

HORMONÁLNÍ LÉČBA KARCINOMU PROSTATY, JEJÍ NOVÁ ROLE A ČESKÁ SPECIALITA

HORMONAL THERAPY OF THE PROSTATE CANCER, ITS NEW ROLE AND THE CZECH SPECIFICITY

Jan Dvořáček

Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Došlo: 7. 9. 2008.

Přijato: 21. 10. 2008.

Kontaktní adresa

prof. MUDr. Jan Dvořáček, DrSc.
Urologická klinika 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 6, 128 08 Praha 2
e-mail: jan.dvoracek@lf1.cuni.cz

Souhrn

Dvořáček J. Hormonální léčba karcinomu prostaty, její nová role a česká specialita

PSA éra přinesla zásadní změny v klinické prezentaci karcinomu prostaty i ve vyšetřovacím a léčebném algoritmu. Hormonální léčba (androgenní deprivace) zůstává základní formou systémové terapie karcinomu prostaty. Prošla rovněž inovací a její původní hlavní indikace u metastatického karcinomu prostaty se rozšířila i k časným stádiím. Význam hormonální léčby vzrostl zejména po zjištění, že lokální léčba u lokalizovaného karcinomu prostaty s vysokým rizikem recidivy a progresu je nedostačující.

V nedávné době byly ukončeny EBM studie zabývající se kombinacemi hormonální léčby s radikální prostatektomií a se zevní aktinoterapií, v neoadjuvantním i adjuvantním načasování. K nim se řadí i Early Prostate Cancer (EPC) studie, která prověřila význam antian-

drogenní monoterapie bicalutamidem 150 mg v kombinaci s pozorným vyčkáváním, radikální prostatektomií nebo zevní aktinoterapií. Závěry těchto studií jsou srovnávány a shrnuty pro jejich použití v klinické praxi.

V závěru je diskutována „česká cesta“ hormonální léčby CaP (upřednostňování orchiektomie a nesteroidních antiandrogenů před LHRH analogy), která je v rozporu s celosvětovým standardem. Nesprávnost tohoto přístupu je doložena literárními údaji i ekonomickou kalkulací.

Klíčová slova:

androgenní suprese, androgenní deprivace, vysoce-rizikový karcinom prostaty, středně-rizikový karcinom prostaty, nízko-rizikový karcinom prostaty, hormonální léčba, radikální prostatektomie, zevní aktinoterapie, brachyterapie, multimodalitní léčba.

Summary

Dvořáček J. Hormonal therapy of the prostate cancer, its new role and the Czech specificity

PSA (prostate specific antigen) era has brought the fundamental changes in the clinical course of the prostate cancer and also new diagnostic and therapeutic algorithms. Hormonal therapy (androgen deprivation) continuous to be a fundamental form of the systemic therapy this malignity. Androgen deprivation has underwent also a number of inovations and its traditionally main indication by the metastatic

PCa had moved to the earlier stadiums. The importance of the hormonal therapy had especially increased with the recognition that the the local therapy of the high-risk localized prostate cancer is insufficient.

Conclusions of the EBM trials focused on the effect of the combination of the androgen deprivation and radical prostatectomy or external beam radiotherapy, in neoadjuvant or adjuvant setting are presented. The findings of the EPC study are also mentioned.

Finally is discussed the „Czech way“ of the androgen deprivation (bilateral orchiectomy

or non-steroid antiandrogen) and compared with the world standard (LH-RH analogs). Incorrectness of this approach is documented by the literature and by the economic calculation.

Key words:

androgen suppression, androgen deprivation, high-risk prostate cancer, intermediate-risk prostate cancer, low-risk prostate cancer, hormonal therapy, radical prostatectomy, external beam radiotherapy, brachytherapy, multimodal therapy.

ÚVOD

Karcinom prostaty (CaP) je vyléčitelný za předpokladu, že nepřestoupil hranice prostaty, a to lokální léčbou (radikální prostatektomií nebo aktinoterapií). Ta znamená jeho kompletní chirurgické odstranění anebo zničení zářením. Systémová léčba, účinná ve všech stadiích, zůstává jen zbožným přáním, a tak se CaP, pokud přerostl do okolí anebo se rozšířil po těle, stává onemocněním systémovým, léčitelným jen dočasně. Velkým problémem CaP je, že současnými diagnostickými prostředky není možné přesně určit jeho rozsah a chování (maligní potenciál). Bližší klasifikaci lze učinit jen nepřímou z klinických a histologických charakteristik, a to pouze s určitou mírou pravděpodobnosti.

Hormonální léčba (HL) je stále nejrozšířenější formou systémové terapie. Vychází ze závislosti epiteliálních buněk prostaty na androgenech, objevenou téměř před 70 lety Hugginsem et al., kterým se chirurgickou kastrací anebo podáváním estrogenů podařilo u nemocných s pokročilým CaP dosáhnout nádorové remise a poklesu kyselé fosfatázy (1–6). Z prvních poznatků o hormonální kontrole prostatických (benigních i maligních) epiteliálních buněk vycházely i jejich další studie směřující k pochopení mechanismů, jimiž endogenní androgeny stimulují buněčný metabolismus v prostatě. Cirkulující androgeny, testosteron i nadledvinové androgeny, jsou v cytoplasmě prostatických buněk konvertovány enzymem 5 α -reduktázou na dihydrotes-

tosteron (DHT). Dihydrotestosteron se vlivem řady cytoplazmatických a nukleárních faktorů váže na intranukleární androgenní receptory a celý sled interakcí končí produkcí proteinů a buněčnou proliferací. Růst zdravé i nádorem postižené prostaty může být zpomalen nebo zastaven bloádou na jednom nebo na několika místech této kaskády. V klinické praxi se tak děje buď potlačením produkce androgenů (**androgenní suprese**), anebo zablokováním jejich vazby na androgenní receptory, které se nacházejí v prostatických epiteliálních buňkách (**antiandrogeny**). Během let byla navržena řada způsobů HL CaP, žádný z nich se však neukázal být ideálním i proto, že všechny mají pouze dočasný efekt (7). Podávání estrogenů (hlavně dihydrostilbestrolu) nebo orchiektomie (OE) se na dlouhou dobu staly standardem primární léčby metastatického CaP.

Příchodem prostatického specifického antigenu (PSA) a analogů luteinizačního hormonu releasing hormonu (LHRH), ale také zdokonalením operačních technik a zavedením nových diagnostických i léčebných technologií se změnil diagnostický a léčebný algoritmus CaP (8). Stranou nezůstala ani HL a právě nové a širší použití HL je mnohými autory označováno za hlavní příčinu zlepšení léčebných výsledků u CaP.

Zásadní změnu do problematiky CaP přineslo zavedení **prostatického specifického antigenu** do klinické praxe, ke kterému došlo na konci 80. let minulého století. Byla tak zahájena

tzv. **PSA éra**, která posunula diagnózu CaP již do preklinického období a způsobila, že aktuálně je většina CaP diagnostikována v raných stadiích a u mladších mužů, s delší předpokládanou dobou dožití (life expectancy). Uvedené skutečnosti i včlenění kritéria rizikivosti vzniku recidivy a progresu do klasifikace CaP vedly k podstatnému rozšíření indikace HL. Novinkou terapie, hlavně vysoce-rizikového CaP (HR-CaP), se stala kombinovaná (multimodální) léčba, jejíž pevnou součástí je HL (8).

Vstup do třetího milénia je v lékařství spojen s tzv. medicínou založenou na důkazech (Evidence Based Medicine – EBM). Jde o nový a zásadní trend, jehož cílem je objektivní prověření každé léčebné metody formou prospektivní a randomizované studie. Těmito studiemi postupně procházejí i různá schémata kombinací léčby CaP, zahrnující HL. Jednotlivé studie se však ke škodě věci liší například vstupními kritérii (podle klinických a histo-patologických charakteristik), velikostí dávky i délkou aplikace, a tím jsou jejich závěry nesourodé i obtížněji srovnatelné. Některé si dokonce protičeí a situaci komplikuje i to, že jsou publikovány v různých časopisech, a to jednotlivými autory řešícího kolektivu. To vše vede k nepřehlednosti a obtížím při jejich aplikaci v běžné praxi.

KOMBINACE HORMONÁLNÍ LÉČBY CaP A ZEVNÍ AKTINOTERAPIE

Použití HL v kombinaci se zevní aktinoterapií (AT) je hypoteticky zdůvodňováno několika způsoby (tab. 1) (9–11). Podáním HL před AT (neoadjuvantní HL) dochází ke zmenšení ozařovaného pole a i ke snížení radiační dávky, kterou jsou zatíženy okolní zdravé orgány (močový měchýř a rektum). Většina dosavadních klinických studií ověřujících kombinaci HL a AT se uskutečnila u pacientů s lokalizovaným CaP (lok. CaP).

Jedna z prvních studií zkoumající kombinaci neoadjuvantní HL (NHL) a AT byla uskutečněna v gesci Radiation Therapy Oncology Group **RTOG 86-10** (12). Do studie byli zařazeni nemocní s objemným CaP (cT2-T4, per rectum ≥ 25 cm). Všichni podstoupili AT ve standardní dávce 65–75 Gy. Soubor byl randomizován do dvou větví. V první větvi dostávali nemocní HL (goserelin s flutamidem) dva

Tab. 1. *Efekt hormonální léčby v kombinaci s aktinoterapií*

- | |
|---|
| 1. Cytotoxický efekt hormonální léčby vede ke snížení počtu buněk vystavených aktinoterapii (vyšší účinnost a efektivita aktinoterapie). |
| 2. Hormonální léčba před aktinoterapií vede ke zmenšení prostaty, k lepšímu prokrvení žlázy a omezení lokálních nekrotizací uvnitř prostaty, což vede k větší efektivitě aktinoterapie. |
| 3. Synergický účinek hormonální léčby a aktinoterapie. |

měsíce před AT a dva měsíce v jejím průběhu. Ve druhé byli podrobeni pouze AT. Ve skupině s kombinovanou léčbou (HL + AT) byly po osmiletém sledování zaznamenány signifikantně lepší výsledky z hlediska lokální kontroly, systémové progresu (vzdálené metastázy), délky beznádorového přežívání i nádorově-specifické mortality. Rozdíl v celkové době přežívání však statisticky signifikantní nebyl (53 % vs. 44 %, $p = 0,10$).

RTOG 86-10 prokázala, že **krátkodobá HL má význam pouze u nádorů s GS ≤ 6 , zatímco při vyšším GS nebyl efekt krátkodobé HL prokazatelný**. Toto zjištění lze vysvětlit z dalších studií, které došly k závěru, že u CaP s vyšším GS je nutná dlouhodobá HL.

Cílem další studie – **RTOG 94-13** – bylo prověřit efekt AT v kombinaci s krátkodobou HL, v neoadjuvantním a adjuvantním načasování (13). Byli do ní zařazeni **nemocní s více než 15% rizikem postižení pánevních lymfatických uzlin (PLU)** a randomizováni do dvou skupin. V jedné skupině absolvovali ozáření celé malé pánve, ve druhé byla AT zacílena pouze na prostatu. Každá skupina byla ještě dále rozdělena podle toho, zda čtyřměsíční HL byla zahájena dva měsíce před AT anebo následovala bezprostředně po jejím skončení. Při analýze výsledků byl zjištěn **přínos pouze u nemocných, u kterých byla podána NHL a ozářena celá malá pánev**. Opětné zhodnocení s větším časovým odstupem od skončení léčby tyto závěry potvrdilo (14).

RTOG 94-13 potvrdila synergický efekt AT a HL na mikrometastázy v lymfatických uzlinách a u nemocných s HR-CaP důležitost zahájení HL před AT.

Nedávno byly také zveřejněny výsledky studií u mužů s lokálně pokročilým CaP, léčených kombinací AT a dlouhodobé HL.

Klíčový význam měla studie European Organization for Research and Treatment of Cancer (**EORTC 22863**) (15). Vstupním kritériem do tohoto trialu byly **CaP cT3**. Celý soubor byl

randomizován do dvou větví. V první větvi nemocní podstoupili jen AT a ve druhé dostávali již od 1. dne AT také HL (goserelin) po dobu tří let. Závěry z roku 1997 ukázaly signifikantní prodloužení přežívání nemocných po kombinované léčbě (15). Zhodnocení po delším sledování potvrdilo trvalý a jasný vliv kombinované AT a dlouhodobé HL na celkové přežívání (HR 0,51) (16). Pět let od skončení bylo u mužů léčených kombinovanou léčbou signifikantně lepší celkové přežívání (78 % vs. 62 %) i nádorově-specifické přežívání (94 % vs. 79 %). EORTC 22863 byla první EBM studií, která **prokázala efektivitu AT kombinované s HL u nemocných s lokálně pokročilým CaP a vysokým rizikem mikrometastatického postižení.**

Jiné dvě RTOG studie také zkoumaly význam dlouhodobé HL v kombinaci s AT u mužů s lokálně pokročilým CaP. V RTOG 85-31 byli nemocní s CaP cT3 buď pouze ozáření, anebo dostávali současně i HL. Aplikace HL začala poslední týden AT a její skončení nebylo časově omezeno (17). Dlouhodobá HL zlepšila deseti-leté přežití z 39 % na 49 % ($p = 0,002$). U mužů s nízko-rizikovým CaP (GS2-6) nedošlo k ovlivnění doby přežívání, naproti tomu u HR-CaP (GS7-10) byl signifikantní pozitivní efekt (52 % vs. 42 % u GS7 ($p = 0,026$) a 39 % vs. 25 % u GS8-10 ($p = 0,0046$)).

Studie RTOG 92-02 proběhla rovněž u nemocných s HR-CaP a jejím cílem byl potenciální přínos dlouhodobé HL v kombinaci s AT (18). Pacienti s CaP cT3 anebo objemným cT2C byli randomizováni do dvou ramen. Všichni podstoupili konvenční AT se standardní dávkou ozáření. K tomu jedna skupina obdržela čtyřměsíční HL (podobně jako v RTOG 86-10: goserelin s flutamidem dva měsíce před AT a dva měsíce v jejím průběhu) anebo krátkodobou HL plus dlouhodobou HL (celkem 28 měsíců). Cílem bylo porovnání dodatečné dlouhodobé HL s krátkodobou NHL. Podle průběžné zprávy **nebyl doposud zjištěn vliv na celkové přežívání, avšak subanalýza nemocných s HR-CaP (GS8-10) i zde prokázala pozitivní efekt dlouhodobé HL na nádorově-specifické přežívání** (81 % vs. 71 %, $p = 0,044$).

Z uvedeného je u pacientů s HR-CaP efektivita dlouhodobé HL zřejmá, nejistota však panuje kolem přínosu této kombinace u nízko-rizikového CaP. D'Amico et al. publikoval před časem výsledky studie, která prokázala pozitivní vliv relativně krátkodobé HL u CaP se středním rizikem progresu (19). Do studie byli zařazeni nemocní s CaP: cT1B-T2B,

PSA ≥ 10 ng/ml (maximum 40 ng/ml) nebo GS ≥ 7 . Celý soubor byl randomizován do dvou větví. Všichni pacienti podstoupili 3D konformní AT (70 Gy) a v jednom rameni navíc dostávali šestiměsíční HL (dva měsíce neoadjuvantně, dva měsíce konkurenčně a dva měsíce adjuvantně). Nemocní s šestiměsíční HL měli po střední době sledování 4,52 roku signifikantně delší přežívání a nižší nádorově-specifickou mortalitu. I po delší dispenzarizaci (střední doba sledování 7,6 let) se tyto závěry nezměnily. Subanalýzou zaměřenou na podíl komorbidit bylo zjištěno snížení nádorově-specifické mortality pouze u mužů bez anebo s minimálními vedlejšími chorobami (20). Při reanalýze této studie se ukázalo, že déletrvající normalizace sérového testosteronu po vysazení HL, byla spojena s lepšími výsledky nádorově-specifické i celkové mortality (21). **D'Amico studie tedy prokázala, že krátkodobá NHL (do 6 měsíců) před AT vede k prodloužení přežívání u nemocných se středně-rizikovým CaP. Přínos HL v kombinaci s AT u nízko-rizikového CaP nebyl prokázán.** Tento závěr velmi pravděpodobně také vysvětluje neefektivnost kombinované HL u nemocných léčených brachyterapií, poněvadž jsou k této formě lokální léčby aktuálně indikovány převážně nízko-rizikové CaP.

KOMBINACE NEOADJUVANTNÍ HORMONÁLNÍ LÉČBY CaP S RADIKÁLNÍ PROSTATEKTOMIÍ

V posledních letech byla uskutečněna i celá řada studií, zabývajících se efektem NHL před RaPE (11, 22–24). U převážné většiny z nich byla NHL podávána po dobu tří měsíců. U pacientů s nízko-rizikovým lok. CaP se prokázalo, že krátkodobá NHL nemá žádný vliv na vznik PSA recidivy. U nemocných s CaP T1 a T2 byl zaznamenán pokles pozitivních okrajů i snížení rozsahu lokálního postižení (downstaging). Tyto histologické změny se však nepromítly do klinických výsledků (22, 23). U CaP T3 byl vliv tříměsíční NHL na pT a pozitivní okraje méně patrný (24). **Účinek dlouhodobé NHL (delší než 3 měsíce) u nemocných s lokálně pokročilým HR-CaP předcházející RaPE nebyl dosud ve větší míře zkoumán.** U nemocných s lok. CaP se

ukazuje, že k dosažení delšího beznádorového intervalu je nutná dlouhodobá HL.

Canadian Urological Oncology Group (CUOG) uskutečnila srovnávací randomizovanou studii, ve které 547 mužů dostalo před RaPE tříměsíční anebo osmiměsíční NHL (11). Objem prostaty se po tříměsíční NHL zmenšil o 37 % a po osmiměsíční NHL o dalších 13 %. Procento pozitivních okrajů bylo po osmiměsíční NHL signifikantně nižší (tříměsíční NHL 12 % vs. osmiměsíční NHL 23 %, $p = 0,002$). I přes tyto příznivé histologické změny nebyl tři roky po RaPE v obou ramenech (tří- a osmiměsíční NHL) zjištěn statisticky významný rozdíl ve výskytu PSA recidivy. Podrobnější rozbor ukázal, že **největší profit z dlouhodobé NHL měli pouze muži se středně-rizikovými CaP léčení ve velkých urologických centrech**. Studie upozornila u pacientů léčených dlouhodobou NHL na to, jak důležitými prognostickými faktory jsou operační technika i zkušenost.

KOMBINACE ADJUVANTNÍ HORMONÁLNÍ LÉČBY CaP S RADIKÁLNÍ PROSTATEKTOMIÍ

Adjuvantní HL (AHL) po RaPE byla dosud věnována malá pozornost, a tak bylo do současné doby zveřejněno jen několik nevelkých randomizovaných prospektivních studií. **Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 3886** byla zatím jedinou studií hodnotící přežívání nemocných po RaPE s postižením PLU, následované bezprostřední nebo oddálenou HL (25). ECOG 3886 byla kritizována za to, že v ní nebyl naplněn původní záměr v počtu nemocných (220 pacientů). To však bylo zaviněno nedostatkem pacientů s pokročilým CaP, ke kterému došlo po popularizaci PSA screeningu. Devadesát osm mužů s postižením PLU prokázaným pánevní lymfadenektomií, která předcházela RaPE, bylo v tomto trialu randomizováno do dvou větví. Další léčba v obou ramenech se lišila načasováním HL, která byla aplikována buď do 12 měsíců po RaPE, anebo až při klinické recidivě. Nedetekovatelné vstupní PSA po RaPE mělo v každém rameni 80 % nemocných. Soubor byl sledován 3–10 let (střední doba sledování 7,1 roku). U nemocných s okamžitě zahájenou HL byly celková

a nádorově-specifická úmrtnost signifikantně lepší. Při reanalýze uskutečněné v roce 2006 (po střední době pozorování 11,9 let) byla doplněna centrální histopatologická revize operačních preparátů. Při ní se potvrdil pozitivní vliv AHL na dobu celkového i nádorově-specifického přežívání (26). **ECOG 3886 prokázala příznivý efekt AHL po RaPE u objemných HR-CaP s postižením PLU.**

KOMBINOVANÁ LÉČBA CaP S ANTIANDROGENNÍ MONOTERAPIÍ

Přínos adjuvantní antiandrogenní deprivace po RaPE byl předmětem studie uskutečněné Wirthem a spol. V této studii byli pacienti **po RaPE s pT3 CaP** randomizováni do dvou ramen (27). V jednom dostávali po operaci flutamid (3× denně 250 mg), ve druhém byli jen sledováni. U nemocných léčených flutamidem bylo oproti těm, kteří podstoupili pouze RaPE, po čtyřech letech zjištěno (s výjimkou celkového přežívání) signifikantní zlepšení přežívání bez progresu i celkového přežívání. Gynekostie, nauzea, zvracení a hepatotoxicita byly u 20 % pacientů důvodem přerušení HL.

Efekt bicalutamidu 150 mg byl předmětem zájmu prospektivní randomizované dvojnásobně slepé, placebem kontrolované **Early Prostate Cancer (EPC) studie** (28). Nesterooidní AA bicalutamid zde byl u nemocných s lok. CaP (T1-2, N0/NX) a lokálně pokročilým CaP (T3-T4, N0 nebo N1; nebo T1-T1, N1) paralelně podáván se standardní léčbou (RaPE, AT anebo pozorné vyčkávání). Studie probíhala separovaně ve třech regionech: EPC 23 (Severní Ameriky, bez pozorného sledování) EPC 24 (Evropa + Izrael + Austrálie + Nový Zéland a Mexiko) a EPC 25 (Skandinávské země) a bylo do ní zapojeno přes 8000 mužů. Po střední době sledování 7,4 roku bylo zjištěno signifikantním zlepšením v přežívání bez progresu (27,4 % vs. 30,7 % – placebo). Tímto výsledkem však skončily jen evropská a skandinávská studie, zatímco severoamerická ho nepotvrdila. Nejpravděpodobnějším vysvětlením je, že většina nemocných v severoamerickém souboru měla nízko-rizikový CaP. **U nemocných s lokálně pokročilým CaP (HR-CaP) EPC studie prokázala profit z adjuvantně podávaného bicalutamidu 150 mg,**

ve smyslu přežívání bez progresu. Tento efekt se týkal nemocných, kteří byli podrobeni jak RaPE, tak i AT. Rozdíl v efektivitě adjuvantního podávání bicalutamidu 150 mg na celkové přežívání nebyl dosud potvrzen. Dalším důležitým poznatkem této studie je, že i u pacientů na pozorném vyčkávání byl prokázán příznivý efekt bicalutamidu na přežívání jen u lokálně pokročilého CaP a naopak negativní byl u lok. CaP (29). EPC studie ukázala, že antiandrogenní monoterapie bicalutamidem 150 mg po RaPE i AT u lok. CaP vede ke zhoršení celkového přežívání nemocných.

ZÁVĚRY K AKTUÁLNÍ INDIKACI HORMONÁLNÍ LÉČBY CaP NA ZÁKLADĚ EBM STUDIÍ

I když u kombinace lokální a hormonální léčby neexistuje na trvání a načasování HL jednoznačný konsenzus, lze i tak učinit na základě dosavadních EBM studií několik závěrů:

A. Kombinace HL a AT:

1. Hormonální léčba v kombinaci s AT je efektivní u lokálně pokročilého CaP.
2. U nemocných s vysoce-rizikovým CaP (objemný, cT3, GS 8–10) by neoadjuvantní hormonální léčba měla být zahájena dva měsíce před AT.
3. U vysoce-rizikového CaP by AT měla pokrývat celou pánev (synergický efekt AT a HL na mikrometastázy v pánevních lymfatických uzlinách).
4. U CaP se středním rizikem progresu léčených AT má šestiměsíční NHL příznivý efekt. Její indikace je významná zvláště u nemocných s iPSA > 10 ng/ml.
5. U nízko-rizikového CaP nebyl prokázán přínos HL v kombinaci s AT a tato kombinace by neměla být podávána, dokud nebudou k dispozici závěry z dosud neuzavřených studií.

B. Kombinace HL a RaPE:

1. EBM studie neprokázaly pozitivní efekt krátkodobé (tříměsíční) NHL před RaPE.
2. Dlouhodobá (osmiměsíční) NHT před RaPE vede sice k příznivým morfologickým změnám (↓ objemu, ↓ pozitivních okrajů), avšak nebyl prokázán žádný rozdíl

v klinických parametrech oproti krátkodobé NHT.

3. Adjuvantní HL má význam u nemocných po RaPE s postižením pánevních lymfatických uzlin (závěr studie ECOG 3886, přes její některé nedostatky).

C. Kombinace adjuvantní terapie bicalutamidem a RaPE, AT, WW:

1. Adjuvantní terapie bicalutamidem 150 mg po RaPE a AT snižuje u nemocných s vysoce-rizikovým CaP riziko vzniku metastáz.
2. Kombinace bicalutamidu 150 mg (1× denně) s pozorným vyčkáváním není vhodná pro nemocné s nízko-rizikovým CaP.

ČESKÉ SPECIFIKUM HORMONÁLNÍ LÉČBY KARCINOMU PROSTATY

Současná medicína směřuje k trvalému prodloužování délky lidského života a jejím cílem jeho zachování jeho kvality do nejvyššího věku. K tomu neoddelitelně patří i sexuální zdraví.

Celosvětovým standardem HL CaP je aplikace LHRH-agonistů (farmakologická kastrace). U nás se však dlouhodobě upřednostňují orchiektomie (chirurgická kastrace) anebo nesteroidní antiandrogeny. Vysvětlením našeho národního specifika jsou nejspíše důvody ekonomické a preskripční. Chirurgická kastrace je skutečně, díky obecnému podhodnocení operační léčby u nás, nejlevnější formou, a proto také „nejoblíbenějším“ způsobem HL. **Orchiektomie** je však **definitivním** (nevratným) stavem, spojeným s operačním a nemalým psychickým i kosmetickým stresem (rekonvalescence, ztráta mužství). Jedinou její výhodou, akceptovatelnou snad jen u velmi starých mužů je, že u ní odpadá nebezpečí „opominutí“ vhodné doby pro re aplikaci léku. U nejmodernějších LHRH-agonistů se však délka léčebného efektu prodloužila až na jeden rok, takže tento argument nutnosti opakované injekce a možnosti jejího opomenutí ztrácí téměř na významu. Při pokroku, kterým medicína prochází, nelze ani v brzké budoucnosti vyloučit příchod nových léčebných možností u CaP, které HL, a tedy i OE nahradí. To by ale pro muže zejména mladšího věku podrobené OE bylo katastrofou. **Na OE je proto nutné pohlížet jako na těžce mutující výkon, který by měl být při léčbě CaP skutečně jen výjimkou.** Naproti tomu aplikace

LHRH-agonistů vede k reverzibilní kastraci, neboť po jejich vysazení se produkce testosteronu ve varlatech obnovuje. Normalizace sérové hladiny testosteronu je závislá na věku nemocného a délce farmakologické kastrace.

Druhý důvod je nutné hledat v existující politice našeho veřejného zdravotního pojištění, která vede k rozdílnému způsobu předepisování perorálních antiandrogenů a parenterálních LHRH-agonistů. Na normální předpis lze totiž bez problémů předepsat jen perorální antiandrogeny. Na parenterálně aplikované LHRH-agonisty a perspektivně i LHRH-antagonisty zůstává černý Petr tzv. „káčkového“ předpisu (systém ZULP, omezení P). Ten je v dnešních ekonomických rámcích omezením a je asi hlavní příčinou toho, proč máme v České republice

tolik pacientů s CaP po OE anebo na antiandrogenech.

Dlouhodobě u nás také panuje mylná představa, že cena LHRH-agonistů ve srovnání s léčbou antiandrogeny je podstatně vyšší, i když opak je pravdou. Následující příklad to potvrzuje.

Tříměsíční hormonální léčba:

1. LHRH analogem stojí zhruba 11 000 Kč.
2. Bicalutamidem 150 mg denně stojí zhruba 23 000 Kč (<http://www.vzp.cz/cms/internet/cz/Lekari/Ciselniky/>).

Zavedením bicalutamidu se zvýšila účinnost i kvalita antiandrogenní léčby, avšak nikoliv natolik, aby se stala nadřazenou androgenní supresi. **To vše je výzvou k tomu, abychom ku prospěchu naší nemocných tento náš „specifický“ přístup co nejrychleji změnili.**

LITERATURA

1. **Huggins C, Steven RE, Hodges CV.** Studies on prostate cancer. Arch Surg 1941; 43: 209–223.
2. **Huggins C.** Effect of orchiectomy and irradiation on cancer of the prostate. Ann Surg 1942; 115: 1192–1200.
3. **Huggins C.** The treatment of cancer of the prostate. Can Med Assoc J 1944; 50: 301–307.
4. **Huggins C, Scott WW.** Bilateral adrenalectomy in prostatic cancer: Clinical features and urinary excretion of 17-ketosteroids and estrogen. Ann Surg 1945; 122: 1031–1041.
5. **Huggins C.** Anti-androgenic Treatment of Prostatic Carcinoma in Man, Approaches to Tumor Chemotherapy. Washington, DC: American Association for the Advancement of Science 1947; 379–383.
6. **Huggins C.** Endocrine-induced regression of cancers. Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1963–1970. Amsterdam: Elsevier 1972; 235–247.
7. **Gillatt D.** Hormonal strategies for treatment of advanced disease. In Feneley M, Payne H. Therapeutic Strategies in Prostate Cancer. Clinical Publishing, an imprint of Atlas Medical Publishing Ltd. 1 ed. 2007.
8. **Dvořáček J.** Karcinom prostaty s novou tváří. Čas Lék čes 2007; 146: 736–745.
9. **Sandler HM.** Optimizing hormone therapy in localized prostate cancer: focus on external beam radiotherapy. J Urol 2004; 172: 38–41.
10. **Zietman AL, Prince EA, Nakfoor BM, et al.** Androgen deprivation and radiation therapy: sequencing studies using the Shionogi in vivo tumor system. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 38: 1067–1085.
11. **Gleave ME, Goldenberg SL, Chin JL, et al.** Randomized comparative study of 3 versus 8-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: biochemical and pathological effects. J Urol 2001; 166: 500–509.
12. **Pilepich MV, Winter K, John MJ, et al.** Phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50: 1243–1252.
13. **Roach M, DeSilvio M, Lawton CA, et al.** Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant

- combined androgen suppression Radiation Therapy Oncology Group 94-13. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1904–1915.
14. **Lawton CA, Desilvio M, Roach M, et al.** An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: update analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 646–651.
15. **Bolla M, Gonzalez D, Warde P, et al.** Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997; 337: 295–300.
16. **Bolla M, Collette L, Blank L, et al.** Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial. *Lancet* 2002; 360: 103–106.
17. **Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al.** Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma-long term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 1285–1290.
18. **Hanks GE, Pajak TF, Porter A, et al.** Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytorreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: The Radiation Therapy Oncology Group protocol 92-02. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3972–3978.
19. **D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, et al.** 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 821–827.
20. **D'Amico AV, Chen M, Renshaw AA, et al.** Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer, a randomized trial. *JAMA* 2008; 299: 289–295.
21. **D'Amico AV, Renshaw AA, Loffredo B, Chen MH.** Duration of testosterone suppression and risk of death from prostate cancer in men treated using radiation and 6 months of hormone therapy. *Cancer* 2007; 110: 1723–1728.
22. **Soloway MS, Pareek K, Sahrifi R, et al.** Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2b NX M0 prostate cancer: 5-year results. *J Urol* 2002; 167: 112–116.
23. **Klotz LH, Goldeberg SL, Jewett MA, et al.** Long-term followup of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy. *J Urol* 2003; 170: 791–794.
24. **Pisters LL.** The challenge of locally advanced prostate cancer. *Sem Oncol* 1999; 26: 202–216.
25. **Messing EM, Manola J, Sarosdy M, et al.** Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999; 341: 1781–1788.
26. **Messing EM, Manola J, Yao J, et al.** Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy. *Lancet Oncol* 2006; 7: 472–479.
27. **Wirth M, Froehner M.** A review of studies of hormonal adjuvant therapy in prostate cancer. *Eur Urol* 1999; 36: 14–19.
28. **McLeod DG, Iversen P, See WA, et al.** Bicalutamid 150 mg plus standard care vs. standard care alone for early prostate cancer. *BJU* 2005; 97: 247–254.
29. **Iversen P, Johansson J, Lodding P, et al.** Bicalutamid (150 mg) versus placebo as adjuvant to therapy with curative intent for early nonmetastatic prostate cancer: 5,3-year median follow-up from the Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 6. *J Urol* 2004; 172: 1871–1876.