoberal Kliment (10).

**Výhody:** Po prvej injekcii agonistov LHRH poklesnú hladiny testosterónu o 3 – 4 týždne na kastračnú úroveň. Po dlhodobej aplikácii agonistov LHRH sa hladiny testosterónu nemusia vrátiť na tú istú úroveň, ale príznaky hypotestosteronémie sa upravujú do 6 – 9 mesiacov po prerušení liečby.

**Nevýhody:** Agonisty LHRH znížením hladín testosterónu spôsobujú vedľajšie účinky kastrácie (pozri: *Orchiektómia – nevýhody*). Nevýhodou týchto látok je krátkodobá (2- až 3-týždňová) stimulácia testosterónu pred zastavením tvorby androgénov. Klinicky títo pacienti s pokročilou chorobou môžu mať „syndróm vzplanutia“, charakterizovaný zhoršením subjektívnych a objektívnych príznakov choroby. Z týchto dôvodov sú agonisty LHRH kontraindikovaní v monoterapii u mužov s hroziacou kompresiou miechy, obštrukciou močových ciest alebo s bolesťami pre možnú exacerbáciu príznakov. V klinickej praxi možno tomuto syndrómu predísť podaním nesteroidných antiandrogénov ako sú bicalutamid, flutamid a nilutamid. Odporúča sa začať podávať antiandrogény v ten istý deň ako depotnú injekciu agonistov LHRH a v liečbe pokračovať 2 týždne. U pacientov s hroziacou kompresiou miechy treba zvážiť alternatívny postup, napr. bilaterálnu orchiektómiu.

#### Estrogény

**Biologické vysvetlenie:** Estrogény predstavujú klasickú formu hormonálnej liečby. Mechanizmus činnosti je mnohoraký: znížená sekrécia LHRH (mechanizmom spätnej väzby), inaktivácia androgénov, priame potlačenie funkcie Leydigových buniek a priama cytotoxicita na prostatický epitel (iba in vivo). Najčastejšie používaný estrogén je dietylstilbestrol (DES).

**Výhody:** DES má výhodu v jednoduchej aplikácii (denne 1 tableta), oproti orchiektómii je bez emočného vplyvu a oproti agonistom LHRH ide o ekonomicky nenáročnú liečbu.

**Nevýhody:** DES je spojený so významnou kardiovaskulárnou toxicitou vrátane infarktu myokardu, náhlejšej cievej mozgovej príhody a pľúcnej embólie, hlavne pri vyšších denných dávkach. Vylúčenie jedincov s anamnézou kardiovaskulárnych chorôb a ani podávanie warfarínu nezabraňujú komplikáciám. DES nie je u nás na trhu.

### Inhibícia androgénov na úrovni ich receptorov v bunkách prostaty

#### Antiandrogény

Antiandrogény súperia s testosterónom a DHT o väzbu na receptory v jadre prostatickej bunky,

s cieľom podporiť apoptózu a zabrániť rastu karcinómu prostaty (11). Tieto perorálne podávané zlúčeniny sa klasifikujú podľa ich chemickej štruktúry na steroidné (napr. cyproterón acetát) a nesteroidné, tzv. čisté (napr. bicalutamid, flutamid a nilutamid). Obe skupiny účinkujú ako konkurenti androgénov na úrovni receptora; kým toto je jediná činnosť nesteroidných antiandrogénov, steroidné antiandrogény majú navyše progesterónové vlastnosti s centrálnou inhibíciou hypofýzy. V dôsledku toho nesteroidné antiandrogény neznižujú hladiny testosterónu, ktoré zostanú normálne, alebo dokonca mierne zvýšené.

#### Nesteroidné antiandrogény

**Biologické vysvetlenie:** Nesteroidné antiandrogény kompetitívne inhibujú androgénové receptory v cieľovom tkanive. Počas terapie sa zvyšujú hladiny testosterónu. Monoterapia s nesteroidnými antiandrogénmi ukazuje porovnateľné prežívanie s orchiektómiou, ale s menšou toxicitou, hlavne s ohľadom na stratu libida, celkový zdravotný stav a denzitu kostí (12). Bicalutamid v dávke 150 mg denne predstavuje alternatívu kastrácie u pacientov s lokálne pokročilým karcinómom prostaty (T3 – T4 N0 M0) a u vybratých, dobre informovaných pacientov s metastatickým karcinómom (M+ N+). Nemal by sa podávať pacientom s lokalizovaným karcinómom (T1a – T2c) (3).

**Výhody:** Nesteroidné antiandrogény majú reverzibilné vedľajšie účinky po vysadení liečby. Všeobecné prežívanie je porovnateľné s orchiektómiou. S ohľadom na rozdielne polčasy sa bicalutamid aplikuje jedenkrát a flutamid 3-krát denne. Hoci sa nesteroidné antiandrogény v monoterapii priamo neporovnávali, tri dostupné nesteroidné antiandrogény sa neodlišujú v závažnosti farmakologických vedľajších účinkov, menovite gynekomastie, bolesti prsníkov alebo návalov tepla. Sú však rozdiely v nefarmakologických vedľajších účinkoch, pričom bicalutamid ukazuje priaznivejšiu bezpečnosť a znášanlivosť ako flutamid a nilutamid (3).

**Nevýhody:** Prerušenie liečby pre vedľajšie účinky bolo potrebné u 4 – 10 % pacientov (najviac s flutamidom) (5). Počas monoterapie sa vyskytovala gynekomastia (až v 39 %). Hepatotoxicitá sa zaznamenala pri všetkých nesteroidných antiandrogénoch.

#### Steroidné antiandrogény

**Biologické vysvetlenie:** Cyproterón acetát je steroidný antiandrogén s progesterónovými vlastnosťami (mechanizmus spätnej väzby) a priamym účinkom na androgénové receptory.

**Výhody:** V prežívaní pacientov liečených DES a cyproterón acetátom nie sú podstatné rozdiely, hoci kardiovaskulárne vedľajšie účinky sú omnoho

častejšie u pacientov liečených DES (3 mg denne). Ako pri nesteroidných antiandrogénoch, „syndrómu vzplanutia“ na začiatku liečby agonistami LHRH možno predísť podaním cyproterón acetátu.

**Nevýhody:** Pretože steroidné antiandrogény znižujú hladiny testosterónu, hlavný farmakologický vedľajší účinok je zníženie libida a erektilná dysfunkcia; gynekomastia je zriedkavá. Nefarmakologické vedľajšie účinky sú kardiovaskulárna toxicita (4 – 40 % pre cyproterón acetát) a hepatotoxicita.

#### Kombinovaná liečba (KAB)

Hoci sérové hladiny testosterónu sa kastráciou znižia až na 95 %, intraprostatické androgénové stimuly sa udržiavajú konverziou cirkulujúcich androgénov nadobličkového pôvodu na DHT v bunkách prostaty. Činnosť týchto nadobličkových androgénov sa blokuje pridaním antiandrogénov buď k chirurgickej, alebo medikamentózne kastrácii – koncept známy ako kombinovaná (kompletná, maximálna alebo totálna) androgénová blokáda (KAB).

Početné klinické štúdie sa realizovali s kompletnou androgénovou blokádou oproti monoterapii s protichodnými výsledkami. Na základe nedávnych systematických prehľadov a metaanalýz možno vyvodíť záver, že 5-ročné sledovanie KAB poskytuje malú výhodu prežívania (menej ako 5 % pacientov), ak sa porovnáva s monoterapiou (13). Ostáva na diskusii, či táto malá výhoda, ak vôbec existuje, má význam v bežnej klinickej praxi.

#### Intermitentná androgénová blokáda (IAB)

Z doteraz neobjasnených príčin dlhodobá KAB, ktorá stimuluje apoptózu prostatických buniek prestane pôsobiť na celú populáciu malígnych buniek, takže po rôzne dlhom období (v priemere 24 mesiacov) nádor nevyhnutne progreduje a charakterizuje ho rast nezávislý od androgénov. Zdôvodnenie IAB je založené na (14):

1. pozorovaní, že androgénová deprivácia oddialí progresiu nádoru u väčšiny pacientov, ale zriedka má kuratívny účinok; preto treba brať do úvahy kvalitu života;
2. predpoklade, že včasná androgénová deprivácia je účinnejšia ako odložená;
3. hypotéze, že ak nádorové bunky prežijú odstránenie androgénov, možno ich návratom androgénov prinútiť postupovať normálnymi cestami diferenciácie a obnoviť a predĺžiť ich apoptotický potenciál a závislosť od androgénov.

Teda IAB môže mať dve ďalšie výhody: zlepšenie kvality života (počas obdobia bez liečby) a zníženie nákladov na liečbu. Početné klinické štúdie fázy II ukázali realizovateľnosť IAB pri metastatickej alebo biochemicky recidivujúcej chorobe, s odpoveďou PSA a zlepšením príznakov podobne ako pri dlhodo-

bej KAB, ale prospektívne, randomizované a kontrolované klinické štúdie fázy III stále prebiehajú a úda je hodnotiace prežívanie a kvalitu života nie sú ešte konečné (15).

Hoci IAB sa v súčasnosti podáva pacientom s karcinómom prostaty v rôznych štádiách, tieto štúdie treba považovať za experimentálne.

#### Včasná alebo odložená liečba

Najvhodnejší čas začiatku hormonálnej liečby u pacientov s pokročilým karcinómom prostaty je stále kontroverzný. Predmetom diskusie je otázka, či je indikovaná androgénová depriváčna liečba pri asymptomatickej metastatickej chorobe už v čase diagnózy alebo až po objavení sa subjektívnych a objektívnych príznakov klinickej progresie.

Podľa analýz včasná androgénová supresia signifikantne zniží progresiu choroby a výskyt komplikácií, ale nezlepší špecifické prežívanie a je relatívne malým prínosom pre celkové prežívanie. Na základe systematického prehľadu literatúry nedávno publikované klinické návody ASCO (5) o počiatkovej hormonálnej liečbe metastatického, recidivujúceho a progresívneho karcinómu prostaty závislého od androgénov uzavierajú, že nemožno robiť závery o začiatku hormonálnej liečby pri pokročilom karcinóme prostaty, pokiaľ sa v štúdiách nebudú používať moderné diagnostické a biochemické testy a štandardné sledovanie pacientov.

#### Androgénová depriváčna liečba v spojení s primárnou kuratívnu liečbou

Hormonálna liečba sa vo zvýšenej miere používa spolu s primárnou liečbou s kuratívnym účelom (radikálna prostatektómia, rádioterapia) u pacientov s lokalizovaným karcinómom prostaty (T1a – T2c). Dôvod na použitie doplnkovej hormonálnej liečby je skutočnosť, že signifikantná časť pacientov, ktorá sa lieči kuratívnu liečbou, bude mať progresiu choroby a môže zomrieť na karcinóm prostaty.

Možnosti pre pacientov, ktorí dostávajú hormonálnu liečbu ako doplnok primárnej liečby predstavuje **neoadjuvantná hormonálna liečba** – krátkodobá, používaná bezprostredne pred primárnou liečbou, a **adjuvantná hormonálna liečba** – dlhodobá, podávaná bezprostredne po primárnej liečbe s kuratívnym úmyslom. Cieľom každej doplnkovej liečby je zlepšiť výsledky primárnej liečby.

Indikácie hormonálnej liečby pri **lokalizovanom karcinóme** (T1a – T2c) podľa návodov *Európskej urologickej spoločnosti* predstavujú:

1. pacienti s vysoko rizikovou chorobou (T2c alebo Gleason > 7 alebo PSA > 20 ng/ml) a/alebo pacienti nevhodní na operáciu s očakávanou dĺžkou života 5 – 10 rokov by sa mali liečiť krátko-

dobou neoadjuvantnou alebo konkominantnou liečbou,

2. hormonálnu liečbu ako monoterapiu by mali dostávať iba pacienti nevhodní na kuratívnu liečbu (3, 16).

Pri **lokálne pokročilom karcinóme** (T3 – T4 N0 M0) sa za štandardnú liečbu považuje kombinácia rádioterapie a hormonálnej liečby. Krátka neoadjuvantná hormonálna liečba a následná rádioterapia sú vhodné pre pacientov s Gleasonovým skóre 7 – 10. Hormonálna liečba ako monoterapia sa odporúča iba u symptomatických pacientov (3, 16).

**Biochemické zlyhanie po radikálnej liečbe.** Po radikálnej prostatektómii dve za sebou idúce hodnoty PSA > 0,2 ng/ml predstavujú recidívu karcinómu; po rádioterapii tri za sebou idúce hodnoty PSA vyššie ako predchádzajúci nadír hovoria o progresii karcinómu. Odporúčaná liečba pri lokálnej recidíve je rádioterapia a pri vzdialených metastázach včasná hormonálna liečba (3, 16).

**Positívne lymfatické uzliny/metastatická choroba** (N+, M+). Liečebné návody odporúčajú včasnú hormonálnu liečbu.

### Sledovanie pacientov liečených hormonálnou liečbou

Veľká časť pacientov liečených hormonálnou liečbou má buď metastatický (N+ M+) alebo lokálne pokročilý karcinóm prostaty (T3 – T4). To ovplyvňuje schému sledovania, lebo biochemické zlyhanie je často spojené s rýchlym nástupom progresie príznakov. Existujú štyri hlavné úlohy monitorovania (2, 3):

1. sledovať odpoveď na hormonálnu liečbu,
2. zaistiť dodržiavanie liečby,
3. zistiť možnú komplikáciu hormonálnej liečby,
4. riadiť paliatívne liečebné postupy hormonálne rezistentného karcinómu prostaty.

Klinické návody EAU odporúčajú sledovať pacientov každých 3 – 6 mesiacov a mali by zahŕňať špecifickú anamnézu, digitálne rektálne vyšetrenie, zhodnotenie príznakov a meranie sérových hladín PSA (2, 3).

**Sledovanie PSA:** Pri sledovaní priebehu karcinómu prostaty je PSA dobrým markerom. Mnohí autori študovali prognostickú hodnotu PSA (predpoveď trvania odpovede na hormonálnu liečbu) buď z počiatočnej hodnoty PSA pred liečbou, alebo z poklesu PSA počas prvých 3 – 6 mesiacov. Počiatočná hodnota PSA odráža rozsah metastatickej choroby a nemala by sa používať ako predpoveď trvania odpovede na liečbu. Hodnoty PSA po 3 – 6 mesiacoch hormonálnej liečby majú vzťah k prognóze choroby. Podskupina pacientov s normálnymi hladinami PSA v období 3 – 6 mesiacov od začiatku liečby predsta-

vuje skupinu s najvyššou pravdepodobnosťou dlhotrvajúcej odpovede na hormonálnu liečbu. Toto kritérium však neplatí absolútne u každého pacienta.

Po počiatočnej fáze priaznivej odpovede na hormonálnu liečbu, by sa pacienti mali pravidelne monitorovať s cieľom zistiť a liečiť každú komplikáciu, lebo klinická progresia choroby sa vyskytuje u pacientov s metastatickým karcinómom po priemernej dobe 12 – 18 mesiacov liečby. Pravidelné kontroly PSA u asymptomatických pacientov privedú k včasnej diagnostike biochemického zlyhania, lebo vzostup hladín PSA spravidla o niekoľko mesiacov predchádza začiatku klinických príznakov.

Ďalšie odporúčané postupy sledovania na zistenie progresie sú monitorovanie hladín kreatinínu, hemoglobínu a hladín alkalických fosfatáz (3). Súčasne existujú dôkazy, že nie všetky agonisty LHRH sú rovnako účinné pri dosahovaní kastročných hladín. Rutinné meranie sérových hladín testosterónu v bežnej klinickej praxi je potrebné (8, 10). Autori odporúčajú meranie hladín testosterónu pred liečbou agonistami LHRH a pri sledovaní odpovede na liečbu LHRH. Meranie testosterónu by malo byť kľúčovým bodom pred liečbou a počas monitorovania pacientov s karcinómom prostaty.

### Hormonálne refraktérny karcinóm prostaty (HRKP)

I keď sa u pacientov s pokročilým karcinómom prostaty dosiahne subjektívna a objektívna odpoveď, v priebehu 3 – 5 rokov je väčšina karcinómov

refraktérnych na hormonálnu liečbu. HRKP je definovaný aspoň dvoma po sebe idúcimi vzostupmi hladín PSA (vyšetrených v dvojtýždňovom intervale) u pacientov s kastročnými sérovými hladinami testosterónu (< 0,7 nmol/l; < 20 ng/dl) (2, 3).

Napriek zlyhaniu hormonálnej liečby je dôležité pokračovať v androgénovej deprivačnej liečbe. U pacientov pôvodne liečených agonistami LHRH pri progresii choroby a nekastračných hladinách testosterónu v sére je indikovaná orchiektómia. Ak pacienti nedostávajú antiandrogény, mali by sa liečiť antiandrogénmi a naopak, ak primárna liečba obsahovala antiandrogény treba ich vysadiť („syndróm vysadenia androgénov“).

### Záver

Hormonálna liečba predstavuje významný a účinný liečebný postup pri liečbe pacientov s karcinómom prostaty, ale postup je obmedzený toxicitou a neodvratným vznikom hormonálne refraktérnej choroby. Hoci nové liečivá a postupy vzbudzujú nádej, sme stále vzdialení od dokonalých liečiv. Kombinácia menej toxických liečiv a spoznanie mechanizmov vzniku nezávislosti od androgénov spolu s prevenciou vzniku refraktérnej choroby budú posilmi novej éry v hormonálnej liečbe.

prof. MUDr. Michal Horňák, DrSc.

Urologická klinika LF UK a FNsP

Limbová 5, 833 05 Bratislava – pracovisko Kramáre

e-mail: michal.hornak@chello.sk

### Literatúra

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. *Cancer Res* 1941; 1: 293–297.
2. Aus G, Abbou CC, Bolla M, Heidenreich A, van Poppel H, Schmid H-P, Wolff JM, Zattoni F. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2005; 48: 546–551.
3. Aus G, Abbou CC, Bolla M, Heidenreich A, van Poppel H, Schmid H-P, Wolff JM, Zattoni F. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology: Arnhem 2006, s. 1–106.
4. Kliment J. Liečba metastazujúceho karcinómu prostaty. In: Kliment J, Horňák M. Karcinóm prostaty. Martin, Vydavateľstvo Osveta 1999, s. 210–258.
5. Loblaw DA, Mendelson DS, Talcott JA, Virgo KS, Sommerfield MR, Ben-Josef E, Middleton R, Porterfield H, Sharp SA, Smith TJ, Taplin ME, Vogelzang NJ, Wade JL Jr, Bennet CL, Scher HJ. American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent or progressive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2927–2941.
6. Oefelein MG, Resnick MI. Effective testosterone suppression for patients with prostate cancer: is there a best castration? *Urology* 2003; 62: 207–213.
7. Oefelein MG, Cornum R. Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm. *J Urol* 2000; 164: 726–729.
8. Zlotta AR, Abrahamson P-A, Tombal B, Berges R, Debryne F. Hormone therapy: improving therapy decisions and monitoring. *Eur Urol Supplements* 2006; 5: 369–376.
9. Chu FM, Jayson M, Dineen MK, Perez R, Harkaway R, Tyler RC. A clinical study of 22.5 mg. La – 2550: a new subcutaneous depot delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2002; 168: 1199–1203.
10. Kliment J. Novšie trendy v hormonálnej liečbe karcinómu prostaty a jej monitorovaní. *Edukafarm Medinews* 2006; 4: 36–41.
11. Anderson J. The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer. *BJU Int* 2003; 91: 455–461.
12. Iversen P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. *Urology* 2002; 60 (suppl 3A): 64–71.
13. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, Hasselblad V, Albertsen PC, Bennet 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: 361–376.
14. Gleave M, Goldenberg SL. Intermittent androgen suppression for prostate cancer: rationale and clinical experience. In: Kirby RS, Partin AW, Feneley MR, Kellogg Parsons J. *Prostate Cancer: Principles and Practice*. London, Taylor and Francis, s. 967–977.
15. Pether M, Goldberg SL. Intermittent androgen suppression. *BJU Int* 2004; 93: 258–261.
16. Alcazar A, Teillac P. Hormone therapy for prostate cancer: Guidelines versus clinical practice. *Eur Urol Supplements* 2006; 5: 362–368.