

# Zásady hormonálnej liečby metastatického karcinómu prostaty

**Doc. MUDr. Frederico Goncalves, PhD.**

Cuimed, s. r. o., Urologická ambulancia, Bratislava

Hormonálna manipulácia v liečbe karcinómu prostaty je známa viac ako 100 rokov a predstavuje štandardnú liečbu metastatického ochorenia. V ostatnom čase rutinné vyšetrenie PSA (prostatického špecifického antigénu) u mužov nad 50 rokov viedlo k výraznému poklesu metastatického ochorenia v čase diagnózy. Autor uvádza zásady hormonálnej liečby karcinómu prostaty s ohľadom na prognostické faktory nádoru, ale aj pacienta.

**KLúčové slová:** karcinóm prostaty, metastatické ochorenie, hormonálna liečba.

## Metastatic prostate cancer: principles of hormonal treatment

Hormonal manipulation in prostate cancer therapy is known for more than a century and it still persists as a treatment of choice in presence of distant metastases. Recently with the wide use of PSA (prostatic specific antigen) evaluation in males above 50 years a dramatic decrease of metastatic disease at diagnosis was observed. Author presents the essential principles of hormone therapy considering prognostic factors of not only the disease, but also the patient himself.

**Key words:** prostate cancer, metastatic disease, hormone therapy.

## Úvod

Hormonálna manipulácia v liečbe karcinómu prostaty je známa viac ako 100 rokov. Pre nedostatok poznania o účinkoch androgénových hormónov vo vzťahu k vzniku a k proliferácii karcinómu prostaty sa táto metóda stala populárnou až koncom 30. rokov minulého storočia. Roku 1941 Huggins a Hodges (1) publikovali prácu, v ktorej demonštrovali závislosť tkaniva prostatickej žľazy od sexuálnych hormónov a prezentovali prvé klinické výsledky. Závislosť rastu prostaty od androgénov autori zdokumentovali poklesom kyslej fosfatázy a zmiernením subjektívnych ťažkostí u pacientov s metastázami karcinómu prostaty. Otvorila sa cesta pre hormonálnu manipuláciu tohto ochorenia a pre ďalší rozvoj výskumu benígnej prostatickej hyperplázie a rakoviny prostaty. Bilaterálna orchiektómia a liečba diethylstilbestrolom (DES) sa stala štandardnou liečbou pokročilého karcinómu prostaty. Autori boli o niekoľko rokov neskôr za poznatky získané touto prácou odmenení Nobelovou cenou za medicínu.

Od tohto objavu sa hormonálna manipulácia iba veľmi málo zmenila. Pre výrazné vedľajšie účinky estrogénovej liečby sa postupne menil názor na aplikáciu týchto preparátov a pridali sa nové koncepcie liečby s cieľom zamedziť alebo zastaviť účinok androgénov na prostatu (2). Medzníkom v liečbe karcinómu prostaty sa stala priekopnícka práca Schallyho et al. (3), ktorou v roku 1971 definitívne objasnili štruktúru hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH). Odvtedy sa vytvorili početné syntetic-

ké analógy LHRH náhradou D-aminokyseliny v polohe 6 a 10 polypeptidického reťazca a zmeňnou N-terminálu náhradou etylamínu za glycín. Táto modifikácia polypeptidického reťazca LHRH viedla k vytvoreniu zlúčenín so silnejším účinkom (superagonista). Pri porovnaní s prirodzeným LHRH, syntetický superagonista má zvýšenú afinitu k receptorom LHRH, a zároveň zvýšenú odolnosť polypeptidického reťazca k degradačným enzýmom. Aj táto práca za svoj nesmierny význam v liečbe hormonálne závislých nádorov bola odmenená Nobelovou cenou.

Antiandrogény tvoria ďalšiu skupinu chemických preparátov, ktoré svojimi farmakologickými vlastnosťami vedú k narušeniu väzby androgénov na androgénový receptor v cieľovej bunke. Antiandrogény alebo antagonisti androgénového receptora sa objavili začiatkom 70. rokov minulého storočia. Potreba týchto preparátov v liečbe karcinómu prostaty vznikla predovšetkým ako odpoveď na nepriaznivé účinky estrogénovej liečby a neprijateľný postoj pacientov k orchiektómii. Tieto syntetické látky kompetitívne konkurujú s prirodzenými androgénmi, predovšetkým dehydrotestosterónom (DHT), o väzbu na hormonálnu sekvenciu androgénového receptora. Táto väzba znemožňuje spustenie biochemických pochodov, ktorými sa vyznačuje činnosť androgénov v cieľovej bunke. Antiandrogény vyvolávajú apoptózu epitelových buniek a regresiu nádorovej masy. „Čisté“ antiandrogény pritom nenarušujú tvorbu testosterónu, lebo ich účinok sa uplatňuje iba v cieľovej bunke. Podľa chemickej skladby

a podľa spôsobu účinku sa antiandrogény delia na steroidné a nesteroidné, takzvané „čisté“.

Hormonálna liečba je štandardná liečba pokročilého štádia ochorenia. V ostatnom čase sa väčšina karcinómov prostaty diagnostikuje vo včasnom štádiu a ubúda počet pacientov s metastatickým ochorením v čase diagnostiky. Pribúda však počet tých, u ktorých zlyhala liečba s úmyslom vyliečenia ochorenia. Tento fakt nás stavia pred nové otázky s ohľadom na predĺženie času do progresie (hormonálne refraktérne ochorenie), prežívanie pacientov, vedľajšie účinky hormonálnej liečby a s tým súvisiacu kvalitu života postihnutého jedinca. V tomto kontexte sa v budúcnosti bude význam hormonálnej manipulácie stále zvyšovať. Z tohto dôvodu sa v nasledujúcich rokoch musia riešiť viaceré otázky súvisiace s liečbou lokálne pokročilého a metastazujúceho karcinómu prostaty:

1. Aká je optimálna hormonálna liečba s ohľadom na prognostické faktory zo strany pacienta a zo strany samotného karcinómu?
2. Neodjuvantná a adjuvantná liečba pri postupoch s úmyslom vyliečenia sú opodstatnené?
3. Kedy začať liečbu?
4. Aký liečebný postup hormonálnej manipulácie je vhodný? Monoterapia, kombinovaná liečba, kontinuálne alebo intermitentné podávanie?
5. Ako zlepšiť kvalitu života pacientov dlhodobo hormonálne liečených?
6. Aké mechanizmy hrajú úlohu pri vzniku hormonálnej rezistencie, a ktorá skupina pacientov je bezprostredne ohrozená rezistenciou na hormonálnu liečbu karcinómu prostaty?

Onkológia (Bratisl.), 2014; roč. 9(4): 209–211

Pre rozsiahlosť témy sa v tomto článku nedá odpovedať na všetky otázky, ktoré súvisia so zásadami hormonálnej liečby. Preto sa obmedzím na zhodnotenie najaktuálnejších problémov.

### Liečba lokálne pokročilého a metastatického ochorenia

Podľa európskych údajov sa v ostatných rokoch pokročilé ochorenie diagnostikuje u 20 % pacientov. Ide o skupinu pacientov, u ktorých ochorenie prerastá cez puzdro prostatickej žľazy, infiltruje semenné mechúriky a ktorí nemajú vzdialené metastázy. Do tejto kategórie čoraz viac spadajú pacienti s relapsom ochorenia po radikálnej liečbe realizovanej s úmyslom vyliečenia. V súčasnosti sa metastatické ochorenie diagnostikuje v 11 % prípadov a títo muži majú 31 % šancu 5-ročného prežitia (4).

Ciele liečby pokročilého ochorenia, na rozdiel od liečby lokalizovaného karcinómu prostaty, kde cieľom je vyliečenie, sa sústreďujú na oddiaľovanie progresie, zlepšenie prežitia, zachovanie kvality života a v konečnom dôsledku na paliatívne ošetrovanie komplikácií. Od pozorovania Hugginsa a Hodgesa (1) v roku 1941, že rast karcinómu prostaty stimulujú androgény, sa hormonálna liečba s cieľom vyradiť androgény stala štandardným postupom pre pokročilé štádia ochorenia.

Na význam hormonálnej manipulácie dáva veľmi jednoznačne odpoveď práca D'Amico et al. (5) pre pacientov s relapsom ochorenia po radikálnej liečbe. Autori hodnotili výsledky pacientov, ktorí mali relaps ochorenia po radikálnej prostatektómii (611 pacientov) a po rádioterapii (840 pacientov) z celkového počtu 8 669 liečených mužov. Autori zistili, že pacienti s PSADT < 3 mesiace (2 % a 20 %) mali podstatne vyššiu špecifickú a celkovú úmrtnosť ako pacienti s PSADT > 3 mesiace. U pacientov s PSADT < 3 mesiace pôvodný spôsob liečby nemal vzťah k špecifickej úmrtnosti. Vek pacienta v čase biochemickej progresie bol štatisticky významný vo vzťahu k špecifickej a celkovej úmrtnosti. Podľa tejto štúdie pacienti s relapsom po radikálnej liečbe a PSADT < 3 mesiace majú 20-krát vyššie riziko špecifickej úmrtnosti. Pacienti s PSADT > 3 mesiace môžu ostať v aktívnom sledovaní. Po stanovení PSADT (doba zdvojenia PSA) by sa mala bezodkladne začať liečba podľa príčiny relapsu. Ak ide o lokálny relaps, buď adjuvantná rádioterapia, alebo záchranná prostatektómia. Ak sa predpokladá, že príčina relapsu predstavuje metastatické ochorenie, hormonálna liečba je imperatívna. Adjuvantná rádioterapia alebo záchranná prostatektómia majú relatívne vysoké

riziko komplikácií, ktoré výrazne znižujú kvalitu života pacienta a neexistujú dostatočne overené dôkazy o oprávnení tejto liečby. Pre pacientov so vzostupom PSA po radikálnej liečbe sa väčšinou indikuje hormonálna liečba, a to buď monoterapia antiandrogénmi, alebo LHRH.

Relaps ochorenia po radikálnej liečbe značí, že pacient má neliečiteľné ochorenie, a preto cieľ ďalšieho liečebného úsilia bude oddiaľovanie progresie, prevencia komplikácií a uchovanie kvality života s ohľadom na názor pacienta. V týchto intenciách liečba monoterapiou antiandrogénmi nie je dobrou voľbou. Antiandrogény v monoterapii nezaručujú kastročné hladiny testosterónu v sére, čím sa popiera základný princíp liečby hormonálne závislého ochorenia. Steroidné antiandrogény a jeho najpoužívanejší predstaviteľ (cyproterón acetát) vykazuje pomerne vysoký výskyt kardiovaskulárnych a tromboembolických príhod, čo obmedzuje jeho používanie (6). Nesteroidné antiandrogény (flutamid a bicalutamid) vôbec neznižujú hladinu testosterónu v sére, pravdepodobne sa periférnou aromatizáciou premení testosterón na estrogén, ktorý je zodpovedný za bolestivú gynekomastiu, typickú pre nesteroidné antiandrogény. Nezanedbateľné nie sú ani vedľajšie účinky zo strany GIT. Bicalutamid má vôbec najširšie používanie spomedzi antiandrogénov, pre jeho lepší profil podávania a vedľajších účinkov. Wirth et al. a Iversen et al. (7, 8) publikovali výsledky randomizovanej placebo kontrolovanej štúdie, v ktorej pacienti s nízkym rizikom progresie ochorenia mali podstatne vyššiu úmrtnosť na karcinóm prostaty ako skupina liečená placebo. Na základe toho sa bicalutamid neodporúča ako monoterapia u pacientov s nízkym rizikom progresie ochorenia. Existujú dôkazy, ktoré oprávňujú uprednostniť LHRH v liečbe pacientov v progresii ochorenia po radikálnej liečbe (9).

V ostatných rokoch a pre včasnú diagnózu karcinómu prostaty relevantne ubúda počet pacientov s lokálne pokročilým a metastatickým ochorením. Za štandard sa v tomto štádiu ochorenia považuje hormonálna liečba. Spomedzi rôznych liečebných postupov, ktoré pôsobia kastročne, sa i naďalej za zlatý štandard liečby považuje bilaterálna orchiektómia, oproti ktorej sa overuje účinnosť nových liečebných metód. Liečba analógmi LHRH je rovnocenná liečba, ktorá znižuje hladinu testosterónu v sére na kastročné hodnoty. Viaceré randomizované klinické štúdie porovnávajúce účinnosť a bezpečnosť LHRH oproti bilaterálnej orchiektómii potvrdili tieto závery (10 – 13). Seidenfeld et al. (14) robili metaanalýzu dostupných randomizovaných

štúdií a hodnotili účinnosť liečby bilaterálnou orchiektómiou, LHRH a antiandrogénmi v monoterapii. Zistili, že neexistujú žiadne rozdiely medzi orchiektómiou a analógmi LHRH, ani medzi jednotlivými analógmi LHRH medzi sebou v liečbe pokročilého karcinómu prostaty vo vzťahu k špecifickému a celkovému prežívaniu pacientov.

V roku 2008 sa schválilo používanie antagonistov LHRH pre liečbu lokálne pokročilého a metastatického karcinómu prostaty. Podobne ako pri LHRH voči orchiektómii sa zistilo, že antagonisty majú nemenší účinok ako agonisty pri znížení hladiny TST v sére. Oproti LHRH agonistom majú tieto preparáty výhodu v tom, že hladina séroveho TST dosahuje kastročné hodnoty v priebehu 24 hodín, čím odpadáva potreba súčasného podávania antiandrogénov. Tieto sa odporúčajú prvých 14 až 21 dní pred prvým podávaním LHRH agonistu na zamedzenie vzniku syndrómu vzplanutia ochorenia (flare-up phenomena).

Antiandrogény sú však menej účinné ako predošlé dva liečebné postupy a ich používanie v monoterapii sa neodporúča. V prípade, ak sa pacient dožaduje tejto liečby v snahe uchovať si erektilnú funkciu, musí byť dôkladne informovaný o možných nepriaznivých výsledkoch a o riziku spojenom so skoršou progresiou ochorenia. Napriek tomu, EUA odporúčania pripúšťajú používanie bicalutamidu u pacientov s lokálne pokročilým ochorením (15). Dlhodobé užívanie antiandrogénov býva spojené s rizikom mutácie androgénového receptora v bunkách karcinómu, ktoré navodí hormonálnu rezistenciu. Pred monoterapiou nesteroidnými antiandrogénmi sa odporúča ožarovanie prsných žliaz (5 Gy).

V ostatných rokoch sa objavujú správy o tom, že dochádza k progresii ochorenia napriek liečbe LHRH analógmi, pretože tieto preparáty nedostatočne a nerovnomerne navodia kastročné hladiny testosterónu v sére (16). Tieto tvrdenia treba považovať za irelevantné, ak sa nerobia porovnávacie štúdie. Pri progresii ochorenia u pacientov v liečbe LHRH sa má kontrolovať hladina testosterónu v sére. V prípade, že jeho hodnota nedosahuje úroveň 20 ng/dl sa nový leuprorelín so systémom uvoľňovania (Atrigel®) ukazuje ako rozumná voľba.

Napriek tomu, že maximálna androgénna blokáda (MAB) je obľúbenou formou kastročnej liečby, sa jednoznačne nepreukázala výhoda tohto liečebného postupu oproti bilaterálnej orchiektómii alebo analógom LHRH. Uskutočnila sa metaanalýza 27 randomizovaných klinických štúdií, pri ktorej sa zistili rozdiely v 5-ročnom

prežívajú v prospech MAB (25,4 % oproti 23,6 %), ale rozdiel 1,8 % nebol štatisticky významný (17). Novšia metaanalýza len potvrdzuje závery Prostate Cancer Trialists Collaborative Group (PCTCG). Táto práca opäť zistila, že MAB pozitívne ovplyvňuje čas do progresie len v prvom roku sledovania a zlepšuje 5-ročné prežitie pacientov iba okrajovo. Skromný účinok MAB nevyvažuje množstvo a intenzitu vedľajších účinkov, ktoré sú príčinou prerušenia liečby v 10 % prípadov (18). V ostatnom čase sa MAB neodporúča ako štandardná liečba pokročilého karcinómu prostaty, hoci sa pripúšťa jej pozitívny vplyv pri dobrej definovanej subpopulácii pacientov s pokročilým ochorením (19).

Hormonálna manipulácia pokročilého ochorenia je paliatívnu liečbou s množstvom vedľajších účinkov, ktoré podstatným spôsobom znižujú kvalitu života pacientov. Z tohto hľadiska sa vynára otázka, kedy nasadiť liečbu v priebehu ochorenia. Konflikt medzi včasnou a odloženou hormonálnou manipuláciou sa snažili vyriešiť viacerí autori. Aký postup predĺži čas do progresie, znižuje špecifickú a celkovú úmrtnosť, a pritom uchová dôstojnú kvalitu života pacienta? Tri väčšie štúdie sa snažili nájsť odpoveď a optimálne riešenie tohto problému. Štúdia Medical Research Council (MRC) uskutočnila nábor 938 asymptomatických pacientov s pokročilým ochorením. Výsledky tejto štúdie viedli k odporúčaniam včasnej hormonálnej liečby. Pacienti s odloženou liečbou podstatne rýchlejšie progredovali s väčším relatívnym rizikom komplikácií ochorenia (20). MRC štúdiu opakovane napadli pre formálne a dokumentačné nedostatky a spochybnilo sa oprávnenie jej výsledkov. Metaanalýza štyroch štúdií potvrdila predĺženie času do progresie a menší výskyt komplikácií z progresie ochorenia u skupiny pacientov so včasnou začatou liečbou. Ďalší autori uvádzali malý, ale štatisticky významný rozdiel v prospech včasnej hormonálnej manipulácie s ohľadom na 10-ročné celkové prežitie (21). Neskôr Studer et al. (22) zistili skoršiu progresiu ochorenia v priemere o 2,8 roka v skupine pacientov s odloženou liečbou a predĺženie špecifického prežívania u pacientov s včasnou hormonálnou manipuláciou. Celkové

prežitie nebolo rozdielne medzi oboma skupinami pacientov. Podobne Schroder et al. (23) zistili výhody včasnej liečby, ale štúdia nebola dostatočne štatisticky podložená, aby dokázala relevantné rozdiely. Autori odporúčajú však pri individuálnom pohovore s pacientom prebrať a zvážiť potenciálne dlhšie prežitie pri včasnej hormonálnej liečbe s výhodami lepšej kvality života na strane odloženej liečby.

### Záver

Liečba karcinómu prostaty je komplexná a vyžaduje individuálny prístup. Pre komplexnosť a rozsiahlosť všetkých možných faktorov, ktoré ovplyvňujú adekvátny výber optimálneho liečebného postupu, treba brať do úvahy prognostické faktory na strane nádoru aj pacienta.

### Literatúra

- Huggins, C, Stevens, RE Jr, Hodges, CV. Studies in prostate cancer II: The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch. Surg.* 1941;43: 209–223.
- Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Treatment and survival of patients with the cancer of the prostate. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1967;124:1011–1017.
- Schally AV, Arimura A, Baba Y, et al. Isolation and properties of the FSH and LH-releasing hormone. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1971;43:393–399.
- Debruyne F. Hormonal therapy of prostate cancer. *Semin Urol Oncol.* 2002;20(suppl 1):4–9.
- D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR, et al. Surrogate end point for prostate cancer specific-mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1376–83.
- Miyamoto H, Messing ES, Chang C. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: current status and future prospects. *Prostate.* 2004;61:332–53.
- Wirth MP, See WA, McLeod DG, et al. Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the second analysis of the early prostate cancer program at median follow up of 5.4 years. *J Urol.* 2004;172:1865–70.
- Iversen P, Johansson JE, Lodding P, et al. 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;172:1871–6.
- Loblaw DA, Mendelson DS, Talcott JA, et al. American Society of Clinical Oncology/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(14):2927–41.
- Kaisary AV, Tyrrell CJ, Peeling WB, et al. Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. *Br J Urol.* 1991;67(5):502–8.

11. Vogelzang NJ, Chodak GW, Soloway MS, et al. Goserelin versus orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: final results of a randomized trial. Zoladex Prostate Study Group. *Urology.* 1995;46(2):220–6.

12. Parmar H, Edwards L, Phillips RH, et al. Orchiectomy versus long-acting D-Trp-6-LHRH in advanced prostatic cancer. *Br J Urol.* 1987;59(3):248–54.

13. Bruun E, Frimodt-Moller C. The effect of Buserelin versus conventional antiandrogenic treatment in patients with T2–4NXM1 prostatic cancer. A prospective, randomized multicentre phase III trial. The „Danish Buserelin Study Group“. *Scand J Urol Nephrol.* 1996;30(4):291–7.

14. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2000; 132(7):566–77.

15. Aus G, Abbou CC, Bolla M, et al. Guidelines on prostate cancer. In: *EUA guidelines.* Aarhem: European Association of Urology; 2006:106.

16. Berges R, Bellu U. Effect of a new leuprorelin formulation on testosterone levels in patients with advanced prostate cancer. *Curr Med Res Opin.* 2006 Apr;22(4):649–55.

17. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2000 Apr 29;355(9214):1491–8.

18. Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J, et al. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer (Cochrane Review). The Cochrane Database of Systematic Reviews 1999, Issue 2. Art. No.: CD001526. DOI:10.1002/14651858.CD001526.

19. Labrie F, Belanger A, Luu-The V, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists in the treatment of prostate cancer. *Endocr Rev.* 2005;26(3):361–79.

20. The 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):235–46.

21. Wilt T, Nair B, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Oxford: Issue 2, 2003. update software.

22. Studer UE, Hauri D, Hanselmann S, et al. Immediate versus deferred hormonal treatment for patients with prostate cancer who are not suitable for curative local treatment: results of the randomized trial SAKK 08/88. *J Clin Oncol.* 2004 Oct 15;22(20):4109–18.

23. Schroder FH, Kurth KH, Fossa SD, et al. Members of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Genito-urinary Group: Early versus delayed endocrine treatment of pN1–3 M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumor: results of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer 30846—a phase III study. *J Urol.* 2004;172(3):923–7.

**Doc. MUDr. Frederico Goncalves, PhD.**

*Cuimed, s. r. o.*

*Urologická ambulancia*

*Strečnianska 13, 851 05 Bratislava*

*goncalves@chello.sk*