

Doporučené postupy pro hormonální léčbu karcinomu prostaty 2012

Závěr expertní komise ve složení: Babjuk M., Hora M., Katolická J., Kubecová M., Matoušková M., Melichar B., Petera J., Soumarová R., Študent V.

Podmínkou pro nasazení hormonální terapie je **histologicky verifikovaný karcinom prostaty**. Cílem hormonální léčby karcinomu prostaty je zabránit stimulačnímu účinku mužských pohlavních hormonů na tkáň nádoru.

Endokrinní supresi lze navodit chirurgickou cestou nebo farmakologicky. Chirurgická kastrace vede ke snížení hladin testosteronu pod 1.73 nmol/l (50 ng/dl), resp. 0.7 nmol/l (20 ng/dl), tzv. kastroční hladinu testosteronu. Takto nízkých hladin dosáhneme i aplikací analog (agonistů)[†] a antagonistů GnRH či estrogeny. Výhodou farmakologické kastrace je její reverzibilní charakter a menší negativní dopad na psychiku pacienta. Pacient by měl být vždy řádně poučen o obou variantách kastrace a s případnou chirurgickou kastrací výslovně souhlasit, což je v klinické praxi často opomíjeno a mohlo by být zdrojem oprávněných žalob na lékaře.

[†]Modifikace decapeptidové struktury lidské molekuly GnRH (synonymum LHRH) vedla k syntéze analogických (= GnRH podobných) molekul, označovaných jako GnRH analoga. Ta se dále dělí na agonisty, stimuluji produkci GnRH a antagonisty se supresivním účinkem na tvorbu GnRH. Termíny GnRH analoga a GnRH agonisté jsou v uroonkologii používány ve stejném významu. Je to dáno historickými souvislostmi, kdy prvními syntetizovanými analogy přirozeného GnRH byli agonisté a

termíny se tudíž neodlišovaly.

Působení testosteronu na nádorovou tkáň lze zabránit i podáním antiandrogenů. Při podání steroidních antiandrogenů se hladiny testosteronu snižují asi na $\frac{1}{4}$ původní hodnoty, při podání čistých, nesteroidních antiandrogenů (bicalutamid, flutamid) se hladiny testosteronu zvyšují. Podání antiandrogenů je z hlediska účinnosti a onkologické bezpečnosti v řadě indikací méně přijatelné.

Možnosti hormonální terapie karcinomu prostaty dosud hormonálně neléčeného	
Chirurgická	orchiektomie
Farmakologická	LHRH analoga (<i>goserelin, leuprorelin, triprorelin, buserelin*</i>) LHRH antagonisté (<i>degarelix*</i>) antiandrogeny** <ul style="list-style-type: none">• steroidní (<i>cyproteron acetát</i>)• nesteroidní (<i>bicalutamid, flutamid, nilutamid*</i>) estrogeny** (<i>diethylstilbestrol acetát*</i>)

**přípravky nejsou v současné době na českém trhu k dispozici*

***v běžné klinické praxi nedoporučované varianty*

V první linii léčby je užívána výhradně **monoterapie** – chirurgická nebo farmakologická kastrace s použitím LHRH analog. Na začátku léčby LHRH analogy dochází k přechodnému zvýšení hladin testosteronu, tzv. flare-up fenoménu, které může u pokročilého onemocnění vést ke zhoršení klinických

příznaků (zhoršení kostní bolesti, subvezikální obstrukce s akutním renálním selháním, míšní komprese). K prevenci flare-up fenoménu u pacientů s metastatickým onemocněním se po dobu **prvních dvou týdnů** kombinuje léčba LHRH agonistou s antiandrogenem, poté se antiandrogen vysazuje a pokračuje se v monoterapii LHRH agonistou. Nutnost kombinace s antiandrogenem odpadá při podání LHRH antagonistů nebo u chirurgické kastrace. Účinnost léčby LHRH analogy by měla být potvrzena dosažením kastroční hladiny testosteronu.

Kombinace kastrace s aplikací antiandrogenů – **maximální androgenní blokáda** (MAB) přináší pouze zvýšení počtu nežádoucích účinků a zvýšení nákladů na léčbu a není (s výjimkou krátkodobého podání antiandrogenu k zabránění flare-up fenoménu zmíněného výše) již řadu let v I. linii léčby doporučována. MAB ve II. linii (tedy přidání antiandrogenu při selhání monoterapie LHRH analogy) prodloužuje odpověď k hormonální léčbě o průměrně 6 měsíců. Selže-li MAB, je léčba antiandrogenem ukončena, nastavená kastroční léčba je ponechána. **Fenomen vysazení antiandrogenu** (AAWP – antiandrogen withdrawal phenomenon) vede po vysazení antiandrogenů asi u 30 % nemocných k významnému poklesu PSA.

Léčebné režimy hormonální suprese mohou být **kontinuální** nebo **intermitentní**. Pro intermitentní androgenní supresi (IAS) není možné využít chirurgickou kastraci a nesteroidní antiandrogeny. Indikací k IAS jsou lokálně pokročilá onemocnění nebo generalizace do 4 kostních ložisek, selhání po radikální léčbě, konkomitantní režimy se zářením. Při neúspěchu je možno konvertovat podávání na kontinuální.

Selhání II. linie hormonální léčby signalizuje vysoce pravděpodobný únik z hormonální závislosti a onemocnění hodnotíme jako **kastročně rezistentní karcinom prostaty (CRPC)**. Dříve, v podstatě jako synonymum, užívaný termín hormonálně rezistentní karcinom prostaty znamená širší rezistenci včetně např. kortikosteroidů a v současnosti se již neužívá. Důvodem změny termínů je i prokázaná efektivita nových generací

hormonálních preparátů (abirateron, enzalutamid) po selhání stávajících možností hormonální léčby a chemoterapie. Vzhledem k potenciálnímu benefitu pokračující kastrace, který převažuje rizika této léčby, je doporučeno pokračovat v androgenní supresi i v tomto stádiu.

Metastatický karcinom prostaty – potenciální terapeutické možnosti při progresi PSA		
<i>Terapeutický postup</i>	<i>Odpověď na léčbu</i>	<i>Trvání odpovědi [měsíce]</i>
I. linie hormonální terapie – kastrace • LHRH agonisté/orchiektomie	80 – 90 %	12 – 18
II. linie hormonální terapie – maximální androgenní blokáda • kastrace + antiandrogen	20 – 40 %	cca 6
Vysazení antiandrogenu	30 – 40 %	3 – 6
Inhibitory adrenálních androgenů • např. ketokonazol	40 – 60 %	4 – 8

Hormonální terapie je doprovázena vedlejšími účinky, které vycházejí ze samé podstaty léčby, jednotlivé přípravky mají různé lékové interakce a specifickou toxicitu. Je vhodné pacienta před zahájením hormonální terapie náležitě vyšetřit po interní stránce, doporučit úpravu životního stylu a event. farmakologicky preventivně či léčebně zasáhnout. Zvláštní opatření pak zasluhují muži s metabolickým syndromem a kardiovaskulárními chorobami, u kterých může být hormonální léčbou zvýšena nenádorová morbidita.

Možnosti ovlivnění nežádoucích účinků hormonální léčby

hot flushes	cyproteron acetát (estrogeny*, venlafaxine*, clonidine*)
ztráta libida	–
erektální dysfunkce	inhibitory PDE5, alprostadil
gynekomastie	radioterapie prsních žláz před zahájením léčby, tamoxifen, mastektomie
anemie	transfuze
metabolický syndrom	cvičení, změna životního stylu, statiny, NZI (inzulinové) senzitizery
snížení kostní denzity	bisfosfonáty, denosumab
kognitivní funkce	–

**přípravky nejsou v současné době na českém trhu k dispozici*

Indikace k hormonální terapii

Podmínkou nasazení hormonální terapie je **histologicky verifikovaný karcinom prostaty**.

1. Hormonální terapie v kombinaci s radikální prostatektomií:

Lokalizovaný karcinom prostaty T1-T2 N0 M0	hormonální terapie není indikována v neoadjuvanci před radikální chirurgickou léčbou
---	--

Lokálně pokročilý karcinom prostaty T3-T4 N0 M0 jakékoliv T N1 M0	neoadjuvantní ani adjuvantní terapie nepřináší žádný benefit ve smyslu delšího přežití, proto není doporučena	
	jakékoliv T pN1* M0	zvážit adjuvantní hormonální terapii při postižení alespoň dvou uzlin mikrometastázami
Metastatický karcinom prostaty jakékoliv T jakékoliv N M1	kombinace radikální prostatektomie a hormonální terapie není doporučena	
Vzestup PSA svědčící pro systémový relaps onemocnění	časná hormonální terapie vede ke snížení výskytu klinických metastáz	

**pN1 = pozitivní regionální uzliny zjištěné histopatologickým vyšetřením po lymfadenektomii*

2. Hormonální terapie v kombinaci s radioterapií:

Lokalizovaný karcinom prostaty T1-T2 N0 M0	vysoce rizikový	neoadjuvantní a konkomitantní podání – dlouhodobá hormonální terapie prodlužuje celkové přežití
	středně rizikový	neoadjuvantní a konkomitantní podání celková dávka RT < 75 Gy: 6 měsíců hormonální terapie celková dávka RT > 75 Gy: hormonální terapie sporná

Lokálně pokročilý karcinom prostaty T3-T4 N0-1 M0	konkomitantní podání + adjuvantní dlouhodobá hormonální terapie po dobu 3 let prodlužuje celkové přežití (overall survival, OS)
Metastatický karcinom prostaty jakékoliv T jakékoliv N M1	paliativní radioterapie skeletálních metastáz při hrozící patologické fraktuře nebo bolesti spolu s hormonální terapií
Vzestup PSA svědčící pro systémový relaps onemocnění	časná hormonální terapie vede ke snížení výskytu klinických metastáz

3. Hormonální terapie samotná:

Lokalizovaný karcinom prostaty T1-T2 N0 M0	hormonální léčba lokalizovaného karcinomu prostaty není doporučena. Podání antiandrogenů je spojeno s horší prognózou ve srovnání s přísným sledováním	
Lokálně pokročilý karcinom prostaty T3-T4 N0-1 M0	časná kastrace vede k prodloužení doby bez známek nádoru, především u pacientů s rozsáhlým T3-T4, hladinou PSA > 25ug/l a PSA DT* < 12 měsíců	
	N1	časná kastrace vede k prodloužení přežití bez progresu (PFS) a k prodloužení celkového přežití (OS)

Metastatický karcinom prostaty jakékoliv T jakékoliv N M1	léčba volby	
	asymptomatický	časná kastrace oddaluje přechod onemocnění do symptomatické fáze a je prevencí komplikací souvisejících s progresí onemocnění
	symptomatický	kastrace vede k redukci symptomů a snížení rizika závažných důsledků pokročilého onemocnění (míšní komprese, patologické fraktury, subvezikální obstrukce, extraskelální metastázy)

**PSA DT (PSA doubling time) = čas, během něhož dojde k zdvojnásobení hodnoty PSA – čím kratší, tím větší riziko; k výpočtu je možné použít různé webové kalkulátory, např.: <http://nomograms.mskcc.org/Prostate/PsaDoublingTime.aspx>*

Prognostické faktory karcinomu prostaty

Prognóza onemocnění je závislá na jeho rozsahu určeného **TNM klasifikací**, na histologickém stupni vyžívání nádoru (**Gleason skóre, GS**) a **koncentraci PSA** před léčbou

Riziková skupina	Charakteristika skupiny
-------------------------	--------------------------------

nízké riziko	T1-T2a a GS 2-6 a PSA < 10 ng/ml
střední riziko	T2b-T2c nebo GS 7 nebo PSA 10-20 ng/ml
vysoké riziko	T3a nebo GS 8-10 nebo PSA > 20 ng/ml
velmi vysoké riziko	T3b-T4 N0 nebo jakékoliv T N1 nebo jakékoliv T jakékoliv N M1