

¹K. Odrážka, ²J. Vaňásek, ³P. Morávek,
¹M. Vaculíková, ¹J. Petera, ⁴J. Stejskal

¹Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové,
přednosta: MUDr. J. Petera

²Radioterapeutické oddělení, Nemocnice Pardubice
přednosta: MUDr. J. Dostálová

³Urologická klinika, FN Hradec Králové
přednosta: doc. MUDr. P. Morávek, CSc.

⁴Radioterapeutické oddělení, Nemocnice Jihlava
přednosta: MUDr. J. Stejskal

LÉČBA HORMONÁLNĚ REFRAKTERNÍHO METASTAZUJÍCÍHO KARCINOMU PROSTATY

KLÍČOVÁ SLOVA

Karcinom prostaty
Hormonálně refrakterní
Chemoterapie
Radioterapie
Radionuklidy

SOUHRN

Hormonální léčba u diseminovaného karcinomu prostaty je u většiny pacientů účinná a prodlouží jim život v průměru o 1 - 3 roky. Dříve nebo později však dochází k rozvoji androgenní independence. Menší část pacientů může zareagovat na hormonální manipulace II. řady. Hormonálně refrakterní choroba je ovlivnitelná pouze chemoterapií, na kterou odpoví přibližně 30 % nemocných. Kombinovaná chemoterapie není účinnější než monoterapie. Konvenční chemoterapie může především zlepšit kvalitu života. Medián přežití u pacientů léčených chemoterapií (6 - 12 měsíců) není významně delší ve srovnání s nejlepší podpůrnou péčí. V posledních letech se středem zájmu stávají nová cytostatika a chemoterapie v kombinaci s hormonálními preparáty. Kombinovaná chemohormonální terapie, podávaná v týdenních cyklech nebo alternujícím způsobem, vykazuje ve studiích fáze I a II vyšší procento odpovědí a delší přežití v porovnání s konvenční chemoterapií. Kostní metastázy dobře reagují na léčbu zářením, která je účinná v 60 - 80 % případů. Zevní ozáření je vhodné při omezeném počtu relativně ohraničených ložisek, zatímco radionuklidy se uplatňují při difúzním postižení skeletu.

KEY WORDS

Prostate cancer
Hormone-refractory
Chemotherapy
Radiotherapy
Radionuclides

SUMMARY

THE TREATMENT OF HORMONE REFRACTORY METASTATIC CARCINOMA OF THE PROSTATE

Hormonal therapy in disseminated prostate cancer is effective in the majority of patients and prolongs their lives of a mean 1-3 years. Sooner or later, androgen independence develops. A smaller proportion of patients may respond to second-line hormonal manipulations. In hormone-refractory disease only about 30% of patients would respond to chemotherapy. Combined chemotherapy is not more effective than monotherapy. Conventional chemotherapy may improve especially the quality of life. The median survival in chemotherapy patients (6-12 months) is not significantly longer compared to the best supportive care. In recent years the main concern has been focused on new cytotoxic drugs and chemotherapy combined with hormonal agents. Phase I and II studies of combined chemohormonal therapy administered at weekly intervals or alternating regimens show higher response rates and longer survival than conventional chemotherapy. Skeletal metastases respond well to radiotherapy which is effective in 60-80% of cases. External beam radiotherapy is indicated when a limited number of relatively circumscribed lesions is present, while radionuclides are appropriate for diffuse skeletal involvement.

ÚVOD

Karcinom prostaty je v naší mužské populaci nejčastější urologickou malignitou. V roce 1996 bylo v České republice hlášeno 2 600 nových případů - 51,8/100 000 mužů a 1 195 úmrtí - 23,8/100 000 mužů [1]). Zatímco incidence vzrostla oproti roku 1975 více než dvojnásobně, mortalita se zvýšila jen o jednu třetinu.

Přibližně 70 % pacientů přichází s lokalizovaným karcinomem prostaty, který je ve 2/3 případů vyléčitelný radikální prostatektomií nebo radioterapií [2]. V době stanovení diagnózy je však u 30 % nemocných zjištěna diseminace a u dalších 10 - 50 % pacientů s původně lokalizovaným tumorem dojde časem k progresi choroby [3]. Více než polovina všech nemocných je tedy kandidátem hormonální léčby. Účinnost různých forem androgenní blokady je sice vysoká, ale časově omezená. Doba trvání léčebné odpovědi se pohybuje kolem 18 až 24 měsíců.

Po selhání hormonální léčby I. linie může menší část pacientů profitovat z hormonálních manipulací II. řady. Hormonálně refrakterní onemocnění reaguje ve 20 - 50 % případů na chemoterapii. Na rozdíl od hormonální léčby, zavedené do klinické praxe počátkem 40. let [4], se první práce o chemoterapii objevují mnohem později. Databáze *Index Medicus (prostate + chemotherapy)* obsahuje v letech 1966 - 1970 pouze jedinou citaci - referovaným cytostatikem je busulfan [5]. Od roku 1971 do roku 1975 je to již 31 prací a do hry vstupují doxorubicin, cyklofosfamid, 5-fluorouracil, dusíkatý yperit a CCNU. V polovině 70. let se objevují zprávy o účinnosti estramustinfosfátu a nedlouho poté je o preparátu referováno i v naší odborné literatuře [6, 7]. Podstatně širšího uplatnění doznává chemoterapie v letech 80. a především 90. - například jenom za rok 1998 uvádí *Index Medicus* 127 odkazů.

V přehledu se budeme věnovat hormonální léčbě II. řady a zejména chemoterapeutickým režimům; zmíníme se také o možnostech léčby lokální (radioterapie, radionuklidy).

HORMONÁLNĚ REFRAKTERNÍ KARCINOM PROSTATY

Na hormonální léčbu I. linie odpoví přibližně 75 % pacientů s diseminovaným karcinomem prostaty. Obvykle v průběhu 1 - 2 let dojde k selekci a proliferaci androgen-independentních klonů nádorových buněk a choroba přestává na léčbu odpovídat. Tento model klonální selekce, vypracovaný Isaacsem a Coffeyem v 80. letech, vychází z heterogenity buněčné populace [8]. V posledních letech přibývá důkazů o tom, že mechanismus vzniku hormonální rezistence je multifaktoriální. V metastatických lézích androgen-independentních tumorů prostaty byly prokázány mutace genu pro hAR - lidský androgenní receptor [9]. Sekrece abnormálních proteinů, řízená tímto mutovaným genem, vede ke snížení odpovědi na antiandrogeny, jejichž účinek může být dokonce opačný. Dalším z faktorů, které se podílejí na rozvoji hormonální nezávislosti, může být mutace supresorového genu p53 [10]. V posledních letech jsou intenzivně zkoumány poruchy regulace apoptózy, které se uplatňují při rozvoji androgenní independence. V buňkách hormonálně refrakterního karcinomu prostaty byla prokázána zvýšená exprese onkogenu bcl-2, který způsobuje inhibici apoptózy a nádorové buňky se tak stávají nesmrteľnými [11].

Pacienty progredující při hormonální léčbě I. linie lze rozdělit do 3 kategorií [12]. Význam této klasifikace spočívá v tom, že umožní identifikovat nemocné, kteří mohou mít užitek z hormonální léčby II. řady:

Androgen-dependentní - hormon-senzitivní,
hladina testosteronu > 200 ng/l

S touto situací se můžeme setkat při monoterapii nesteroidním antiandrogenem nebo při intermitentní androgenní blokádě. Je vhodné zavést totální androgenní blokádu a snížit testosteron na kastrací úroveň.

Androgen-independentní - hormon-senzitivní,
hladina testosteronu ≤ 200 ng/l

Přibližně 1/3 pacientů s androgen-independentním nádorem je citlivá na hormonální léčbu II. řady. Ta by se měla před zahájením chemoterapie vyzkoušet, protože je méně toxická.

Androgen-independentní - hormon-insenzitivní (refrakterní),
hladina testosteronu ≤ 200 ng/l

Hormonálně refrakterní nádory v pravém slova smyslu, u nichž selhala hormonální léčba I. i II. řady. U těchto nemocných je vhodné zvážit podání systémové chemoterapie.

HORMONÁLNÍ LÉČBA II. ŘADY

V roce 1993 zjistili Kelly a Scher [13] pokles prostatického specifického antigenu (PSA) po vysazení flutamidu u pacientů s progresí při totální androgenní blokádě (TAB). Tento syndrom vysazení antiandrogeny byl posléze popsán u dalších preparátů (bicalutamid, megesterolacetát). PSA odpověď lze očekávat asi ve 30 % případů. Podstatou syndromu je nejspíše mutace androgenního receptoru v nádorových buňkách.

Nasazení antiandrogeny II. linie po předchozí hormonální monoterapii vedlo k poklesu PSA u 7 z 24 pacientů [14]. V další studii 38 % pacientů s progresí při flutamidu odpovědělo na bicalutamid [15]. Zkřížená rezistence mezi jednotlivými antiandrogeny tedy není úplná.

Inhibitory steroidogeneze (ketokonazol, aminoglutetimid) blokují funkci cytochromu P-450 a potlačují tak syntézu steroidů v kůře nadledvin. Podávání ketokonazolu v účinné dávce je však provázeno značnou gastrointestinální a hepatální toxicitou [16]. Kombinaci aminoglutetimidu, cyklofosfamidu a ftorafuru u nás testovali Vachalovský a Vomáčka [17].

Gestageny (megesterolacetát) působí na několika úrovních: inhibují uvolňování luteinizačního hormonu, blokují přeměnu testosteronu na dihydrotestosteron a brání vazbě androgeny na androgenní receptor. Jejich účinnost u karcinomu prostaty je poměrně nízká a nepřekračuje hranici 20 %.

Kortikosteroidy tlumí sekreci adrenálních androgenů a patří k neúčinnějším hormonálním lékům II. řady. V kanadské randomizované studii porovnávající prednison + mitoxantron s monoterapií prednisonem bylo ve skupině s monoterapií dosaženo PSA odpovědi u 22 % pacientů [18]. Dexametazon v dávce 0.75 mg dvakrát denně navodil pokles PSA ≥ 80 % u 23 z 38 pacientů (61 %) ve studii provedené na Mayo Clinic [19].

Nadějné výsledky přináší kombinovaná hormonální léčba II. linie. Small a spol. [20] kombinovali ketokonazol s hydrokortisonem u mužů s progresí po vysazení antiandrogeny. Pokles PSA ≥ 50 % byl zaznamenán u 30 ze 48 pacientů (62,5 %) a trval průměrně 3,5 měsíce.

CHEMOTERAPIE

Hodnocení odpovědi

V rámci National Prostatic Cancer Project byla v roce 1980 navržena první kritéria pro posuzování odpovědi karcinomu prostaty na chemoterapii [21]. Klasifikace vycházela z měřitelné choroby a průvodních symptomů a do odpovědi zahrnovala úplnou a částečnou regresi a stabilizaci.

Karcinom prostaty metastazuje ve více než 80 % případů do skeletu. Hodnocení měřitelné odpovědi na základě rtg vyšetření nebo scintigrafie (metylendifosfonát značený ^{99m}Tc) je zatíženo nepřesnostmi: regrese, ale i progresse kostních ložisek je provázána osteosklerózou a změna jejich velikosti je velmi pomalá, neexistuje konsenzus pro definování parciální odpovědi, neřídka některá ložiska regredují, zatímco jiná progredují a konečně se vyskytuje obraz, kdy v prvních měsících léčby nález na scintigrafii progreduje a teprve následné vyšetření ukáže regresi metastáz.

Studie hodnotící efekt chemoterapie na základě WHO kritérií (kompletní remise = úplné vymizení všech lézí, parciální remise = regrese měřitelné nemoci o $\geq 50\%$) udávají objektivní odpověď přibližně u 5 - 15 % pacientů [22]. Situaci komplikuje to, že řada autorů zahrnuje do odpovědi i regresi menší než 50 % a často také stabilizaci onemocnění - údaj o odpovědi potom dosahuje hodnot kolem 30 %. Zavedení PSA do klinické praxe se v 90. letech odrazilo i v posuzování odpovědi na chemoterapii. Kelly a spol. [23] totiž prokázali korelaci mezi poklesem PSA a přežitím - pacienti s poklesem o více než 50 % žili déle než ti, kteří vykazovali menší pokles PSA. Nepanuje obecná shoda, pokud jde o kvantifikaci redukce PSA, ovšem nejčastěji bývá odpověď na chemoterapii definována jako snížení PSA o $\geq 50\%$ trvající minimálně 8 týdnů.

Monoterapie

K léčbě hormonálně refrakterního karcinomu prostaty byla použita řada cytostatik (tab. 1). Mezi standardní léky patří antracykliny, platinové deriváty, vinca alkaloidy a cyklofosfamid. Z novějších látek můžeme jmenovat především taxany, blokátory topoizomerázy II a semisyntetický vinca alkaloid vinorelbin. Odpověď na monoterapii obvykle nepřekračuje hranici 30 % při

délce trvání 2 - 8 měsíců; medián přežití se pohybuje kolem 9 měsíců. Při ekvivalentní dávkové intenzitě je týdenní aplikace antracyklinů (doxorubicin 20 mg/m^2 , epirubicin 40 mg/m^2) - v porovnání s konvenčními 3-týdenními cykly - minimálně stejně účinná a méně toxická [24, 25, 26].

Specifickým preparátem je estramustinfosfát tvořený dusíkatým yperitem, který je navázán na estradiol. Estrogen tlumí sekreci FSH a LH, a tím nepřímo blokuje produkci testosteronu. Estramustin se váže prostřednictvím specifického proteinu (EMB - estramustin binding protein) cíleně na buňky prostaty, kde inhibuje mitózu působením na mikrotubuly dělicího vřeténka [27]. V kombinaci s dalšími cytostatiky je účinnější než v monoterapii.

Kombinovaná chemoterapie

V konvenčních schématech kombinované chemoterapie karcinomu prostaty je nejčastěji zastoupen doxorubicin, cyklofosfamid, cisplatina, mitomycin C, vinblastin, 5-fluorouracil a estramustin. Oproti monoterapii dosahuje kombinovaná chemoterapie vyššího procenta odpovědí, ale přežití významně neprodlouží. Small a spol. zkoušeli doxorubicin s vysokodávkovaným cyklofosfamidem s podporou růstovým faktorem [41]. K poklesu PSA o více než 50 % došlo u 16/35 (46 %) pacientů a k poklesu PSA $\geq 80\%$ u 10/35 (29 %) nemocných. Poměrně vysoké procento odpovědí se ovšem neodrazilo v délce přežití (medián 11 měsíců). Ve studiích fáze II byl opakovaně testován režim FAM (5-fluorouracil, doxorubicin, mitomycin C), který navodil až 48 % odpovědí při signifikantní toxicitě [42]. Přežití pacientů, kteří zareagovali na léčbu, opět nepřekročilo jeden rok (medián 47,5 týdne).

Jako perspektivní se jeví kombinace estramustinfosfátu s taxany, kde byl *in vitro* prokázán komplementární účinek na mikrotubuly dělicího vřeténka [43]. Srovnatelnou efektivitu vykazuje rovněž estramustin s doxorubicinem podávaným v týdenních intervalech [44]. Často je používán jednoduchý a účinný perorální režim: estramustin (15 mg/kg/den) a etoposid ($50\text{ mg/m}^2/\text{den}$) po dobu 21 dnů; cyklus se opakuje po 28 dnech [45]. Základní parametry a výsledky některých kombinovaných režimů shrnuje tab. 2.

Chemoterapie v kombinaci s hormony

V poslední době je značná pozornost věnována kombinacím cytostatik s hormonálními přípravky (tab. 3). Tannock a spol. provedli randomizovanou multicentrickou studii porovnávající mitoxantron + prednison se samotným prednisonem [18]. Paliativního efektu bylo dosaženo u 30/80 (38 %) pacientů ve skupině s kombinovanou terapií oproti 17/81 (21 %) pacientů léčených prednisonem ($p=0,025$). Pokles PSA o více než 50 % byl zaznamenán u 33 % pacientů s mitoxantronem a prednisonem v porovnání s 22 % nemocných, kteří dostávali samotný prednison. Alternující týdenní režim (doxorubicin, ketokonazol - týden 1, 3, 5; estramustin, vinblastin - týden 2, 4, 6) byl testován v M. D. Anderson Cancer Center [52]. K poklesu PSA o více než 50 % došlo u 31/46 (67 %) pacientů a k poklesu o více než 80 % u 24/46 (52 %) pacientů. 12 ze 16 nemocných (75 %) s měřitelnou lézí v měkkých tkáních odpovědělo na léčbu podle standardních kritérií. Medián přežití činil 19 měsíců u všech pacientů, zatímco u respondentů

Tab. 1: Přehled vybraných cytostatik u hormonálně refrakterního karcinomu prostaty

Cytostatikum	Počet pacientů	% odpovědi	Hodnocení odpovědi	Reference
Doxorubicin	48	25	Měřitelná nemoc	[28]
Doxorubicin (t)	12	33	Měřitelná nemoc	[26]
Cisplatina	45	29	Měřitelná nemoc	[29]
Vinblastin	39	21	Měřitelná nemoc	[30]
Cyklofosfamid	30	20	Měřitelná nemoc	[31]
Karboplatina	27	11	Měřitelná nemoc	[32]
Mitoxantron	25	12	Měřitelná nemoc	[33]
5-fluorouracil	38	8	Měřitelná nemoc	[34]
Estramustin	17	35	Měřitelná nemoc	[35]
Estramustin	42	21	Pokles PSA ($\geq 50\%$)	[36]
Docetaxel	22	37	Pokles PSA ($\geq 50\%$)	[37]
Epirubicin (t)	33	28	Měřitelná nemoc	[25]
Vinorelbin	43	19	Pokles PSA ($\geq 50\%$)	[38]
Etoposid	22	9	Měřitelná nemoc	[39]
Paclitaxel	23	4	Pokles PSA ($\geq 50\%$)	[40]

(t) chemoterapie v týdenních intervalech

Tab. 2: Přehled vybraných režimů kombinované chemoterapie u hormonálně refrakterního karcinomu prostaty

Kombinace	Počet pacientů	% odpovědí	Hodnocení odpovědi	Reference
Doxorubicin, cyklofosfamid	19	32	Měřitelná nemoc	[46]
Doxorubicin, cyklofosfamid	35	46	Pokles PSA (≥ 50 %)	[41]
Doxorubicin, mitomycin C, 5-fluorouracil	62	48	Měřitelná nemoc	[42]
Etoposid, epirubicin, karboplatina	12	25	Pokles PSA (≥ 80 %)	[47]
Estramustin, vinblastin (t)	40	31	Pokles PSA (≥ 50 %)	[48]
Estramustin, doxorubicin (t)	31	58	Pokles PSA (≥ 50 %)	[44]
Estramustin, etoposid	56	58	Pokles PSA (≥ 80 %)	[49]
Estramustin, docetaxel	18	39	Pokles PSA (≥ 50 %)	[50]
Estramustin, paclitaxel	33	53	Pokles PSA (≥ 50 %)	[51]

(t) chemoterapie v týdenních intervalech

Tab. 3: Chemoterapie v kombinaci s hormonálními preparáty u hormonálně refrakterního karcinomu prostaty

Kombinace	Počet pacientů	% odpovědí	Hodnocení odpovědi	Reference
Mitoxantron, prednison	80	33	Pokles PSA (≥ 50 %)	[18]
Doxorubicin, ketokonazol (t)	38	55	Pokles PSA (≥ 50 %)	[55]
Docetaxel, estramustin, hydrokortison	47	69	Pokles PSA (≥ 50 %)	[56]
Doxorubicin, ketokonazol / estramustin, vinblastin (t)	46	67	Pokles PSA (≥ 50 %)	[52]

(t) chemoterapie v týdenních intervalech

přesáhl 2 roky. Mechanismus působení uvedené kombinace je multifaktoriální: vzájemně se doplňují dva inhibitory mikrotubulů (estramustin, vinblastin), ketokonazol zasahuje jako hormon do steroidogeneze a navíc patrně zvyšuje intracelulární koncentraci doxorubicinu svým účinkem na mediátory lékové rezistence.

Výsledky kvalitní randomizované studie Pummera a spol. znovu oživily myšlenku zasáhnout chemoterapií do přirozeného průběhu nemoci dříve, než se rozvine stav hormonální independence [53]. V uvedené studii bylo 145 pacientů s metastazujícím karcinomem prostaty randomizováno do skupiny léčené TAB a do skupiny s kombinovanou terapií (TAB + epirubicin po dobu 18 týdnů). U pacientů s hormonální léčbou a chemoterapií byla zjištěna signifikantně delší doba do progresu (18 versus 12 měsíců). Prodloužení celkového přežití (30 versus 22 měsíců) se přiblížilo hranici statistické významnosti ($p=0,12$). V současnosti probíhá v M. D. Anderson obdobná studie se zařazením chemoterapie do první linie léčby diseminovaného karcinomu prostaty (TAB versus TAB + doxorubicin-ketokonazol/estramustin-vinblastin).

Kombinaci orchiektomie, chemoterapie (doxorubicin, cisplatin, cyklofosfamid) a radikálního ozáření testovali u nemocných s pokročilým anaplastickým tumorem Morávek a spol. [54]. Studie ukázala, že i takto pojatou léčbu pacienti dobře snášeli.

Chemoterapie - souhrn a perspektivy

Pacienti s hormonálně refrakterním karcinomem prostaty, kterým se dostává standardní podpůrné péče, žijí v průměru 6 - 10 měsíců [57]. Naprostá většina studií s chemoterapií (monochemoterapie, kombinovaná chemoterapie, chemoterapie + hormony) udává medián přežití v rozmezí 6 - 12 měsíců. Neexistují studie fáze III, které by prokazovaly prodloužení přežití u nemocných léčených chemoterapií. Dosavadní zkušenosti svědčí o tom, že chemoterapie může pozitivně ovlivnit kvalitu života, jeho délku však významně neprodlouží.

Mírný optimismus přinesly až výsledky několika recentních studií fáze II [49, 51, 52], které referují o přežití delším než 1 rok

(medián 13 - 19 měsíců). Kombinace estramustinu s etoposidem, taxany a alternativní schémata (např. doxorubicin-ketokonazol/estramustin-vinblastin) si proto zasluhují ověření v randomizovaných studiích fáze III. Poměrně vysoká účinnost týdenních režimů [44, 48, 52] je odrazem biologické povahy choroby. Karcinom prostaty je pomalu rostoucí tumor - frakce nádorových buněk v S fázi je velmi nízká (< 5 %). Aplikace cytostatik v týdenních intervalech může postihnout více nádorových buněk než klasické cykly podávané v 3-týdenních rozestupech [58].

Léčebná strategie u pacientů s hormonálně refrakterním karcinomem prostaty má být volena individuálně. Je třeba zohlednit rozsah choroby, předchozí terapii, *performance status* a přidružená

onemocnění. Hormonální léčba II. řady včetně vysazení antiandrogenu by měla mít přednost před chemoterapií, neboť je méně toxická. U pacientů v dobrém celkovém stavu je na místě kombinovaná chemoterapie, zatímco u moribundních nemocných má přednost monoterapie. S ohledem na výsledky novějších studií je vhodné zvážit kombinaci chemoterapie s hormony. Algoritmus léčebného postupu u karcinomu prostaty, který progreduje po úvodní ablaci androgenů, výstižně shrnují v přehledném článku Oh a Kantoff [11].

Léčebná strategie a volba cytostatik u vzácně se vyskytujícího malobuněčného karcinomu prostaty je specifická a v tomto směru odkazujeme na práci Nováka a spol. [59].

RADIOTERAPIE

Predilekčním místem metastáz karcinomu prostaty je osový skelet, který bývá postižen v 85 - 95 % případů. Typické jsou léze osteoblastické, ale mohou být i osteolytické a smíšené. Průvodními symptomy jsou bolest, fraktury a míšní komprese. Efektivní lokální nebo systémová paliace zářením zlepšují kvalitu života u většiny nemocných.

Lokální radioterapie

Po zevním ozáření dojde ke zmírnění bolesti u 80 - 90 % pacientů [60]. Účinek se obvykle dostaví během 2 - 3 týdnů. Optimální dávka a frakcionace jsou stále předmětem diskusí. Existuje celá řada užívaných schémat - 40 Gy, 20 frakcí (4 týdny); 30 Gy, 10 frakcí (2 týdny); 20 Gy, 5 frakcí (1 týden); 8 Gy, 1 frakce (1 den). Steenland a spol. porovnávali jednorázové ozáření 8 Gy a frakcionovaný režim 6x4 Gy v randomizované studii u 1171 pacientů s kostními metastázami [61]. Účinnost obou režimů byla srovnatelná - redukce bolesti u 72 % pacientů ozářených 8 Gy, oproti 69 % léčených 6x4 Gy; medián doby do progresu 20 týdnů,

respektive 24 týdnů. Pouze v jednom parametru se režimy signifikantně lišily - reozáření vyžadovalo 25 % nemocných, kteří byli primárně ozáření 8 Gy, v porovnání se 7 % ve skupině léčené 6x4 Gy. K obdobným závěrům dospěli v randomizovaných studiích i další autoři [62, 63].

Zevní aktinoterapie je vysoce účinná u pacientů s omezeným počtem ohraničených kostních metastáz. Frakcionované ozáření preferujeme pro jeho trvalejší efekt u nemocných v dobrém celkovém stavu, při nižší intenzitě bolesti a u míšní komprese. Jednorázové ozáření je výhodné u pacientů se silnými bolestmi při krátké očekávané délce života.

Specifickým problémem je míšní komprese vznikající na podkladě metastatického poškození obratlů. Vhodnými kandidáty aktinoterapie jsou pacienti, kteří se objektivně zlepšili po indukční léčbě kortikoidy (4 - 6 mg dexametazonu po 6 hodinách) a dále nemocní s vícečetnou míšní kompresí. U respondentů na steroidy dosahuje radioterapie výsledků srovnatelných s chirurgickým výkonem. Zelefsky a spol. analyzovali 42 pacientů ozářených dávkou 10x3 Gy [64]. Myelografie provedená měsíc po ukončení léčby ukázala normalizaci rtg obrazu ve více než 50 % případů. Respondenti přežívali v průměru 9,5 měsíce, zatímco pacienti bez odpovědi pouze 2 měsíce. Nejvýznamnějším prognostickým faktorem je stupeň motorického poškození před léčbou. Medián přežití u chodících pacientů se blíží 1 roku, avšak u ležících dosahuje 1 - 3 měsíců [65]. Indikací k chirurgickému řešení jsou především akutně vzniklá paraplegie, dislokovaná fraktura obratle, úlomek obratle komprimující míchu, instabilita páteře a nepřítomnost odpovědi na léčbu steroidy. Po paliativním zákroku je vhodná pooperační radioterapie, která prodlužuje efekt chirurgické léčby.

Systémová radioterapie

Při mnohočetném až difúzním poškození kostí lze uvážit polotělové ozáření, které zmírní bolest u 64 - 100 % nemocných [66]. Doporučená dávka při jednorázovém ozáření je 6 Gy na horní polovinu těla a 8 Gy na dolní polovinu. V poslední době je preferováno spíše velkoobjemové ozáření, kdy je skelet rozdělen do 3 oblastí (1 - krk, hrudník, humery; 2 - lumbosakrální páteř, pánev; 3 - femury, kolena, popřípadě tibie). Sekvenčně je možné ozářit dvě oblasti s odstupem 4 - 6 týdnů, aby mohlo dojít k repopulaci kostní dřeně. Podobně jako u jiných velkoobjemových technik je nutno počítat s projevy celkové toxicity. Salazar a spol. udávají při polotělovém ozáření hematologickou toxicitu 3. nebo 4. stupně ve 32 % případů [67].

Alternativou velkoobjemového ozáření při mnohočetném poškození skeletu je systémová aplikace osteotropních radionuklidů (fosfor 32, stroncium 89, rhenium 185). Parenterálně podaný izotop je vychytáván v místě aktivní přestavby kosti, tedy kolem metastatických ložisek, a emisí β záření působí na nádorové buňky. Odpověď na léčbu 89 Sr při dávce 4 mCi vykazuje 37 - 91 % pacientů [12]. Účinek nastupuje během 6 týdnů a trvá v průměru 12 týdnů. Hematologická toxicita (trombocytopenie, leukopenie) kulminuje za 4 - 8 týdnů po aplikaci a k restauraci myelopoese dochází do 6 měsíců. UK Metastron Investigator's Group porovnávala v randomizované studii u 284 pacientů samotné zevní ozáření se zevním ozářením a adjuvantním podáním 89 Sr [68]. Nebyl zaznamenán rozdíl mezi oběma skupinami, pokud jde o celkové přežití a redukci bolesti. Pacienti s adjuvancí 89 Sr vykazovali vyšší toxicitu léčby, zato měli méně nových symptomatických lézí.

JINÉ LÉČEBNÉ MODALITY

S ohledem na prevalenci kostních metastáz u karcinomu prostaty je nutno zmínit léčbu bifosfonáty. Abnormální osteoblastické formaci kosti totiž předchází aktivace osteoklastů. Tato skutečnost je racionálním podkladem pro léčebné využití bifosfonátů, které jsou mocným inhibitorem osteoklastické resorpce. V porovnání s karcinomem prsu a mnohočetným myelomem jsou zkušenosti u karcinomu prostaty omezené, avšak existují doklady o příznivém efektu bifosfonátů na intenzitu bolesti [69, 70].

Nové přístupy v léčbě hormonálně refrakterního karcinomu prostaty zahrnují řadu modalit zasahujících na různých úrovních: interakce s růstovými faktory (suramin), regulace diferenciace buněk (retinoidy), regulace apoptózy (illudin S, bcl-2 "antisense"), inhibice angiogeneze (linomid, thalidomid), antiinvazní terapie (inhibitory metaloproteináz buněčné matrix), inhibice cyklin-dependentní kinázy (flavonoidy), imunoterapie (protinádorové vakcíny). Blížší rozbor jednotlivých experimentálních metod přesahuje rámec tohoto sdělení.

ZÁVĚR

Ačkoliv se chemoterapie používá u hormonálně refrakterního karcinomu prostaty více než tři desetky let, faktem zůstává, že její přínos je omezen na zlepšení kvality života přibližně u 1/3 pacientů. V současnosti je pozornost soustředěna na kombinaci hormonálních preparátů s novými cytostatiky a na týdenní alternující režimy. Nadějně výsledky studií fáze I a II (prodloužení přežití v průměru o 6 měsíců v porovnání s konvenčními režimy) je třeba ověřit v randomizovaných studiích fáze III. Pokud se předpoklady potvrdí, bude to od zavedení androgenní blokády první významný pokrok v léčbě diseminovaného karcinomu prostaty. Kostní metastázy jsou dobře ovlivnitelné zevním ozářením nebo radionuklidy; paliativní efekt obou metod je srovnatelný.

LITERATURA

1. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Národní onkologický registr ČR: Novotvary 1996 ČR. Praha, 1999, 267 s.
2. Jarolím, J., Vachalovský, V., Novák, J., Hanuš, T., Babjuk, M., Šafařík, L., Dvořáček, J., Matras, B., Šimon, V., Votoček, E., Novák, K.: Treatment of localized carcinoma of the prostate. Čas. Lék. Česk., 137, 1998, s. 528-531.
3. Epstein, J.I.: Incidence and significance of positive margins in radical prostatectomy specimens. Urol. Clin. North Am., 23, 1996, s. 651-663.
4. Huggins, C., Hodges, C.V.: Studies of prostatic cancer: Effects of castrations, estrogen and androgen injections on serum phosphatases in metastatic carcinoma of prostate. Cancer Res., 1, 1941, s. 293-307.
5. Arduino, L.J., Mellinger, G.T.: Clinical trial of busulfan (NSC-750) in advanced carcinoma of prostate. Cancer Chemother. Rep., 51, 1967, s. 295-303.
6. Mittelman, A., Shukla, S.A., Welvaart, K. et al.: Oral estramustine phosphate (NSC-89199) in the treatment of advanced (stage D) carcinoma of the prostate. Cancer Chemother. Rep., 59, 1975, s. 219-223.
7. Vornáčka, V., Vachalovský, V., Poch, J.: Personal experience with Estracyte. Čas. Lék. Česk., 122, 1983, s. 1146-1148.
8. Isaacs, J.T., Coffey, D.S.: Adaptation versus selection as the mechanism responsible for the relapse of prostatic cancer to androgen ablation as studied in the Dunning R-3327 H adenocarcinoma. Cancer Res., 41, 1981, s. 5070-5075.
9. Taplin, M.E., Bubley, G.J., Shuster, T.D. et al.: Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. N. Engl. J. Med., 332, 1995, s. 1393-1398.
10. Navone, N.M., Troncoso, P., Pisters, L.L. et al.: p53 Protein accumulation and gene mutation in the progression of human prostate carcinoma. J. Natl. Cancer Inst., 85, 1993, s. 1657-1669.
11. Oh, W.K., Kantoff, P.W.: Management of hormone refractory prostate cancer: current standards and future prospects. J. Urol., 160, 1998, s. 1220-1229.
12. DeVita, V.T. Jr., Hellman, S., Rosenberg, S.A.: Cancer: Principles & Practice of Oncology (5th edition). Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997, 3125 s.

13. Kelly, W.K., Scher, H.I.: Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal. *J. Urol.*, 149, 1993, s. 607-609.
14. Fossa, S.D., Hosbach, G., Paus, E.: Flutamide in hormone-resistant prostatic cancer. *J. Urol.*, 140, 1990, s. 1411-1414.
15. Scher, H.I., Liebertz, C., Kelly, W.K. et al.: Bicalutamide for advanced prostate cancer: The natural versus treated history of disease. *J. Clin. Oncol.*, 15, 1997, s. 2928-2938.
16. Morávek, P., Zita, K.: Výsledky klinického zkoušení ketokonazolu u metastazujícího karcinomu prostaty. *Suppl. Sbor. věd. prací LF UK Hradec Králové*, 34, 1991, s. 593-600.
17. Vachalovský, V., Vomáčka, V.: Orimeten in the treatment of advanced carcinoma of the prostate. *Rozhl. Chir.*, 68, 1989, s. 268-271.
18. Tannock, I.F., Osoba, D., Stockler, M.R. et al.: Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: A Canadian randomized trial with palliative endpoints. *J. Clin. Oncol.*, 14, 1996, s. 1756-1764.
19. Storlie, J.A., Buckner, J.C., Wiseman, G.A. et al.: Prostate specific antigen levels and clinical response to low dose dexamethasone for hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *Cancer*, 76, 1995, s. 96-100.
20. Small, E.J., Baron, A.D., Fippin, L. et al.: Ketoconazole retains activity in advanced prostate cancer patients with progression despite flutamide withdrawal. *J. Urol.*, 157, 1997, s. 1204-1207.
21. Murphy, G.P., Slack, N.H.: Response criteria for the prostate of the USA National Prostatic Cancer Project. *Prostate*, 1, 1980, s. 375-382.
22. Kreis, W.: Current chemotherapy and future directions in research for the treatment of advanced hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Invest.*, 13, 1995, s. 296-312.
23. Kelly, W.K., Scher, H.I., Mazumdar, M. et al.: Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J. Clin. Oncol.*, 11, 1993, s. 607-615.
24. Millikan, R.E.: Chemotherapy of advanced prostatic carcinoma. *Semin. Oncol.*, 26, 1999, s. 185-191.
25. Neri, B., Barbagli, G., Bellesi, P. et al.: Weekly epidoxorubicin therapy in hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Anticancer Res.*, 17, 1997, s. 3817-3820.
26. Torti, F.M., Aston, D., Lum, B.L. et al.: Weekly doxorubicin in endocrine-refractory carcinoma of the prostate. *J. Clin. Oncol.*, 1, 1983, s. 477-482.
27. Hartley-Asp, B.: Estramustine induced mitotic arrest in two human prostatic carcinoma cell lines. *The Prostate*, 5, 1984, s. 93-100.
28. DeVys, W.D., Begg, C.B., Brodovsky, H. et al.: A comparative clinical trial of adriamycin and 5-fluorouracil in advanced prostatic cancer: prognostic factors and response. *Prostate*, 4, 1983, s. 1-11.
29. Merrin, C., Beckley, S.: Treatment of estrogen-resistant stage D carcinoma of prostate with cis diamminedichloroplatinum. *Urology*, 13, 1979, s. 267-272.
30. Dexeus, F., Logothetis, C.J., Samuels, M.L. et al.: Continuous infusion of vinblastine for advanced hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Treat. Rep.*, 69, 1985, s. 885-886.
31. Raghavan, D., Cox, K., Pearson, B.S. et al.: Oral cyclophosphamide for the management of hormone-refractory prostate cancer. *Br. J. Urol.*, 72, 1993, s. 625-628.
32. Jungi, W.F., Bernhard, J., Humy, C. et al.: Effect of carboplatin on response and palliation in hormone-refractory prostate cancer. *Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). Support. Care Cancer*, 6, 1998, s. 462-468.
33. Otto, T., Rembrink, K., Goepel, M. et al.: Therapy of hormone refractory prostate carcinoma with mitoxantrone. A clinical phase II study. *Urologe A*, 35, 1996, s. 142-145.
34. Berlin, J.D., Propert, K.J., Trump, D. et al.: 5-Fluorouracil and leucovorin therapy in patients with hormone refractory prostate cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group phase II study (E1889). *Am. J. Clin. Oncol.*, 21, 1998, s. 171-176.
35. Morávek, P.: Vlastní zkušenosti s léčením pokročilého karcinomu prostaty Estracytem. *Rozhl. Chir.*, 66, 1987, s. 749-752.
36. Yagoda, A., Smith, J.A., Soloway, M.S. et al.: Phase II study of estramustine phosphate in advanced hormone refractory prostatic cancer with increasing prostate specific antigen levels. *J. Urol.*, 145, 1991, 384A (abstr)
37. Friedland, D., Cohen, J., Miller, R. et al.: A phase II trial of taxotere in hormone refractory prostate cancer: Correlation of antitumor activity to phosphorylation of bcl2. *American Society of Clinical Oncology 35th Annual Meeting*, 1999, 1237 (abstr)
38. Caty, A., Oudard, S., Humblet, Y. et al.: Phase II study of vinorelbine in patients with hormone refractory prostate cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 16, 1997, 311a (abstr)
39. Hussain, M.H., Pienta, K.J., Redman, B.G. et al.: Oral etoposide in the treatment of hormone-refractory prostate cancer. *Cancer*, 74, 1994, s. 100-103.
40. Roth, B.J., Yeap, B.Y., Wilding, G. et al.: Taxol in advanced, hormone-refractory carcinoma of the prostate. *Cancer*, 72, 1993, s. 2457-2460.
41. Small, E.J., Srinivas, S., Egan, B. et al.: Doxorubicin and dose-escalated cyclophosphamide with granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of hormone resistant prostate cancer. *J. Clin. Oncol.*, 14, 1996, s. 1617-1625.
42. Logothetis, C.J., Samuels, M.L., von Eschenbach, A.C. et al.: Doxorubicin, mitomycin-C, and 5-fluorouracil (DMF) in the treatment of metastatic hormonal refractory adenocarcinoma of the prostate, with a note on the staging of metastatic prostate cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1, 1983, s. 368-379.
43. Speicher, L.A., Barone, L., Tew, K.D.: Combined antimicrotubule activity of estramustine and taxol in human prostatic carcinoma cell lines. *Cancer Res.*, 52, 1992, s. 4433-4440.
44. Culine, S., Kattan, J., Zanetta, S. et al.: Evaluation of estramustine phosphate combined with weekly doxorubicin in patients with androgen-independent prostate cancer. *Am. J. Clin. Oncol.*, 21, 1998, s. 470-474.
45. Pienta, K.J., Redman, B., Hussain, M. et al.: A phase II evaluation of oral estramustine and oral etoposide in hormone refractory adenocarcinoma of the prostate. *J. Clin. Oncol.*, 12, 1994, s. 2005-2012.
46. Stephens, R.L., Vaughn, C., Lane, M. et al.: Adriamycin and cyclophosphamide versus hydroxyurea in advanced prostate cancer: a randomized Southwest Oncology group study. *Cancer*, 53, 1984, s. 406-410.
47. Fuse, H., Muraishi, Y., Fujishiro, Y. et al.: Etoposide, epirubicin and carboplatin in hormone-refractory prostate cancer. *Int. Urol. Nephrol.*, 28, 1996, s. 79-85.
48. Hudes, G.R., Greenberg, R., Krigel, L.R. et al.: Phase II study of estramustine and vinblastine, two microtubule inhibitors, in hormone-refractory prostate cancer. *J. Clin. Oncol.*, 10, 1992, s. 1754-1761.
49. Dimopoulos, M.A., Panopoulos, C., Bamia, C. et al.: Oral estramustine and oral etoposide for hormone-refractory prostate cancer. *Urology*, 50, 1997, s. 754-758.
50. Sinibaldi, V.J., Carducci, M.A., Moore-Cooper, S. et al.: A phase II study evaluating a one day course of estramustine phosphate (EMP) and docetaxel (D) in patients (Pts) with hormone refractory prostate cancer (HRPC). *American Society of Clinical Oncology 35th Annual Meeting*, 1999, 1239 (abstr)
51. Hudes, G.R., Nathan, F., Khater, C. et al.: Phase II trial of 96-hour paclitaxel plus oral estramustine phosphate in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J. Clin. Oncol.*, 15, 1997, s. 3156-3163.
52. Ellerhorst, J.A., Tu, S.M., Amato, R.J. et al.: Phase II trial of alternating weekly chemohormonal therapy for patients with androgen-independent prostate cancer. *Clin. Cancer Res.*, 3, 1997, s. 2371-2376.
53. Pummer, K., Lehnert, M., Stettner, H. et al.: Randomized comparison of total androgen blockade alone versus combined with weekly epirubicin in advanced prostate cancer. *Eur. Urol.*, 32 (Suppl 3), 1997, s. 81-85.
54. Morávek, P., Vaňásek, J., Medková, V. et al.: Komplexní léčba karcinomu prostaty (závěrečná zpráva projektu Z 341 v rámci vládního programu "Zdraví lidu a zdravá výživa"), 1993, 25 s.
55. Sella, A., Kilbourn, R., Amato, R. et al.: Phase II study of ketoconazole combined with weekly doxorubicin in patients with androgen-independent prostate cancer. *J. Clin. Oncol.*, 12, 1994, s. 683-688.
56. Savarese, D.M., Taplin, M.E., Marchesani, B. et al.: A phase II study of docetaxel, estramustine, and low dose hydrocortisone in hormone refractory prostate cancer: CALGB 9780. *American Society of Clinical Oncology 35th Annual Meeting*, 1999, 1234 (abstr)
57. Kirby, R.S., Oesterling, J.E., Denis, L.J.: *Prostate cancer*. Oxford, Health Press, 1996, 64 s.
58. Norton, L.: Evolving concepts in the systemic drug therapy of breast cancer. *Semin. Oncol.*, 24 (Suppl 10), 1997, S10-3-S10-10.
59. Novák, J., Hanuš, T., Dvořáček, J.: Small-cell carcinoma of the prostate. *Čas. Lék. Česk.*, 137, 1998, s. 522-524.
60. Porter, A.T., Fontanesi, J.: Palliative irradiation for bone metastasis: a new paradigm (Editorial). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 29, 1994, s. 1199-1200.
61. Steenland, E., Leer, J.W.H., van Houwelingen, J.C. et al.: The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother. Oncol.*, 52, 1999, s. 101-109.
62. Ratanatharathorn, V., Powers, W.E., Moss, W.T. et al.: Bone metastasis: review and critical analysis of random allocation trials of local field treatment. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 44, 1999, s. 1-18.
63. Nielsen, O.S., Bentzen, S.M., Sandberg, E. et al.: Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. *Radiother. Oncol.*, 47, 1998, s. 233-240.
64. Zelefsky, M.J., Scher, H.I., Krol, G. et al.: Spinal epidural tumor in patients with prostate cancer. *Cancer*, 70, 1992, s. 2319-2325.
65. Maranzano, E., Latini, P.: Effectiveness of radiation therapy without surgery in metastatic spinal cord compression: Final results from a prospective trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 32, 1995, s. 959-967.
66. Perez, C.A., Brady, L.W.: *Principles and practice of radiation oncology* (3rd edition). Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1998, 2341 s.
67. Salazar, O.M., Rubin, P., Hendrickson, F.R. et al.: Single-dose half-body irradiation for palliation of multiple bone metastases from solid tumors: Final Radiation Therapy Oncology Group report. *Cancer*, 58, 1986, s. 29-36.
68. Porter, A.T., McEwan, A.J.B., Powe, J.E. et al.: Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 25, 1993, s. 805-813.
69. Cresswell, S.M., English, P.J., Hall, R.R. et al.: Pain relief and quality-of-life assessment following intravenous and oral clodronate in hormone-escaped metastatic prostate cancer. *Br. J. Urol.*, 76, 1995, s. 360-365.
70. Kymälä, T., Tammela, T.L., Lindholm, T.S. et al.: The effect of combined intravenous and oral clodronate treatment on bone pain in patients with metastatic prostate cancer. *Ann. Chir. Gynaecol.*, 83, 1994, s. 316-319.

MUDr. Karel Odrážka
Klinika onkologie a radioterapie
Fakultní nemocnice
500 05 Hradec Králové