

Rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęstszych nowotworów u mężczyzn. Jedną z podstawowych metod stosowanych w leczeniu tego nowotworu jest, obok leczenia chirurgicznego i radioterapii, hormonoterapia. U uprzednio nieleczonych chorych z przerzutami odległymi pozwala ona na uzyskanie 80–90 proc. remisji trwających średnio od 12 do ponad 30 mies. Podstawą hormonalnego leczenia raka gruczołu krokowego jest pozbawienie komórek pobudzającego wpływu androgenów, co pozwala na zahamowanie wzrostu guza i cofanie się zmian nowotworowych. Efekt ten można m.in. uzyskać przez usunięcie źródła androgenów (kastracja chirurgiczna lub farmakologiczna, preparaty hamujące syntezę androgenów nadnerczowych), blokowanie receptorów androgenowych lub stosowanie estrogenów. Dla poprawy efektu klinicznego proponowane jest kojarzenie leków hormonalnych o odmiennym mechanizmie działania, aczkolwiek wartość takiego postępowania w większości sytuacji klinicznych nie została potwierdzona w badaniach randomizowanych. W praktyce klinicznej wykorzystywany jest również efekt odstawienia leków hormonalnych (antyandrogenów). Szereg randomizowanych badań klinicznych potwierdził miejsce hormonoterapii, początkowo w leczeniu paliatywnym choroby zaawansowanej, a w ostatnich latach również w skojarzeniu z miejscowymi metodami leczenia. Wykazano, że wczesne wdrażanie leczenia hormonalnego pozwala na wydłużenie okresu wolnego od progresji nowotworu i uniknięcie szeregu związanych z nią powikłań, a także ma wpływ na całkowity czas przeżycia. Obecnie prowadzone są badania, mające na celu nie tylko poprawę skuteczności przeciwnowotworowej leczenia, ale również obniżenie jego toksyczności i poprawę jakości życia chorych. Poprawę tolerancji leczenia próbuje się również uzyskać poprzez sto-

Rola hormonoterapii u chorych na raka gruczołu krokowego

Role of hormonal treatment in the management of prostate cancer

Elżbieta Senkus-Konefka, Marzena Wełnicka-Jaśkiewicz, Jacek Jassem

Katedra i Kliniki Onkologii i Radioterapii Akademii Medycznej w Gdańsku

Już ponad 100 lat upłynęło od doniesienia White'a, opisującego skuteczność kastracji chirurgicznej w leczeniu schorzeń gruczołu krokowego [1]. W leczeniu raka gruczołu krokowego ograniczenie wpływu androgenów na komórki nowotworowe po raz pierwszy zastosowano w roku 1941 [1]. Obecnie hormonoterapia jest jedną z podstawowych metod stosowanych w leczeniu nowotworów tego narządu. U uprzednio nieleczonych chorych z przerzutami odległymi pozwala ona na uzyskanie 80–90 proc. remisji trwających średnio od 12 do ponad 30 mies. [1, 2].

W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat przeprowadzono szereg randomizowanych badań klinicznych, które potwierdziły miejsce tej metody – początkowo w leczeniu paliatywnym choroby zaawansowanej, a w ostatnich latach – również w skojarzeniu z miejscowymi metodami leczenia. W okresie tym wprowadzono szereg nowych leków o odmiennym mechanizmie działania i profilu toksyczności. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat metod i wyników hormonalnego leczenia raka gruczołu krokowego.

METODY OGRANICZANIA WPŁYWU ANDROGENÓW NA KOMÓRKI NOWOTWOROWE

Komórki raka gruczołu krokowego, przynajmniej na niektórych etapach jego rozwoju, są zależne od pobudzającego wpływu androgenów. Poprzez pozbawienie ich tego wpływu można uzyskać zahamowanie wzrostu guza i cofanie się zmian nowotworowych [3]. Mechanizm ten jest podstawą hormonalnego leczenia raka gruczołu krokowego.

Ograniczenie wpływu androgenów na komórki nowotworowe można uzyskać wieloma sposobami. Najprostszym i najstarszym z nich jest **kastracja chirurgiczna**. Jest to metoda bezpieczna, tania i obarczona bardzo niewielkim ryzykiem powikłań. Pozwala ona na bardzo szybkie (w ciągu kilku godzin) obniżenie stężenia androgenów. Wadą kastracji chirurgicznej jest jej nieodwracalność i niekorzystne skutki psychologiczne. W badaniach porównawczych wykazano wprawdzie, że jakość życia chorych poddanych takiemu zabiegowi nie różni się znacząco od grupy leczonej analogami LHRH (gonadoliberyny – hormonu uwalniającego gona-

sowanie przerywanego leczenia hormonalnego.

Słowa kluczowe: rak gruczołu krokowego, hormonoterapia, leczenie skojarzone, leczenie paliatywne.

Prostate cancer is one of the most common malignancies among men. Hormonal therapy is one of the essential treatment modalities of this malignancy. In previously untreated patients it allows for achieving 80–90% responses lasting from 12 to over 30 months. Hormonal manipulations in prostate cancer act via androgen deprivation, thus inhibiting cancer cell growth and tumor regression. Such an effect can be achieved either by inhibiting the production of androgens (by surgical or medical castration or by inhibition of adrenal androgen production), by the use of androgen receptor antagonists or by the use of estrogens. To improve treatment efficacy, a combined use of hormonal drugs of diverse mechanisms of action is proposed, although the value of such a therapy in most clinical situations was not confirmed in randomized studies. Some clinical effect can be also achieved due to the effect of withdrawal of antiandrogens. A number of randomized studies confirmed the activity of hormonal treatment initially in the management of an advanced disease, and recently also in combination with local modalities. The early application of hormonal treatment was demonstrated to prolong progression-free interval, decrease the risk of tumor-related complications and possibly increase the overall survival. Current research is focusing not only on improving anti-cancer efficacy, but also on decreasing treatment toxicity and improvement of patients' quality of life. Attempts to improve treatment tolerability are also made with the use of intermittent androgen deprivation.

Key words: prostate cancer, hormonal treatment, combined treatment, palliative treatment.

dotropiny) [1], jednak z przyczyn psychologicznych metoda ta stosowana jest coraz rzadziej.

Najstarszą grupą leków hormonalnych w leczeniu raka gruczołu krokowego są **estrogeny**. Powodują one obniżenie stężenia hormonu luteinizującego (LH), a przez to – testosteronu, blokują 5-reduktazę odpowiedzialną za konwersję testosteronu do dihydrotestosteronu, powodują podwyższenie stężenia globulin wiążących hormony płciowe, zmniejszając ilość krążącego wolnego testosteronu oraz w warunkach *in vitro* wywierają bezpośredni efekt cytotoksyczny w odniesieniu do komórek raka gruczołu krokowego [4]. Najczęściej stosowanym preparatem z tej grupy był dietylostilbestrol (DES) – półsyntetyczna pochodna estrogenowa; stosowano również fosforan poliestradiolu. Leki te wykazują skuteczność przeciwnowotworową porównywalną z innymi metodami leczenia hormonalnego [5]. Ich stosowanie wiązało się jednak ze znaczącym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych, szczególnie przy podawaniu wyjściowo zalecanej dawki 3–5 mg DES [6]. W późniejszych badaniach potwierdzono, że równie skuteczna, a obarczona mniejszym ryzykiem powikłań jest dawka 1 mg DES [6, 7]. Wydaje się ponadto, że poprzez stosowanie innych niż doustne form podawania estrogenów (np. postać przezskórna) można obniżyć ich toksyczność unikając efektu *pierwszego przejścia* przez wątrobę [4]. Stosowanie estrogenów związane jest również z powiększeniem i bolesnością piersi. Wszystko to spowodowało, że kiedy dostępne stały się inne grupy leków, praktycznie zaprzestano stosowania estrogenów w hormonalnym leczeniu pierwszego rzutu.

W latach 80. XX w. dostępne stały się **analogi LHRH**. Preparaty te pozwalają na farmakologiczne uzyskanie efektu hormonalnego podobnego do kastracji chirurgicznej.

Analogi LHRH są pochodnymi wydzielanego przez podwzgórze decapeptydu, przy czym mają one wyższą aktywność i wydłużony czas półtrwania. Z tego powodu potencjał oddziaływania tych preparatów na receptory w komórkach podwzgórza jest 50–200 razy wyższy od aktywności naturalnego LHRH [8, 9].

Naturalny LHRH wydzielany jest w pulsach co ok. 90 min [8]. Częstoteczki hormonu wiążą się z receptorami na komórkach przysadki, tworząc z nimi kompleksy, które następnie wnikają do wnętrza komórki (ulegają *internalizacji*). Proces ten pobudza wydzielanie hormonów gonadotropowych przysadki (FSH i LH). Odpowiedź na następny *puls* LHRH jest możliwa dzięki trwającej cały czas syntezy receptorów oraz dlatego, że nie wszystkie receptory zostają jednorazowo związane i usunięte z powierzchni komórki [10].

W przypadku podania analogu LHRH, wskutek jego ciągłej obecności dochodzi do szybkiego związania większości receptorów. W rezultacie początkowo dochodzi do przejściowego pobudzenia wydzielania FSH i LH, a co za tym idzie – do wzrostu wytwarzania androgenów. Mechanizm ten jest odpowiedzialny za występujące u części chorych zjawisko przejściowego zaostrzenia objawów nowotworu, określane jako *tumor flare*. Ciągła obecność analogu LHRH uniemożliwia jednak odtworzenie wystarczającej liczby receptorów w komórkach przysadki. W efekcie po 2–3 tyg. dochodzi do zahamowania reakcji tych komórek (wydzielania gonadotropin) w odpowiedzi na stymulację naturalnym LHRH. W piśmiennictwie angielskojęzycznym zjawisko to określa się jako *receptor down-regulation* [10]. Skutkiem tego jest zahamowanie wytwarzania androgenów w komórkach Leydiga, co określa się terminem *kastracji farmakologicznej*.

W przeprowadzonych badaniach randomizowanych wykazano, że skuteczność przeciwnowotworowa dostępnych analogów LHRH (goserelina, busarelina, leuprorelina) jest podobna [5] i nie różni się od kastracji chirurgicznej [5, 11].

W tym samym okresie wprowadzono do użytku kolejną grupę preparatów: antagonistów receptora androgenowego (tzw. **antyandrogeny**). Preparaty te mają zdolność blokowania receptorów pobudzających komórek nowotworowych przez androgeny wytwarzane zarówno w jądrach, jak i w nadnerczach [4]. Wśród leków blokujących receptor androgenowy wyróżnia się preparaty steroidowe (octan cyproteronu) i niesteroidowe (flutamid, nilutamid, bikalutamid). Octan cyproteronu jest pochodną gestagenową, która poza blokowaniem receptora androgenowego powoduje obniżenie stężenia testosteronu poprzez słabe działanie antygonadotropowe. Preparat ten stosowano w monoterapii, w skojarzeniu z analogami LHRH dla zapobiegania zjawisku *tumor flare* oraz w leczeniu *uderzeń gorąca* wywołanych kastracją chirurgiczną lub analogami LHRH. W ostatnich latach, ze względu na ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych i uszkodzenia wątroby, został on w znacznym stopniu zastąpiony przez antyandrogeny niesteroidowe [1]. Związki te działają poprzez blokowanie wiązania testosteronu i dihydrotestosteronu z receptorem androgenowym. Ich skuteczność w monoterapii jest jednak ograniczona z powodu wtórnego wzrostu stężenia testosteronu, będącego skutkiem podwyższenia stężenia gonadotropin [4]. W związku z wykazaną w badaniu randomizowanym niższą od kastracji skutecznością przeciwnowotworową u chorych z przerzutami odległymi [12], tradycyjnie nie zaleca się stosowania tych preparatów w monoterapii [1]. Są one zwykle podawane w skojarzeniu z analogami LHRH: krótkotrwale – dla zapobiegania zja-

wisku *tumor flare* lub długotrwale – jako element *całkowitej blokady androgenowej*. W grupie chorych z miejscowo zaawansowanym nowotworem nie wykazano jednak różnic w skuteczności bikalutamidu i kastracji [13], i obecnie zwolenników zaczyna zyskiwać podawanie niesteroidowych antyandrogenów w monoterapii [14]. Ze względu na niewielką toksyczność preparatów nowej generacji (bikalutamid), prowadzone są obecnie badania nad ich zastosowaniem w uzupełniającym leczeniu wczesnego raka gruczołu krokowego [15].

Ze stosowaniem antagonistów receptora androgenowego pośrednio wiąże się kolejna możliwość terapeutyczna, jaką jest **efekt odstawienia**. Zjawisko to pozwala uzyskać obniżenie stężenia PSA u 14–80 proc. chorych i obiektywną odpowiedź na leczenie u 15–30 proc. chorych [2, 16]. Uzyskana poprawa utrzymuje się zwykle przez kilka miesięcy. Wydaje się, że zjawisko to jest uwarunkowane powstawaniem mutacji receptora androgenowego powodujących, że antyandrogeny wywierają nań efekt agonistyczny [16].

U części chorych z progresją nowotworu po wcześniejszej kastracji i/lub leczeniu antyandrogenami można uzyskać kolejną remisję pod wpływem preparatów hamujących wytwarzanie androgenów nadnerczowych (wywołujących farmakologiczną adrenalektomię): **ketokonazolu** i **aminoglutetymidu**. Oba wymienione preparaty stosuje się w skojarzeniu z hydrokortyzonem. Ich stosowanie wiąże się z szeregiem objawów niepożądanych, jednak u ok. połowy chorych obserwuje się znaczące obniżenie stężenia PSA i poprawę kliniczną [16].

Glukokortykosteroidy najczęściej podawane są w skojarzeniu z preparatami hamującymi czynność kory nadnerczy lub cytostatykami. Wydaje się, że wywołują one jednak

również słaby bezpośredni efekt przeciwnowotworowy, a także mają wpływ na metabolizm tkanki kostnej i obniżają stężenie androgenów nadnerczowych [16].

Preparatem o właściwościach częściowo hormonalnych jest **estramustyna**, będąca połączeniem estrogenu i leku cytostatycznego mechloretaminy. Mechanizm działania tego preparatu nie jest do końca poznany. Aczkolwiek preparat ten klasycznie zalicza się do cytostatyków, jego efekt przeciwnowotworowy przynajmniej częściowo zależy od estrogenu.

Dostępne obecnie metody hormonalnego leczenia raka gruczołu krokowego obciążone są występowaniem szeregu działań niepożądanych, mogących być źródłem poważnych powikłań i niekorzystnie wpływających na jakość życia chorych. Stosowanie estrogenów wiązało się przede wszystkim ze zwiększonym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych i schorzeń układu krążenia. Przyjmowanie leków obniżających stężenie androgenów powoduje zaburzenia potencji i popędu płciowego, objawy wypadowe, zmniejszanie masy mięśniowej i gęstości mineralnej kości, niedokrwistość, zaburzenia funkcji poznawczych, a także zmianę charakteru owłosienia i rozkładu tkanki tłuszczowej (feminizację). Najczęstszymi objawami niepożądanymi antyandrogenów są zaburzenia żołądkowo-jelitowe, ginekomastia i ból piersi oraz uszkodzenie wątroby (szczególnie w przypadku octanu cyproteronu). Ponadto u chorych leczonych hormonalnie obserwuje się osłabienie, przyrost masy ciała i depresję [1, 2, 4, 16].

Obecnie prowadzone są badania nad nowymi lekami, o odmiennym mechanizmie działania i profilu działań ubocznych. Leki te mają być pozbawione pewnych wad obecnie dostępnych preparatów i oczekuje się, że poszerzą możli-

wości hormonoterapii raka gruczołu krokowego. Takie możliwości potencjalnie stwarza m.in. poddawany obecnie badaniom klinicznym abarelix – przedstawiciel nowej grupy **antagonistów LHRH**. Podobnie jak analogi LHRH, wywołuje on efekt *kastracji farmakologicznej*; jednak ze względu na brak aktywności agonistycznej w stosunku do receptorów w komórkach przysadki, nie wywołuje początkowego wzrostu wydzielania androgenów i związanego z tym zjawiska *tumor flare*. Ponadto jego podanie pozwala na prawie natychmiastowe obniżenie stężeń hormonów płciowych do poziomu *kastracyjnego* i szybsze obniżenie stężenia PSA [17].

Innym preparatem, o całkowicie odmiennym mechanizmie działania, jest **finasteryd**. Jest to wybiórczy inhibitor 5 α -reduktazy, enzymu odpowiedzialnego za konwersję testosteronu do aktywnego metabolitu – 5 α -dihydrotestosteronu. Finasteryd wybiórczo hamuje 5 α -reduktazę zlokalizowaną w komórkach gruczołu krokowego, pęcherzykach nasennych, najądrzach, wątrobie i mieszkach włosowych [18]. To ostatnie działanie pozwala wykorzystać finasteryd w leczeniu łysienia typu męskiego. W leczeniu raka gruczołu krokowego lek ten próbuje się stosować w skojarzeniu z niesteroidowymi antyandrogenami. Wczesne wyniki takiego postępowania są obiecujące, a jednocześnie leczenie to, poprzez utrzymanie prawidłowego stężenia testosteronu w surowicy, pozwala na zachowanie gęstości mineralnej kości, siły mięśniowej oraz potencji [19]. Ponadto w przypadku progresji nowotworu po podawaniu finasterydu, odpowiedź na *klasyczne* leczenie hormonalne można uzyskać u ok. 80 proc. chorych. Te zalety sprawiają, że być może w przyszłości pierwszorazowe leczenie tym preparatem stanie się postępowaniem z wyboru u chorych na zaawansowanego raka gruczołu krokowego [20]. Prowadzone są też badania

nad zastosowaniem finasterydu w farmakologicznej profilaktyce raka gruczołu krokowego [21].

Innym sposobem obniżenia toksyczności hormonoterapii chorych na zaawansowanego raka gruczołu krokowego jest przerywane leczenie hormonalne (*intermittent androgen deprivation*). Metoda ta polega na podawaniu leków obniżających stężenie androgenów do momentu uzyskania stabilizacji stężenia PSA na niskim poziomie, a następnie zawieszeniu leczenia i wznowieniu go dopiero w momencie wystąpienia wzrostu stężenia markera. Cykle takie można powtarzać kilkakrotnie. Sugeruje się, że postępowanie to opóźnia wytworzenie się oporności na leczenie hormonalne (poprzez odtworzenie mechanizmów apoptozy w populacji komórek wrażliwych na androgeny). Przerywane leczenie korzystnie wpływa także na jakość życia chorych, którzy znacznie krócej narażeni są na niepożądane objawy hormonoterapii [1, 4, 16, 22]. Wartość tej metody jest obecnie oceniana w badaniach randomizowanych.

KOJARZENIE LEKÓW HORMONALNYCH U CHORYCH NA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO

Ze względu na istnienie obwodowej konwersji androgenów nadnerczowych do testosteronu, odpowiedzialnej za wytwarzanie ok. 10 proc. krążącego testosteronu, kastracja (chirurgiczna lub farmakologiczna) powoduje obniżenie stężenia testosteronu jedynie o ok. 90 proc. [1]. Aby zapobiec niekorzystnemu oddziaływaniu resztkowego stężenia testosteronu, kastrację łączy się z podawaniem antyandrogenów; leczenie takie określa się mianem **całkowitej (maksymalnej) blokady androgenowej**. Wartość tej metody jest od wielu lat przedmiotem kontrowersji. Niewątpliwie u chorych z nasilonymi objawami skojarzenie dwóch leków hormonalnych pozwala uzyskać szybszy

efekt paliatywny [4]. Pierwsze badania randomizowane wykazały wyższą skuteczność takiego leczenia (mierzoną czasem przeżycia) w porównaniu do monoterapii analogami LHRH [23–25]. Wyniki te nie znalazły jednak potwierdzenia w późniejszych badaniach [1]. Obecnie sugeruje się, że wyższa skuteczność terapii dwulekowej wykazana we wczesnych badaniach wynikała z suboptymalnego dawkowania analogów LHRH (były one podawane jako codzienne iniekcje) [1]. Ponadto, brak wpływu dodatku antyandrogenu u chorych leczonych z udziałem kastracji chirurgicznej wskazuje, że powodem niższej skuteczności monoterapii analogami LHRH mógł być efekt *tumor flare* [1]. Metaanaliza 27 badań randomizowanych, porównujących wartość całkowitej blokady androgenowej i terapii monolekowej w grupie 8 275 chorych również nie wykazała znamiennej statystycznie wydłużenia całkowitego czasu przeżycia u chorych leczonych metodą skojarzoną [26].

Inna, jak dotąd eksperymentalna metoda kojarzenia leków hormonalnych, to **sekwencyjna blokada androgenowa**, tj. łączenie niesteroidowego antyandrogenu i finasterydu (opisana dokładniej w części dotyczącej finasterydu) [1].

KOJARZENIE HORMONOTERAPII Z MIEJSCOWYMI METODAMI LECZENIA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO

W leczeniu skojarzonym z udziałem metod miejscowych hormonoterapię stosuje się przed leczeniem miejscowym (postępowanie indukcyjne) lub po jego zakończeniu (leczenie uzupełniające). Obydwie metody mają na celu zmniejszenie ryzyka wznowy miejscowej i rozsiewu nowotworu, a przez to – wydłużenie całkowitego czasu przeżycia i zwiększenie odsetka trwałych wyliczeń. Leczenie indukcyjne, poprzez zmniejszenie wymiarów gru-

Tab. Najważniejsze badania randomizowane oceniające rolę hormonoterapii w skojarzeniu z leczeniem miejscowym

| Badanie (autor) | Badana populacja | Liczba chorych | Leczenie | Wpływ hormonoterapii |
|---|----------------------|----------------|--|--|
| VACURG (Byar) [38] | st I, II | 299 | prostatektomia ± HT (DES) | st. I: ↓ OS, st. II: OS – NS (powikłania sercowo-naczyniowe) |
| MD Anderson (Zagars) [32] | T3T4Nx | 78 | RT ± HT (DES) | ↑ DFS, OS – NS (powikłania sercowo-naczyniowe) |
| Granfors [33] | <i>zlokalizowany</i> | 91 | RT ± kastracja chir. | ↓ ryzyka progresji, ↑ OS (badanie przerwane ze względu na różnice w wynikach leczenia) |
| MRC (Fellows) [29] | T2–T4NxMo | 187 | RT ± kastracja chir. | ↓ przerzutów odległych, OS – NS |
| RTOG 8531 (Pilepich) [30] | T1–2N+, T3 | 977 | RT ± HT (goserelina) | ↑ LC, ↑ DFS, OS – NS (↑ OS w grupie Gleason 8–10) |
| RTOG 8610 (Pilepich) [34] | T2b–T4NxM0 | 471 | RT ± induk. HT (goserelina + flutamid) | ↑ LC, ↑ DFS, OS – NS (↑ OS w grupie Gleason 2–6) |
| EORTC 22863 (Bolla) [31] | T1–T2G3, T3, T4, | 415 | RT ± HT (goserelina – 3 lata) | ↑ DFS, ↑ OS, |
| ECOG 3886 (Messing) [39] | N+ | 98 | prostatektomia ± HT (kastracja chir. lub goserelina) | ↓ ryzyka progresji, ↑ OS |
| RTOG 9202 (Hanks) [28] | T2c–T4, PSA<150 | 1 554 | indukc. HT + RT ± uzup. HT | ↑ LC, ↑ DFS, OS – NS (↑ OS w grupie Gleason 8–10) |
| <i>Early Prostate Cancer (Wirth) [15]</i> | M0 | 8 113 | postępowanie standardowe ± HT (bikalutamid) | ↓ ryzyka progresji |

Legenda: RT – radioterapia, HT – hormonoterapia, DFS – czas do nawrotu, OS – całkowity czas przeżycia, LC – kontrola miejscowa, NS – różnice nieznamienne statystycznie, ↓ – obniżenie, ↑ – wydłużenie, poprawa

czołu przed leczeniem miejscowym, ma ułatwić zabieg operacyjny lub radykalną radioterapię. Ponadto leki hormonalne stosowane w skojarzeniu z radioterapią powodują zmniejszenie liczby komórek klonogennych i wykazują efekt synergistyczny w odniesieniu do apoptozy, zwiększając tym samym skuteczność napromieniania [27].

Większość badań nad kojarzeniem leczenia hormonalnego z radioterapią raka gruczołu krokowego dotyczy hormonoterapii stosowanej w uzupełnieniu radioterapii (tabela). We wszystkich przeprowadzonych badaniach wykazano zmniejszenie ryzyka nawrotu lub wydłużenie mediany czasu do wznowy [28–32]. Najlepsze wyniki uzyskano w badaniu EORTC 22863, gdzie zaobserwowano wydłużenie całkowitego czasu przeżycia w całej grupie leczonej hormonalnie [31]. Z kolei w bada-

niach RTOG 85-31 i 92-02 uzyskano wydłużenie czasu przeżycia całkowitego u chorych z nisko zróżnicowanym nowotworem (8–10 wg skali Gleasona) [28, 30]. W badaniu przeprowadzonym w szpitalu Andersona w Houston zmniejszenie liczby zgonów spowodowanych bezpośrednio progresją nowotworu zostało *zniweczone* zwiększeniem umieralności związanej z powikłaniami sercowo-naczyniowymi, towarzyszącymi leczeniu dietylostilbestrolem [32]. Szczególnie dobre wyniki badania EORTC tłumaczone są m.in. stosowaniem leczenia hormonalnego również w trakcie radioterapii, co mogło spowodować zmniejszenie liczby komórek klonogennych guza. Teoria ta może również znaleźć potwierdzenie w wynikach badania Granforsa i wsp. [33], w którym kastrację chirurgiczną wykonywano na ok. 4–5 tyg. przed rozpoczęciem radioterapii.

Badanie to przerwano przedwcześnie ze względu na znacząco lepsze wyniki w grupie leczonej metodą skojarzoną [33]. W badaniu tym szczególnie duża różnica na korzyść leczenia hormonalnego obserwowana była u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych.

W badaniach dotyczących hormonoterapii stosowanej przed napromienianiem nie udało się wykazać jej wpływu na całkowity czas przeżycia [34, 35], choć uzyskano poprawę odsetków wyleczeń miejscowych i wydłużenie czasu do wznowy (tabela). Wyniki badania RTOG 8610 [34] sprawiły jednak, że zastosowana w nim hormonoterapia poprzedzająca napromienianie stała się postępowaniem standardowym w kolejnych badaniach tej grupy [28]. Należy podkreślić, że większość badań oceniających

wartość kojarzenia radioterapii i leczenia hormonalnego dotyczyła chorych na miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego i nie można tych wyników w prosty sposób odnosić do chorych z wczesnymi stadiami nowotworu.

Celem leczenia hormonalnego poprzedzającego zabieg operacyjny jest zmniejszenie miejscowego zaawansowania guza nowotworowego i zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania mikroskopowej doszczętności zabiegu operacyjnego. Wczesne wyniki większości z ośmiu badań randomizowanych oceniających wartość tej metody były obiecujące: u większości chorych uzyskiwano znaczną regresję guza nowotworowego i znaczące zmniejszenie częstości naciekania przez nowotwór linii cięcia chirurgicznego. Efekt ten nie miał jednak wpływu na zwiększenie odsetka chorych bez wznowy lub całkowity czas przeżycia [27]. Być może niezadowolające wyniki leczenia indukcyjnego są spowodowane zbyt krótkim czasem jego stosowania (w większości badań 3 mies.) [1], zatem obecnie prowadzone są badania nad 6- lub 8-miesięcznym leczeniem hormonalnym poprzedzającym zabieg operacyjny [36, 37].

Wiedza na temat roli uzupełniającego leczenia hormonalnego po zabiegu operacyjnym opiera się przede wszystkim na wynikach wczesnego badania VACURG, oceniającego wartość pooperacyjnego podawania dietylostilbestrolu (tabela) [38]. W badaniu tym, ze względu na dużą częstość powikłań sercowo-naczyniowych, wyniki w grupie leczonej hormonalnie były gorsze, niż w grupie kontrolnej. Sprawilo to, że na wiele lat odstąpiono od kontynuowania prób takiego leczenia. Opublikowane w 1999 r. badanie Messinga i wsp. [39] wykazało znaczącą poprawę wyników, w tym wydłużenie całkowitego czasu przeżycia chorych z cechą N(+) leczonych operacyjnie, u których zastosowano kastrację (chirurgiczną lub farmakologiczną). Praktyczne znaczenie wy-

ników tego badania jest jednak niewielkie, ponieważ u chorych z zajęciem węzłów chłonnych (stwierdzonym na podstawie limfadenektomii laparoskopowej) na ogół odstępuje się od radykalnego zabiegu operacyjnego [3].

Obecnie prowadzone są badania oceniające rolę monoterapii antyandrogenami w uzupełnieniu radykalnego zabiegu operacyjnego [15, 40]. Zarówno w badaniu z zastosowaniem flutamidu jak i bikalutamidu uzyskano obiecujące wczesne wyniki, świadczące o znaczącej aktywności przeciwnowotworowej takiego postępowania. Z dalszych badań nad flutamidem zrezygnowano jednak ze względu na znaczącą toksyczność takiego leczenia [40]. Z kolei badanie oceniające rolę bikalutamidu (*Early Prostate Cancer Trial*) dotyczyło znacznie szerszej populacji; poza chorymi leczonymi operacyjnie obejmowało ono również chorych po radykalnej radioterapii i chorych z miejscowo zaawansowanym nowotworem, u których nie zastosowano żadnego leczenia miejscowego [15]. Wnioski dotyczące skuteczności hormonoterapii u chorych leczonych operacyjnie będą więc dostępne jedynie na podstawie analizy podgrup tego ogromnego (obejmującego ponad 8 tys. chorych) badania.

LECZENIE HORMONALNE U CHORYCH NIEKWALIFIKUJĄCYCH SIĘ DO LECZENIA MIEJSCOWEGO

Poglądy na temat optymalnego czasu rozpoczęcia leczenia hormonalnego u chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozsianego raka gruczołu krokowego zmieniały się na przestrzeni lat. Po okresie początkowego entuzjazmu negatywne wyniki badań VACURG spowodowały odwrót od wczesnego stosowania leczenia hormonalnego [38]. Istniał wówczas pogląd, że wczesne wdrażanie leczenia prowadzi do wcześniejszego powstawania oporności

na hormonoterapię [2]. Również w badaniu Lundgrena i wsp. [41] nie wykazano wpływu leczenia hormonalnego na czas przeżycia chorych, pomimo obniżenia ryzyka zgonu z powodu raka gruczołu krokowego. Te wczesne badania budzą jednak obecnie liczne zastrzeżenia, z których najważniejszym jest niski (odpowiednio 41 i 20 proc.) udział chorych, którzy zmarli z powodu progresji nowotworu [1, 42]. Ponadto późniejsza analiza wyników badania VACURG wykazała wydłużenie czasu przeżycia u części pacjentów otrzymujących wczesne leczenie [6]. W opublikowanym w 1997 r. badaniu *Medical Research Council* wykazano nie tylko zmniejszenie ryzyka zgonu u chorych poddanych wczesnemu leczeniu hormonalnemu, ale również zmniejszenie o połowę częstości takich powikłań nowotworu, jak złamania patologiczne, ucisk rdzenia kręgowego, niedrożność moczowodów czy rozwój przerzutów pozakostnych, a także konieczności wykonywania resekcji przezcewkowych [43]. Wczesne wyniki badania EORTC 30846 (u nieleczonych miejscowo chorych z zajętejmi węzłami chłonnymi) również sugerują korzyść z wczesnego wdrażania leczenia hormonalnego [4, 43].

Omawiając wyniki przedstawionych powyżej badań należy pamiętać, że wiele z nich zostało przeprowadzonych przed upowszechnieniem rutynowego oznaczania stężenia PSA i badań przesiewowych, a więc przedstawione w nich populacje chorych mogą różnić się od współczesnych, a uzyskane wyniki nie mogą być w prosty sposób do nich odnoszone.

PODSUMOWANIE

Wartość leczenia hormonalnego raka gruczołu krokowego została w ostatnich latach potwierdzona w szeregu sytuacji klinicznych, wykraczających poza dotychczasowe ramy postępowania czysto paliatywnego. Obecnie wiadomo już, że

wczesne wdrażanie leczenia hormonalnego pozwala na wydłużenie czasu do progresji nowotworu i uniknięcie szeregu związanych z nią powikłań. Coraz więcej danych świadczy również o wpływie tego leczenia na całkowity czas przeżycia chorych. Wyniki te wydają się również znajdować potwierdzenie w badaniach populacyjnych, w których od czasu rozpoczęcia powszechnego stosowania hormonoterapii obserwuje się obniżanie umieralności związanej z rakiem gruczołu krokowego [44].

PIŚMIENNICTWO

- Hellerstedt BA, Pienta KJ. *The Current State of Hormonal Therapy for Prostate Cancer*. CA Cancer J Clin 2002; 52: 154-79.
- Qureshi S. *Prostate Cancer: Metastatic and Advanced Disease*. <http://www.emedicine.com/med/topic3197.htm>
- Eisenberger MA, Walsh PC. *Early androgen deprivation for prostate cancer?* N Engl J Med 1999; 341: 1837-8.
- Newling DWW. *Evidence-based Therapy for Prostate Cancer: European Studies in Progress*. <http://www.urohealth.org/prostate/specialist/treatment/chp29.asp>
- Agency for Health Care Policy and Research: *Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer*. AHCPR Evidence Report/Technology Assessment. No 4; May 1999; <http://www.ahrp.gov/clinic/prossumm.htm>
- Byar DP, Corle DK. *Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies*. NCI Monogr 1988; 7: 165-70.
- Robinson MR, Smith PH, Richards B, Newling DW, de Pauw M, Sylvester R. *The final analysis of the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Co-Operative Group phase III clinical trial (protocol 30805) comparing orchidectomy, orchidectomy plus cyproterone acetate and low dose stilboestrol in the management of metastatic carcinoma of the prostate*. Eur Urol 1995; 28: 273-83.
- Smith IE. *LHRH analogues in breast cancer: clever, but do we need them?* Br J Cancer 1991; 63: 15-6.
- Davidson NE. *Ovarian ablation as treatment for young women with breast cancer*. Monogr Natl Cancer Inst 1994; 16: 95-9.
- Jonat W. *Luteinizing hormone-releasing hormone analogues – the rationale for adjuvant use in premenopausal women with early breast cancer*. Br J Cancer 1998; 78 (Supl. 4): 5-8.
- Denis L. *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) prostate cancer trials, 1976-1996*. Urology 1998; 51 (5A Supl): 50-7.
- Chodak G, Sharifi R, Kasimis B, Block NL, Macramalla E, Kennealey GT. *Single-agent therapy with bicalutamide: a comparison with medical or surgical castration in the treatment of advanced prostate carcinoma*. Urology 1995; 46: 849-55.
- Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, et al. *Casodex (bicalutamide) 150-mg monotherapy compared with castration in patients with previously untreated nonmetastatic prostate cancer: results from two multicenter randomized trials at a median follow-up of 4 years*. Urology 1998; 51: 389-96.
- Kolvenbag GJ, Iversen P, Newling DW. *Antiandrogen monotherapy: a new form of treatment for patients with prostate cancer*. Urology 2001; 58 (2 Supl 1): 16-23.
- See W, Wirth M, McLeod D, et al. *Bicalutamide as immediate therapy either alone or as adjuvant to standard care of patients with localized or locally advanced prostate cancer: first analysis of the early prostate cancer program*. J Urol 2002; 168: 429-35.
- Rago R. *Management of Hormone-Sensitive and Hormone-Refractory Metastatic Prostate Cancer*. <http://www.moffitt.usf.edu/pubs/ccj/v5n6/article4.html>
- McLeod D, Zinner N, Tomera K, Gleason D, Fotheringham N, Campion M, Garnick MB. *Abarelix Study Group. A phase 3, multicenter, open-label, randomized study of abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer*. Urology 2001; 58: 756-61.
- RxList: *Finasteride Clinical Pharmacology*. http://www.rxlist.com/cgi/generic/finas_cp.htm
- Kirby R, Robertson C, Turkes A, Griffiths K, Denis LJ, Boyle P, Altwein J, Schroder F. *Finasteride in association with either flutamide or goserelin as combination hormonal therapy in patients with stage M1 carcinoma of the prostate gland. International Prostate Health Council (IPHC) Trial Study Group*. Prostate 1999; 40: 105-14.
- Ornstein DK, Smith DS, Andriole GL. *Biochemical response to testicular androgen ablation among patients with prostate cancer for whom flutamide and/or finasteride therapy failed*. Urology 1998; 52: 1094-7.
- Coltman CA Jr, Thompson IM Jr, Feigl P. *Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) update*. Eur Urol 1999; 35: 544-7.
- Bouchot O, Lenormand L, Karam G, Prunet D, Gaschignard N, Malinovsky JM, Buzelin JM. *Intermittent androgen suppression in the treatment of metastatic prostate cancer*. Eur Urol 2000; 38: 543-9.
- Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, et al. *A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostate carcinoma*. N Engl J Med 1989; 321: 419-24.
- Denis L, Robinson M, Mahler C, et al. *Orchidectomy versus Zoladex plus Eulexin in patients with metastatic prostate cancer (EORTC 30853)*. J Steroid Biochem Mol Biol 1990; 37: 951-9.
- Boccardo F, Pace M, Rubagotti A, et al. *Goserelin acetate with or without flutamide in the treatment of patients with locally advanced or metastatic prostate cancer. The Italian Prostatic Cancer Project (PONCAP) Study Group*. Eur J Cancer 1993; 29A: 1088-93.
- Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group*. Lancet 2000; 355: 1491-8.
- Pollack A. *Does radiotherapy add anything to androgen ablation?* Am Soc Clin Oncol Educational Book 2000; 320-6.
- Hanks G, Lu J, Machtay M, Venkatesan V, Pinover W, Byhardt R, Rosenthal S. *RTOG protocol 92-02: A phase III trial of the use of long term androgen suppression following neoadjuvant hormonal cyoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate*. Proc Am Soc Clin Oncol 2000; abstr. 1284.
- Fellows GJ, Clark PB, Beynon LL, Boreham J, Keen C, Parkinson MC, Peto R, Webb JN. *Treatment of advanced localised prostatic cancer by orchietomy, radiotherapy, or combined treatment. A Medical Research Council Study. Urological Cancer Working Party-Subgroup on Prostatic Cancer*. Br J Urol 1992; 70: 304-9.
- Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, et al. *Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31*. J Clin Oncol 1997; 15: 1013-21.
- 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: 103-6.
- Zagars GK, Johnson DE, von Eschenbach AC, Hussey DH. *Adjuvant estrogen following radiation therapy for stage C adenocarcinoma of the prostate: long-term results of a prospective randomized study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 14: 1085-91.
- Granfors T, Modig H, Damber JE, Tomic R. *Combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement: a prospective randomized study*. J Urol 1998; 159: 2030-4.
- 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: 1243-52.
35. Porter AT, Elhilali M, Manji M, et al. *A phase III randomized trial to evaluate the efficacy of neoadjuvant therapy prior to curative radiotherapy in locally advanced prostate cancer patients. A Canadian Urologic Oncology Group study (Meeting abstract)*. Proc Am Soc Clin Oncol 1997; abstr. 1123.
 36. van der Kwast TH, Tetu B, Candas B, Gomez JL, Cusan L, Labrie F. *Prolonged neoadjuvant combined androgen blockade leads to a further reduction of prostatic tumor volume: three versus six months of endocrine therapy*. Urology 1999; 53: 523-9.
 37. 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: 500-7.
 38. Byar DP. *Proceedings: The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate*. Cancer 1973; 32: 1126-30.
 39. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. *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: 1781-8.
 40. Wirth M, Frohmuller H, Marz F, et al. *Randomized multicenter trial on adjuvant flutamide therapy in locally advanced prostate cancer after radical surgery: Interim analysis of treatment effect and prognostic factors*. Br J Urol 1997; 80: 263.
 41. Lundgren R, Nordle O, Josefsson K. *Immediate estrogen or estramustine phosphate therapy versus deferred endocrine treatment in nonmetastatic prostate cancer: a randomized multicenter study with 15 years of followup*. The South Sweden Prostate Cancer Study Group. J Urol 1995; 153: 1580-6.
 42. Zietman AL, Shipley WJ. *Randomized Trials in Loco-Regionally Confined Prostate Cancer: Past, Present, and Future*. Semin Radiat Oncol 1993; 3: 210-20.
 43. *Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial*. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Br J Urol 1997; 79: 235-46.
 44. Demers RY, Tiwari A, Wei J, Weiss LK, Severson RK, Montie J. *Trends in the utilization of androgen-deprivation therapy for patients with prostate carcinoma suggest an effect on mortality*. Cancer 2001; 92: 2309-17.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Elżbieta Senkus-Konefka**
Klinika Onkologii i Radioterapii
Akademia Medyczna w Gdańsku
ul. Dębinki 7
80-211 Gdańsk
tel./faks 0 (prefiks) 58 349 22 70z
e-mail: elsenkus@amg.gda.pl