

LOKÁLNĚ POKROČILÝ KARCINOM PROSTATY – BLÝSKÁ SE NA LEPŠÍ ČASY NEBO JEN DÁL POKRAČUJE HRA S HORMONY?

MUDr. Ivan Pavlík

Urologická klinika VFN Praha

Urolog. pro Praxi, 2006; 4: 184–186

Pokročilý karcinom prostaty (KP) je charakterizován biochemickým, radiologickým nebo klinicky prokázaným onemocněním navzdory aplikaci lokální terapie, anebo onemocněním, které již nemůže být lokální léčbou vyléčeno. U pacientů s onemocněním progredujícím po lokální terapii je biochemická, neboli „PSA progresse“, typicky první známkou pokročilého onemocnění. Přesná charakteristika a vymezení intervalu mezi biochemickou a klinickou progresí zůstává v různých aspektech nejasná, proto zůstává nejasné i načasování zahájení další terapie.

Zavedení rutinního testování PSA do diagnostiky karcinomu prostaty po roce 1980 v západních zemích a USA vedlo k dramatickému nárůstu incidence lokalizovaného KP a k očekávanému snížení incidence lokálně pokročilého KP. Údaje z registru CaPSURE (Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor) ukazují, že během posledních 15 let došlo k nárůstu nemocných s „low-risk“ karcinomem z 31 % na 47 %, zatímco procento pacientů s „high-risk“ karcinomem se ve stejné době snížilo ze 41 % na 15 % (2). Podobně data z registru CPDR (Department of Defense Center for Prostate Disease Research) vypovídají, že poklesl počet pacientů s metastatickým onemocněním z 15 % na 3 % v roce 2001 (2).

Ačkoliv je karcinom diagnostikován u řady pacientů ve své časné fázi, stále zůstává relativně mnoho nemocných, u nichž lokální léčba selhává a onemocnění dále progreduje. Víme, že tam, kde selže radikální prostatektomie (RAPE), je průměrná doba od vzestupu PSA do vzniku kostních metastáz osm let a průměrná doba přežívání s metastatickým onemocněním pak pět let (6, 10). V posledních letech bylo věnováno velké úsilí vyhledávání nemocných s lokalizovaným KP, u nichž s velkou pravděpodobností dojde k progresi, identifikaci faktorů vyzývajících svou hodnotou k další léčbě a definování nemocných, kteří ještě mohou mít užitek z některé z dostupných léčebných modalit. Nicméně schopnost takové terapie účinně zasáhnout do dalšího vývoje onemocnění, od-

dálit vznik kostních metastáz nebo prodloužit přežívání zůstává i nadále nejasná. Proto každá další informace, podložená dostatečným počtem statisticky zpracovaných údajů v kvalitně vedeném sledování zasluží naši pozornost, neboť může znamenat novou naději, že cesta, kterou se ubíráme, je správná.

Počátkem letošního roku byla urologická obec seznámena s výsledky 3. analýzy dat studie EPC (Early Prostate Cancer), prezentované v únoru na multidisciplinárním mítinku Americké společnosti klinických onkologů o karcinomu prostaty v San Francisku. Hodnocení EPC programu po 7,2 letech sledování přineslo novou naději, že aplikace adjuvantní antiandrogenní léčby u nemocných, kteří podstoupili léčbu kurativního rozsahu pro lokálně pokročilý KP (RAPE nebo radioterapii) má pozitivní dopad na další vývoj onemocnění.

V prvním sdělení *Adding bicalutamide 150 mg to radiotherapy significantly improves overall survival in men with locally advanced prostate cancer* prezentovali See a kol. vůbec poprvé v historii pozitivní vliv nekastrační hormonální léčby aplikované jako adjuvantní k radioterapii na celkové přežívání nemocných s lokálně pokročilým KP. Podle výsledků bicalutamid v dávce 150 mg v této indikaci signifikantně snižuje riziko úmrtí o 35 % ve srovnání s radioterapií samotnou. S tímto závěrem koreluje i další pozorování signifikantního prodloužení intervalu bez progresse onemocnění. Nález 35 % snížení mortality je blízký 23 % snížení rizika úmrtí při adjuvantním podávání goserelinu po radioterapii ve studii RTOG 85-31 (5). Kastracní terapie je nicméně spojena s širokou škálou vedlejších účinků jako jsou záchvaty pocení, ztráta libida, erektilní dysfunkce, snížení svalnatosti, snížení kostní denzity a zvýšení rizika patologických fraktur. I když některé vedlejší účinky jsou dobře léčitelné, dopad na mobilitu a sexuální funkce mezi ně nepatří. V tomto směru by případná alternativa nekastrační terapii bicalutamidem byla jistě řadou nemocných preferována a znamenala by další posun v terapii KP (3, 8).

Druhým sdělením na podobné téma je pak subanalýza EPC programu prokazující klinický přínos bicalutamidu v adjuvantní léčbě k RP u lokálně pokročilého KP ve smyslu oddálení jak biochemické, tak klinické progresse (*Bicalutamide 150 mg as adjuvant to radical prostatectomy significantly improves progression-free survival in men with locally advanced prostate cancer* autorů McLeod et al.). To prakticky znamená, že stejně jako u kastrační hormonální léčby, tak i u této nekastrační hormonální léčby je oddálen nástup stádia metastatického onemocnění se závažnými doprovodnými symptomy bolestivých metastáz, patologických fraktur, míšních komprese a dysfunkce dolních močových cest (8). Současné prodloužení doby nástupu relapsu PSA má obvykle za následek i oddálení psychického stresu nemocného obavami z biochemické progresse. K výše uvedenému je třeba doplnit, že adjuvantní hormonální léčba bicalutamidem 150 mg u lokalizovaného karcinomu prostaty nepřinesla nemocným v EPC programu žádný prospěch.

Obě zmíněná sdělení je nutné brát velmi vážně, neboť reprezentují výsledky studie obrovského rozsahu. Pokud by informace z nich vyplývající byly skutečně potvrzeny, vzal by za své názor, že monoterapie antiandrogeny v adjuvantní léčbě k RAPE nebo RT u lokálně pokročilého karcinomu prostaty nemá své opodstatnění. Zatím poslední největší studie s hormonální léčbou KP, která kdy byla prováděna, prokázala, že terapie bicalutamidem 150 mg ve výše zmíněné indikaci přináší přinejmenším stejné výsledky jako hormonální kastrační léčba a co se týká kvality života, mnohem snesitelnější nežádoucí účinky znamenají pro nemocné nesrovnatelnou výhodu (4, 7).

MUDr. Ivan Pavlík
Urologická klinika VFN
Videňská 800, 140 59 Praha 4
e-mail: ivan.pavlik@ftn.cz

Literatura

1. Berruti A, Dogliotti L, Bitossi R et al. Incidence of skeletal complications in patients with bone metastatic prostate cancer and hormone refractory disease: predictive role of bone resorption and formation markers evaluated at baseline. *J Urol* 2000; 164: 1248–1253.
2. Cooperberg MR, Broering JM, Litwin MS et al. The contemporary management of prostate cancer in the United States: lessons from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor (CaPSURE), a national disease registry. *J Urol* 2004; 171: 1393–1401.
3. Iversen P, Tyrrel CJ, Kaisary AV et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of followup. *J Urol* 2000; 164: 1579–1582.
4. McLeod D, Wirth M, Iversen P et al. Bicalutamide 150 mg as adjuvant to radical prostatectomy significantly improves progression-free survival in men with locally advanced prostate cancer. ASCO Prostate Cancer Symposium, San Francisco, CA, USA, 24–26 February 2006.
5. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma – long-term results in phase III RTOG 85–31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 1285–1290.
6. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA et al. Natural history of progression after PSA evaluation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281: 1591–1597.
7. See W, McLeod D, Iversen P et al. Adding bicalutamide 150 mg to radiotherapy significantly improves overall survival in men with locally advanced prostate cancer. ASCO Prostate Cancer Symposium, San Francisco, CA, USA, 24–26 February 2006.
8. Smith MR. Osteoporosis and obesity in men receiving hormone therapy for prostate cancer. *J Urol* 2004; 172: 52–57.
9. Sun L, Gancarczyk K, Paquette EL. Introduction to Department of Defense Center for Prostate Disease Research Multicenter National Prostate Cancer Database, and analysis of changes in the PSA-era. *Urol Oncol* 2001; 6: 203–209.
10. Ward JF, Blute ML, Slezak J et al. The long-term clinical impact of biochemical recurrence of prostate cancer 5 or more years after radical prostatectomy. *J Urol* 2003; 170: 1872–1876.