

Rozdział 2

Roman Sosnowski

Wskazania do hormonoterapii w raku stercza

Obniżenie stężenia testosteronu w surowicy krwi, wywierające wpływ na przebieg nowotworu gruczołu krokowego, należy do jednych z najbardziej spektakularnych, trwałych i powtarzalnych reakcji guzów litych na leczenie systemowe. Od wielu lat lekarze mają możliwość obserwowania wyraźnej regresji dolegliwości bólowych wywołanych przerzutami kostnymi (po wywołaniu kastracji) u chorych z uogólnionym rakiem stercza. Prawie sto lat temu zauważono, iż nabłonek gruczołowy prostaty, niezależnie czy mamy do czynienia z łagodnym przerostem czy nowotworem tego narządu, ulega wyraźnej atrofii po zmniejszeniu stężenia testosteronu^[1].

W 1941 roku Huggins i Hodges w swojej przełomowej pracy oceniali wpływ wycięcia jąder i/lub podawania estrogenów chorym z raka gruczołu krokowego (*ang. prostate cancer – PCa*)^[2]. W swoich badaniach autorzy ustalili zależności nowotworu prostaty od androgenów wskazując jednocześnie, iż stężenie fosfatazy kwaśnej w surowicy (ówczesny marker choroby przerzutowej do kości) może zostać zmniejszone w nowotworach rozsianych poprzez obniżenie stężenia androgenów wywołane kastracją (terapia ta zastosowana była u ośmiu pacjentów i doprowadziła do zmniejszenia stężenia fosfatazy kwaśnej utrzymującego przez 180 dni) lub iniekcjami z estrogenów (zastrzyki podane były pięciu pacjentom i spowodowały obniżenie stężenia fosfatazy w okresie od 8. do 23. dni). W kolejnej pracy Huggins zaobserwował, że u 19 z 21 pacjentów z przerzutowym nowotworem prostaty poddanych kastracji chirurgicznej nastąpiło obniżenie nie tylko stężenia fosfatazy kwaśnej, ale także wzrost ciężaru ciała (i apetytu), zwiększenie liczby krwinek czerwonych i subiektywne uczucie zmniejszenia bólu^[3]. Autorzy zwrócili uwagę, że nie u wszystkich chorych nastąpiło zmniejszenie objawów

nowotworu, a u części z pacjentów wystąpiły działania istotnie niepożądane związane z leczeniem, jak uderzenia gorąca (8 .chorych) czy obniżenie funkcji seksualnych. Prace Huggins'a i Hodges'a były pierwszymi, historycznymi doniesieniami opisującymi korzyści wynikające z ablacji androgenowej w leczeniu nowotworu gruczołu krokowego.

Rozrost gruczołu krokowego oraz jego funkcje wydzielnicze, podobnie jak w przypadku innych tkanek płciowych, stymulowane są stałą obecnością właściwych hormonów i czynników wzrostu. Głównym z nich jest testosteron (T), wydzielany przez komórki Leydiga w jądrach, będący podstawowym hormonem płciowym męskim. Znaczna część testosteronu w surowicy krwi jest związana z odpowiednimi białkami: ponad połowa testosteronu powiązana jest z globuliną związaną z płcią (*ang. sex-binding globulin*), a pozostałe 40% powiązane są z albuminami. Tylko 3% testosteronu ma postać niezwiązaną i stanowi aktywną formę tego hormonu (testosteron wolny). Podwzgórze dzieliła niewielkie 10-resztowe polipeptydy (dekapeptydy) zwane hormonami uwalniającym gonadotropin (*ang. luteinizing hormone – releasing hormone – LHRH; gonadotropin-releasing hormone – GnRH*). Podwyższony poziom LHRH stymuluje przysadkę do uwalniania hormonu luteinizującego, który transportowany jest do jądra i działa bezpośrednio na komórki Leydiga, pobudzając de novo syntezę steroidową, a tym samym uwalnianie testosteronu. Wolny testosteron jest enzymatycznie konwertowany do dihydrotestosteronu (DHT) poprzez 5 α -reduktazę (typ 2). DHT wiąże się z androgenowym receptorem cytoplazmatycznym (*ang. androgen receptor – AR*), który to (dzięki dokonanej w ten sposób aktywacji) zapoczątkowuje transport kompleksu białkowego do jądra komórkowego. Tam receptor androgenowy aktywuje lub tłumi odpowiednie geny docelowe, regulując wytwarzanie mRNA. Kolejno mRNA jest transportowane do cytoplazmy, gdzie ulega translacji do właściwych białek (np. białka wydzielnicze, takie jak PSA (*ang. Prostate Specific Antigen*)).

Mechanizm działania obecnie dostępnych formy ablacji androgenowej (*ang. androgen deprivation therapy – ADT*) polega na hamowaniu aktywacji AR, poprzez obniżenie stężenia androgenów lub blokowania wiązania AR z testosteronem (Tab. 2.1). Połączenie tych dwóch metod ablacyjnych nazywane jest maksymalną lub całkowitą blokadą androgenową (*ang. complete androgen blockade – CAB; maximal androgen blockade – MAB*). Wpływ ADT na AR nie jest bezpośredni, czym wielu badaczy tłumaczy fakt oporności raka gruczołu krokowego na kastracyjne stężenie testosteronu^[4].

Tab. 2.1. Poszczególne rodzaje hormonoterapii w aspekcie miejsca i mechanizmu działania

Miejsce w osi przysadka – podwzgórze – jądra – gruczoł krokowy	Rodzaj hormonoterapii	Mechanizm działania
Przysadka	Agoniści LHRH	Zahamowanie wydzielania LH, osłabione działanie i zmniejszenie liczby receptorów dla LHRH
Przysadka	Antagoniści LHRH	Blokowanie receptorów LHRH, natychmiastowe zmniejszenie wydzielania LH i w konsekwencji zmniejszenie produkcji testosteronu
Jądra	Kastracja chirurgiczna	Usunięcie źródła produkcji testosteronu
Kora nadnerczy/jądra	Inhibitor produkcji steroidów	Blokowanie szlaku syntezy steroidów na poziomie 17-, 20-liazy, co powoduje zahamowanie powstania androgenów kory nadnerczy i testosteronu
Gruczoł krokowy	Antyandrogeny	Kompetycyjne blokowanie receptorów androgenowych
Gruczoł krokowy	Inhibitor 5 α -reduktazy	Hamowanie przekształcania testosteronu w dihydrotestosteron

Źródło: Opracowanie własne.

FORMY LECZENIA HORMONALNEGO

Ablacje testosteronu we współczesnej praktyce klinicznej można osiągnąć poprzez wpływ na szlaki androgenowe w różnych ich punktach: ablacja źródeł androgenów, hamowanie produkcji androgenów, stosowanie antyandrogenów oraz hamowanie wydaliny LH-RH lub LH. (Tab. 2.2)

Tab. 2.2. Opcje terapeutyczne ablacji androgenowej: niektóre z leków mają kilka punktów uchwytu^[5]

Ablacja źródła androgenów	Hamowanie produkcji androgenów	Antyandrogeny	Hamowanie LH-RH lub LH
Orchidektomia (kastracja chirurgiczna)	Aminoglutetamid Ketokonazol Abirateron	Octan cyproteronu acetate Flutamid Bicalutamid Nilutamid Enzalutamid	DES Leuprorelina Goserelina Triptorelina Histrelina Cetorelix Abarelix Degarelix

DES = diethylstilbestrol; LH = hormony lutenizujące; LH-RH = hormony uwalniające gonadotropinę

Źródło: Nelson JB. Hormone Therapy for Prostate Cancer. In: Wein I, Kavoussi L, Novick A, Partin A, Peters C, editors. Campbell-Walsh Urology, 10th Edition: Saunders; 2012. p. 2934–2954.

DEFINICJA KASTRACYJNEGO STĘŻENIA TESTOSTERONU

Definicja kastracyjnego stężenia testosteronu zmieniła się w ciągu ostatnich lat. Początkowo wynosiła 50 ng/dl^[6], jednak dzięki zastosowaniu współczesnych metod badań wykorzystujących chemiluminescencję stwierdzono, iż średnie stężenie testosteronu po zastosowaniu kastracji chirurgicznej wynosi około 15 ng/dl^[7]. Fakt ten potwierdzono w wielu badaniach, uzyskując wyraźnie niższe stężenia testosteronu niż historyczny poziom kastracji (50 ng/ml)^[8-9]. Doprowadziło to do zrewidowania definicji kastracyjnego stężenia testosteronu, który jako właściwy określono obecnie na poziomie poniżej 20 ng/dl (1 nmol/l)^[10].

Ocena klinicznych korzyści wynikających z obniżenia stężenia testosteronu w surowicy była tematem prac Morote, który przeprowadził retrospektywną analizę obejmującą 73. pacjentów z nieprzerzutowym PCa otrzymujących co 3 miesiące iniekcje agonistów LHRH^[11]. Kryterium włączenia pacjentów były trzy (lub więcej) pomiary stężenia testosteronu w surowicy za pomocą analizy chemiluminescencyjnej i co najmniej 1 rok obserwacji. Średni okres przeżycia wynosił 106 miesięcy dla chorych ze stężeniem nieprzekraczającym 20 ng/dl, w porównaniu z 90. miesiącami dla grupy ze stężeniem testosteronu 20–50 ng/dl i 72 miesiące dla pacjentów ze stężeniem powyżej 50 ng/dl ($p = 0,0207$). Dalsze badania wykazały, że wartość 32 ng/dl była najniższym stężeniem testosteronu w surowicy, który umożliwił wyróżnienie dwóch grup pacjentów ze znacznie zróżnicowanym przeżyciem wolnym od progresji. Średni czas do progresji był wyraźnie wydłużony u pacjentów ze wszystkimi trzema oznaczeniami stężenia testosteronu poniżej wartości odcięcia w porównaniu do tych z co najmniej jednym stężeniem testosteronu powyżej 32 ng/dl (137 miesięcy vs 88 miesięcy; $p < 0,03$).

OCENA STĘŻENIA TESTOSTERONU PODCZAS ADT

Osiągnięcie maksymalnych korzyści klinicznych spowodowanych ADT zależy jest od uzyskania kastracyjnych poziomów testosteronu w surowicy krwi. W retrospektywnej pracy Perachino, analizując 129. chorych leczonych agonistą LHRH wykazał, iż ryzyko zgonu związane jest m.in. ze stężeniem testosteronu ocenionym po 6. miesiącach od wdrożenia ADT (HR = 1,32, 95%CI, $p < 0,05$), zaś utrzymanie stężenia testosteronu poniżej 20 ng/dl może zwiększyć przeżycie o 10 miesięcy^[12]. W związku z wynikami tej i innych prac, wskazane jest monitoro-

wanie stężenia testosteronu w odpowiednich interwałach czasowych w trakcie rutynowych badań kontrolnych pacjentów z ADT^[13-14]. Europejski Zespół Ekspertów pod przewodnictwem C. Schulmana w 2010 roku przedstawił praktyczne zalecenia odnośnie pomiaru stężenia testosteronu^[15]. Dla pacjentów rozpoczynających ADT należy regularnie, co 3 miesiące, oceniać stężenie testosteronu w surowicy. Jeśli pierwsze trzy stężenia są poniżej stężenia kastracyjnego, pomiary testosteronu można przerwać lub zmniejszyć jego częstotliwość. Pacjenci z wyższym niż kastracyjny stężeniem testosteronu powinni być w dalszym ciągu ściśle monitorowani. W przypadku, gdy stężenie testosteronu utrzymuje się na wyższych wartościach przy narastającym stężeniu PSA, istnieje konieczność modyfikacji sposobu leczenia. Zmiana taka jest dyskusyjna, jeśli PSA jest bardzo niskie i stabilne, pomimo stężenia testosteronu będącego powyżej poziomu kastracyjnego^[15].

ABLACJA ŹRÓDEŁ ANDROGENU

Kastracja chirurgiczna (wyrzebiecie chirurgiczne)

Orchidektomia obustronna (wyrzebiecie chirurgiczne, kastracja chirurgiczna) jest najszybszym sposobem obniżenia stężenia testosteronu w surowicy krwi do poziomu kastracyjnego. W przeciągu 24. godzin po chirurgicznej kastracji stężenie testosteronu zmniejsza się o ponad 90%^[16]. Badanie kliniczne przeprowadzone przez The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group (VACURG) wykazało wyraźny efekt kliniczny chirurgicznej kastracji w redukcji bólu i podniesieniu sprawności ogólnej wśród mężczyzn z zaawansowaną chorobą nowotworową^[17]. Obustronna orchidektomia może być wykonana techniką przez-moszną z całkowitym usunięciem obu jąder wraz z ich osłonkami (orchidektomia prosta) lub techniką pod-torebkową (z pozostawieniem osłonek jąder), która szczególnie jest polecana w przypadku chęci uniknięcia negatywnych psychologicznych konsekwencji tej operacji tzw. efektu pustyj moszny. Skuteczność onkologiczna techniki podtorebkowej jest porównywalna do orchidektomii prostej^[18]. Innym istotnym faktem kastracji chirurgicznej jest jej nieodwracalność, co ogranicza stosowanie tej metody w sytuacjach planowania czasowego przerwania ablacji androgenowej.

Kastracja farmakologiczna (wyrzebiecie farmakologiczne)

Dietylostilbestrol (DES). W latach 40. wprowadzona została pierwsza odwracalna metoda kastracji poprzez zastosowanie DES, półsyntetycznego związku estrogenów. Pierwsze badania prowadzone przez grupę VACURG, oceniające DES w dawce 5 mg/dobę, udowodniły porównywalną skuteczność w zakresie przeżycia całkowitego (*ang. overall survival – OS*) i przewagę DES w aspekcie przeżycia specyficznego dla nowotworu (*ang. cancer specific survival – CSS*)^[19]. Stwierdzono także większy odsetek zgonów w grupie z DES związanych z powikłaniami sercowo-naczyniowymi w porównaniu do kastracji chirurgicznej. W związku z działaniami niepożądanymi DES, oceniono niższe dawki 1 lub 3 mg/dobę, wykazując porównywalne wyniki parametrów skuteczności leczenia w stosunku do kastracji chirurgicznej, jednak przy wyraźnie mniej nasilonych skutkach ubocznych leku^[20]. Celem uniknięcia działań niepożądanych stosowania DES proponuje się parenteralną drogę podania, przez co omijany jest bezpośredni metabolizm wątrobowy leku. W badaniach oceniających tę formę podawania nie zaobserwowano różnicy w przeżyciu całkowitym, jednak potwierdzono większą częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, ale niezakończonych zgonem^[21]. Jednoczesne stosowanie leków zapobiegających występowaniu incydentów sercowo-naczyniowych (leki przeciwzakrzepowe) jest inną formą zmniejszania niekorzystnych działań DES. Zastosowanie warfaryny w dawce 1 mg/dobę lub aspiryny 75–100 mg/dobę w połączeniu z DES w dawce 1 mg /dobę lub 3 mg/dobę, nie wyeliminowało całkowicie powikłań sercowo-naczyniowych związanych z tym lekiem^[22].

INHIBICJA LHRH

Agoniści LHRH (analogi LHRH)

Decydujące znaczenie dla odkrycia agonistów LHRH miała koncepcja neurohumoralnych relacji pomiędzy podwzgórzem, przednim płatem przysadki i wydzielanymi gonadotropinami opracowana przez Harisa w latach 50.^[23-24]. Kolejni badacze początkowo koncentrowali się na izolacji hormonów przysadki (zwanymi hormonami luteinizującymi – gonadotropowymi). Następnie scharakteryzowali i wyizolowali hormony podwzgórza, będące hormonami uwalniającymi gonadotropinę (zwane hormonami uwalniającymi hormony lutenizujące – gonadoliberyny), czyli LHRH i FSHLH, które to stymulują odpowiednio wydzielanie

LH i FSH w przednim płacie przysadki^[25]. W latach 70., uznając, że LHRH oraz FSHRH mogą być przydatne klinicznie, Schally i Guillemin po wyizolowaniu i ich sekwencjonowaniu, zsyntetyzowali te białka^[26-27]. Prace te zostały docenione Nagrodą Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny, w 1977 roku („za odkrycie zjawiska dotyczącego wydzielania hormonu peptydowego w podwzgórzu mózgu”).

Naturalny LHRH jest szybko rozkładany w surowicy krwi [czas połowicznego rozpadu (T1/2), wynosi 3-4 minuty] poprzez podział enzymatyczny w pozycji 6 i/lub, w pozycji 10 aminokwasów. Jednakże, wprowadzenie innych aminokwasów w tych pozycjach pozwala na syntezę trwalszych (mniej podatnych na rozkład enzymatyczny) i efektywniejszych (od 10- do 200-krotne zwiększona siła działania w porównaniu z naturalnymi LHRH) hormonów. Redding i Schally jako pierwsi dostrzegli znaczenie pozycji 6 aminokwasu w enzymatycznym rozkładzie LHRH^[28-29]. Ich pionierskie badania doprowadziły do syntezy rodziny analogów, które obejmowały: buserelinę ([D-Ser (Bu)6 desGly10] LHRH-etyloamidu), leuprolid ([D-Leu6, desGly10] LHRH-etyloamidu), triptorelinę ([D -Trp6] LHRH-etyloamidu), (D-Phe6) LHRH-etyloamidu i (D-Ala6, desGly10) LHRH-etyloamidu. Obecnie stosowani agoniści LHRH pochodzą właśnie od tych pierwszych oryginalnych cząsteczek^[30] – Tab. 2.3.

Tab. 2.3. Budowa naturalnego LHRH i agonistów LHRH

Pozycje aminokwasów										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Naturalny LHRH	(pyro)Glu-	His-	Trp-	Ser-	Try-	Gly-	Leu-	Arg-	Pro-	Gly-NH ₂
Leuprolina	(pyro)Glu-	His-	Trp-	Ser-	Try-	D-Leu-	Leu-	Arg-	Pro-	NHEt
Goserelina	(pyro)Glu-	His-	Trp-	Ser-	Try-	D-Ser(tBu)-	Leu-	Arg-	Pro-	Gly-NH ₂
Triptorelina	(pyro)Glu-	His-	Trp-	Ser-	Try-	D-Trp-	Leu-	Arg-	Pro-	Gly-NH ₃
Histerelina	(pyro)Glu-	His-	Trp-	Ser-	Try-	D-His(ImbzI)	Leu-	Arg-	Pro-	N-Et-NH ₂
Buserelina	(pyro)Glu-	His-	Trp-	Ser-	Try-	D-Ser(tBu)	Leu-	Arg-	Pro-	NHEt

(pyro)Glu- pyroglutamic acid; His- histidine; Trp- tryptophan; Ser- serine; Tyr- tyrosine; Gly- glycine; Leu- leucine; Arg- arginine; Pro- proline; Gly-NH₂ = amidated glycine; D-Ser(tBu) = D-seryl terbutyl ; NHEt = N-ethylamide; Gly-NH₂ = alpha carbon of > amino acid residue replaced with a nitrogen atom; D-Leu- D-leucyl; D-Trp = D-tryptophyl.

Źródło: Opracowanie własne.

Antygonadalne efekty supresji LHRH po raz pierwszy opisano na przykładzie badań królika, w których podawane przeciwciała przeciw

LHRH powodowały istotną atrofię kanalików nasiennych, zwyrodnienie spermatocytów i zmniejszenie stężenia przysadkowego LH^[31]. Pod koniec lat 70., pierwsze badania przeprowadzone na ludziach wykazały, że leczenie agonistami LHRH może prowadzić do zahamowania owulacji u kobiet i zmniejszenia produkcji androgenów jądrowych u mężczyzn^[32]. Na podstawie tych doświadczeń, naukowcy doszli do wniosku, że zatrzymanie naturalnego, pulsacyjnego wydzielania LHRH spowoduje dysfunkcję gonad, a w konsekwencji ich zanik. Uzyskane wyniki dały podstawy do wdrożenia agonistów LHRH jako leków stosowanych w nowotworach zależnych od androgenów m.in. w raku gruczołu krokowego. W pierwszych badaniach przeprowadzonych na 6. zdrowych mężczyznach, donosowo podawano buserelinę w jednorazowej dawce 500 µg, uzyskując zahamowanie steroidogenezy jądrowej, a w konsekwencji zmniejszenie stężenia testosteronu w surowicy trwającego 3 dni^[33]. Obiecujące wstępne wyniki badań zachęciły do kolejnych doświadczeń. Donosowe podawanie, dwa razy na dobę, busereliny w dawce 500 µg pacjentom z rakiem gruczołu krokowego powodowało supresję o 70% testosteronu i 85% dihydrotestosteronu po upływie dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia^[32]. Prace te były pierwszymi doniesieniami o potencjalnie terapeutycznym działaniu agonistów LHRH u pacjentów z PCa.

W latach 80. rozpoczęto kliniczne badania zastosowania agonistów LHRH. W jednej z pierwszych prac u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego (9. z 10. posiadało przerzuty odległe) zastosowano buserelinę w dawce 500 µg wraz z antyadrogenem^[34]. Po dwumiesięcznej obserwacji stwierdzono wyraźną kliniczną poprawę oraz radiologiczną i biochemiczną regresję oznak choroby uogólnionej u 90% pacjentów. We wnioskach autorzy postulowali, iż zastosowanie agonistów LHRH jest dobrą alternatywą dla kastracji chirurgicznej i terapii estrogenowej w leczeniu uogólnionego raka gruczołu krokowego. W związku z uciążliwym dla chorego, codziennym podawaniem iniekcji, poszukiwano formuły o przedłużonym uwalnianiu. W latach 80. opracowano pierwsze preparaty depot składające się z biodegradacyjnych mikrokulek zawierających polimer glikolowy (DL-laktyd-ko-glikolid) (PLG), który wówczas powszechnie był stosowany jako materiał wchłaniany w niciach chirurgicznych. Wykorzystanie tego polimeru jako matrycy umożliwiło kontrolowane uwalnianie agonisty LHRH^[35]. Triptorelina była pierwszym dostępnym na rynku preparatem depot agonisty LHRH, umożliwiającym stałe uwalnianie substancji czynnej przez kolejnych 30 dni^[30]. W ciągu pierwszych kilku godzin po iniekcji preparatu występowało

wyraźne zwiększone jego stężenie w surowicy, a następnie stopniowy spadek obserwowany przez kolejne 10 godzin do stałej wartości (plateau) utrzymującej się przez następne 28 dni. Po iniekcji triptoreliny początkowo obserwowano wzrost stężenia testosteronu, a następnie jego zmniejszenie poniżej stężenia 50 ng/dl (1,735 nmol/l), które utrzymywało się przez co najmniej 4 tygodnie poniżej tej wartości^[6]. Kolejne badania kliniczne preparatów o przedłużonym uwalnianiu agonistów LHRH prowadzone w połowie lat 80. wykazywały ich dobrą tolerancję i skuteczność kliniczną pod postacią zmniejszenia objawów spowodowanych uogólnionym PCa^[36-37]. Następnym preparatem, jakim była goserelina depot (3,6 mg) w iniekcjach co 4 tygodnie, oceniono w badaniach u 22. pacjentów z zaawansowanym PCa^[37]. U większości chorych obserwowano wzrost stężenia LH w surowicy w ciągu pierwszych 4. godzin po iniekcji oraz zmniejszenie (u 75% badanych chorych) poziomu testosteronu do wartości kastracyjnych. Ponadto większość pacjentów poddanych leczeniu gosereliną zgłaszała subiektywną poprawę w zakresie bólów kostnych wywołanych zamianami przerzutowymi.

Dostępne obecnie preparaty o powolnym uwalnianiu agonisty LHRH wykorzystują wprowadzony w latach 80. polimer PLG, co umożliwia podawanie leku w infekcjach co 3-, 6- lub 12-miesiący^[30].

Jedno z pierwszych badań porównujących skuteczność antagoisty LHRH (triptoreliny) w formie comiesięcznych iniekcji (3,75 mg) z orchidektomią, wykazało, że taka forma podawania leku jest skuteczna i stanowi dobrą alternatywę terapeutyczną dla kastracji chirurgicznej^[38]. Z kolei w innym porównawczym badaniu, u 138. pacjentów z uogólnionym PCa zastosowano goserelinę, a u 145. wykonano orchidektomię obustronną. Po minimum 4-letniej obserwacji, nie wykazano różnic w przeżyciu w obu grupach ($p = 0,42$)^[9]. Od czasu tych pierwszych prac, oceniających skuteczność agonistów LHRH, przeprowadzono wiele randomizacyjnych badań klinicznych, potwierdzających dobrą tolerancję, jak i porównywalne wyniki w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji i czasu do wznowy, w porównaniu do kastracji chirurgicznej^[20,39-41]. W ostatnim czasie przeprowadzona przez Seidenfelda metaanaliza 10. randomizowanych badań klinicznych z udziałem 1908. pacjentów z zaawansowanym PCa nie wykazała istotnych różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy agonistami LHRH i kastracją chirurgiczną^[20]. Wskaźniki ogólnego przeżycia były podobne dla różnych agonistów LHRH, chociaż przedziały ufności (*ang. confidence interval - CI*) były szersze dla leuproliny [ryzyko względne (*ang. hazard ratio - HR*) = 1,099, 95% CI, 0,207-5,835] i busereliny (HR = 1,132, 95% CI,

0,533–2,404) niż dla gosereliny (HR = 1,117, 95% CI, 0,898–1,390). Pomimo istnienia pewnych różnic dotyczących dawek, schematu podawania i postaci leku (iniekcja codzienna, 1-, 3- lub 4-miesięczna forma depot) to w zakresie obniżenia stężenia testosteronu i utrzymania go na poziomie kastracyjnym, nie zaobserwowano różnic w poszczególnych analizowanych badaniach.

Sposób doprowadzania do kastracji – postępowanie chirurgiczne czy farmakologiczne – może mieć istotny wpływ na postrzeganie choroby przez mężczyznę. W badaniu, w którym 299. pacjentów leczonych było agonistami LHRH, a 132. poddano kastracji chirurgicznej, zadano pytanie: jak bardzo chorzy myślą o nowotworze i nim się przejmują. Znamienne statystycznie więcej chorych otrzymujących agonistę LHRH martwiło się swoim stanem i rozmyślało o chorobie częściej niż poddani orchidektomii (66,9% vs 50,7%, $p = 0,004$). Najprawdopodobniej stale powtarzające się iniekcje przypominają o problemie zdrowotnym i budzą negatywne emocje związane z PCa. Jedną z istotnych przewag agonistów LHRH nad kastracją chirurgiczną jest jej odwracalność, co daje możliwość stosowania tych produktów w tzw. terapii przerywanej. W ostatnim czasie wykonywanie kastracji chirurgicznej jest coraz rzadsze, pomimo zalet tej metody w aspekcie powikłań, niskiego kosztu i szybkiego efektu paliatywnego. Wynika to z faktu nieodwracalności zabiegu, a także coraz rzadszego akceptowania przez pacjentów tej metody, głównie poprzez postrzeganie własnego ciała (wyglądu) i negatywnego efektu psychologicznego (pozbycie się jąder jako elementu męskości)^[42].

Jednym z niekorzystnych efektów stosowania agonistów LHRH u pacjentów z PCa jest niekontrolowany wzrost stężenia testosteronu nazywany zjawiskiem *flare-up* i *microsurges*^[10]. Bezpośrednio po podaniu agonisty LHRH dochodzi do pobudzenia receptorów LHRH w przysadce, co z kolei prowadzi do zwiększonego wydalenia LH, FSH, a w konsekwencji T i DHT. Wzrost produkcji testosteronu obserwuje się po upływie 2–3 dni od podania antagonisty LHRH i utrzymuje się przez 1–2 tygodnie. Sytuacja ta jest niebezpieczna, zwłaszcza u chorych z zaawansowanym PCa, gdyż może doprowadzić w wyniku progresji miejscowej do zupełnego zatrzymania moczu, utrudnienia odpływu moczu z górnych dróg moczowych (jeśli rak nacieka trójkąt pęcherza i obejmuje śródścienny odcinki moczowodów) lub do złamania kompresyjnego kręgow (jeśli przerzuty dotyczą kręgosłupa) z jego ciężkimi następstwami neurologicznymi (tzw. zespół zaostżenia – *clinical flare-up*)^[45–46]. Problem ten może być złagodzony poprzez przyjmowanie nie-

steroidowego antyandrogenu co najmniej 2–14 dni przed podaniem agonisty LHRH, co doprowadza do ograniczenia pobudzenia AR przez wysokie stężenie testosteronu^[43-44].

Przewlekła ekspozycja na agonistę LHRH ostatecznie prowadzi do wyczerpania czynności receptorów LHRH (zjawisko zwane *down-regulation* receptorów LHRH) i w konsekwencji ich późniejsze zablokowanie, co skutkuje zahamowaniem wydzielania LH i FSH, a w następstwie tego wyraźnym zmniejszeniem produkcji testosteronu^[45]. Kastracyjny poziom testosteronu uzyskiwany jest zazwyczaj 2–4 tygodnie od rozpoczęcia podawania agonisty LHRH^[45]. Jednakże czas trwania obniżenia stężenia testosteronu, po pojedynczej iniekcji agonisty LHRH, jest zmienny pomiędzy pacjentami. Pathak ocenił możliwy przedział czasowy pomiędzy różnymi dawkami agonistów LHRH^[46]. Dawkę 22,5 mg leuproreliny nie podawano zgodnie ze wskazaniami (co 3 miesiące), ale tylko wtedy, gdy poziom stężenia testosteronu w surowicy wzrósł powyżej kastracyjnego stężenia (50 ng/dl). W efekcie średni przedział dawkowania leku wyniósł 6 miesięcy (zakres: 5–12 miesięcy). Ta nowatorska metoda podawania leków może mieć istotny (pozytywny) wpływ na jakość życia pacjenta i być brana pod uwagę w praktyce klinicznej.

W sytuacjach zmniejszenia się stężenia agonisty LHRH w surowicy krwi, komórki przysadki mózgowej produkują kolejne, nowe receptory dla LHRH. W tym przypadku, podanie kolejnych agonistów LHRH doprowadza do zjawiska niewielkich wzrostów stężenia testosteronu tzw. zjawisko *mini-flare* lub *testosteron microsurgues*. W badaniu z gosereliną, zjawisko *mini-flare*, stężenie testosteronu powyżej progu kastracji na poziomie 18,5 ng/dl przy więcej niż jednej iniekcji leku, wystąpiły u 17,7–27% chorych^[47]. Implikacje kliniczne tego zjawiska nie są obecnie znane. Utrata wrażliwości receptorów LHRH podczas długotrwałego leczenia agonistą może spowodować zwiększenie produkcji testosteronu, pomimo stałego przyjmowania agonisty LHRH. Zjawisko to zwane *late break-through T escape* często jest błędnie interpretowane jako sytuacja kliniczna tzw. hormono-niewrażliwego nowotworu^[11, 45]. Aby rozróżnić te dwie sytuacje, należy ocenić poziom testosteronu w surowicy. Jeśli jest on podwyższony, to mamy do czynienia ze zjawiskiem *late break-through T escape*; w przeciwnym razie, nowotwór stał się „hormono-niezależny”.

W ostatnim czasie podejmuje się próby określenia roli FSH w procesie patogenezy i progresji nowotworu prostaty, mając na uwadze fakt, iż agonisci LHRH nie tylko oddziałują przez supresję LH, ale także FSH^[48-49]. Jest to istotne, gdyż w raku prostaty obserwuje się zwiększenie

szone stężenie FSH oraz liczbę receptorów dla FSH. W doświadczeniach in vitro FSH pobudza do rozwoju komórki raka gruczołu krokowego^[50]. Z przeprowadzonych badań wynika, iż FSH nie tylko stymuluje wzrost komórek raka prostaty, ale także przyczynia się do postępu choroby w fazie nowotworu niewrażliwego na kastracyjne stężenie testosteronu^[48,50]. Ponadto FSH wspomaga aktywator receptora jądrowego czynnika κ B (RANK) w komórkach CD141, powodując akwizycję osteoklastów^[51]. Dokładne znaczenie roli FSH jest jednak nadal nieznanie i wymaga dalszych badań w tym kierunku.

Istotną część pacjentów (około 2–12%) otrzymujących agonistów LHRH nie osiąga poziomu testosteronu poniżej 50 ng/dl, a aż u 13–46,6% chorych stężenie wynosiło powyżej 20 ng/dl^[45,52–55]. W jednej z ostatnio przeprowadzonych analiz stwierdzono, że w ciągu trzech lat przyjmowania agonistów LHRH, u 25% chorych stwierdzono stężenie testosteronu powyżej 50 ng/dl, a u 30% z nich testosteron wahał się w granicach 20–50 ng/dl^[56]. W innych badaniach dotyczących tylko leuproreliny, poziom testosteronu w surowicy poniżej 50 ng/dl został osiągnięty u wszystkich pacjentów otrzymujących 1- lub 3-miesięczną formę depot oraz u 99% chorych otrzymujących preparat 6-miesięczny^[57–59]. Natomiast stężenie testosteronu poniżej 20 ng/dl wynosiło 98%, 94% i 88% odpowiednio u chorych otrzymujących 1-, 3- i 6-miesięczną formę depot. Dla wszystkich form podania stwierdzono minimalny odsetek (<1%) zjawiska *miniflares* czy *late breakthrough T escape* (stężenie testosteronu powyżej 50 ng/dl).

Antagoniści LHRH

Mechanizm działania antagonistów LHRH polega na kompetentnym wiązaniu się z receptorami LHRH w przednim płacie przysadki mózgowej, co powoduje natychmiastowy spadek stężenia LH, FSH i w konsekwencji testosteronu. Obniżeniu stężenia testosteronu nie towarzyszy zespół kliniczny zwany *flare-up* związany z czasowym wzrostem stężenia tego hormonu (np. po zastosowaniu agonistów LHRH). Fakt ten stanowi istotną ich zaletę i wzrastające zainteresowanie tą grupą leków, szczególnie w sytuacjach uogólnionego PCa z zagrażającymi złamaniami patologicznymi. Praktyczną wadą tych związków jest brak formy po przedłużonym uwalnianiu (depot). Degareliks to nowoczesny antagonistą LHRH o formule comiesięcznego podawania podskórnego. Standardowo stosuje się dawkę 240 mg degareliksu w pierwszym podaniu (dwie iniekcje po 120 mg), a następnie dawkę 80 mg w postaci

comiesięcznych zastrzyków. W ostatnim czasie przeprowadzono perspektywne, 12-miesięczne, badanie III fazy z randomizacją leczenia degareliksem lub leuproliną dotyczącego 610. mężczyzn z PCa wymagających zastosowania ADT^[60]. Pod koniec okresu obserwacji, wykazano, że degarelik jest niemniej skuteczny od leuproliny (badanie o założeniu tzw. *noninferiority*), osiągnięto szybszą supresję testosteronu w ciągu pierwszych trzech dni, unikając jednocześnie zjawiska *flare-up*. Od 28. dnia we wszystkich badanych grupach obserwowano podobne odsetki kastracyjnego stężenia testosteronu (< 50 ng/ml). W innym badaniu dotyczącym tego leku potwierdzono skuteczną supresję androgenową – u ponad 95% pacjentów osiągnięto kastrację poziomu testosteronu w ciągu trzech dni od podania leku oraz obserwowano istotny i szybki spadek stężenia PSA^[61]. Najczęściej obserwowane działania niepożądane u pacjentów otrzymujących degarelik były typowymi objawami związanymi ze spadkiem stężenia testosteronu, jak zlewne poty i zwiększenie masy ciała. Znacznie częściej natomiast obserwowano miejscowe odczyny po podskórnym podaniu degareliku niż po domięśniowym wstrzyknięciu leuproliny (40% vs $< 1\%$; $p < 0,001$). Objawy te częściej pojawiały się po pierwszym zastrzyku niż po podaniu kolejnych podtrzymujących dawek degareliku (33% vs 4%). W oparciu o wnioski przedstawionych badań, można uznać, iż antagonistą LHRH, jakim jest degarelik, może być bezpiecznie stosowany u chorych z zaawansowanym rakiem stercza. Wyjątkowo szybkie tempo obniżania stężenia testosteronu sprawia, że szczególne zastosowanie ma w stanach zagrożających wystąpieniem ciężkich i nieodwracalnych powikłań związanych z obecnością przerzutów lub guza pierwotnego. Niemniej wymagane są dalsze badania nad rolą tego leku w terapii uogólnionego PCa.

Androgeny

Działanie antyandrogenów polega na współzawodniczeniu z testosteronem i DHT na poziomie receptorowym w jądrach komórek stercza, blokowanie receptora wywołuje proces apoptozy, a w konsekwencji zahamowanie wzrostu nowotworu gruczołu krokowego. Podział androgenów związany jest z ich strukturą chemiczną. I tak wyróżniamy:

- androgeny steroidowe, np. octan cyproteronu (CPA),
- octan megestrolu i octan medroksyprogesteronu,
- niesteroidowe (inaczej nazywane androgenami czystymi), np. nilutamid, flutamid i bikalutamid.

Octan cyproteronu

Klasyyczny steroidowy antyandrogen, jakim jest octan cyproteronu, działa poprzez bezpośrednie blokowanie AR oraz zmniejszenie wydzielania LH i FSH w wyniku efektu antygonadotropowego i tym samym przyczynia się do zmniejszenia produkcji testosteronu^[62]. Lek w formie doustnej, zalecany jest w dawce 100 mg, 2–3 razy dziennie. Skutki uboczne CPA są związane z hipogonadyzmem i obejmują utratę libido, zaburzenia erekcji, zmęczenie i apatię. Poważne powikłania sercowo-naczyniowe mogą wystąpić u 10% pacjentów, co istotnie ogranicza stosowanie tego leku^[63]. Efekt progestagenny wywierany przez CPA w dawkach 50–100 mg/dobę pozwala na zapobieganie działaniom niepożądanym agonistów LHRH, jakim są uderzenia gorąca.

Niesteroidowe antyandrogeny

Działanie niesteroidowych antyandrogenów (*ang. non-steroidal anti-androgen – NSAA*) polega na blokowaniu receptorów androgenowych jąder, a tym samym uniemożliwieniu związania się z nimi androgenów endogennych. Zablockowaniu ulegają również receptory androgenowe przysadki mózgowej, co powoduje wzrost wydzielania LH i następowy niewielki wzrost (x1,5 raza) stężenia testosteronu w surowicy. W badaniach oceniających tę grupę leków zaobserwowano nasiloną aromatyzację obwodową zwiększonej ilości testosteronu do estradiolu, co prowadzi do powszechnie występującej – oprócz biegunki i toksycznego wpływu na wątrobę – ginekomastii i bolesności piersi (mastodynii), będących jednymi z działań niepożądanych tych leków^[64]. Oba niesteroidowe antyandrogeny, nilutamid i flutamid, obecnie stosuje się głównie w maksymalnej blokadzie androgenowej wraz z antagonistą LHRH.

Flutamid był pierwszym dostępnym niesteroidowym antyandrogenem do stosowania klinicznego. Preparat jest pro-lekiem o okresie półtrwania aktywnego metabolitu wynoszącym 5–6 godzin, co wymusza podawanie tego preparatu 3 razy dziennie. Zalecana dawka dobową wynosi 750 mg. Toksyczność żołądkowo-jelitowa, a zwłaszcza biegunka, jest bardziej powszechna przy stosowaniu flutamidu niż innych niesteroidowych antyandrogenów^[10]. Fakt ten (zapalenie wątroby lub ostra niewydolność wątroby) nakazuje okresowe monitorowanie parametrów czynnościowych wątroby.

Bikalutamid jest najsilniejszym antyandrogenem niesteroidowym. Zapewnia lepszą tolerancję niż pozostałe leki tej grupy^[65]. We wcze-

śniejszych badaniach oceniano dawkę 50 mg/dobę, która stosowana była głównie w MAB. Pomimo wykazywanej skuteczności tej dawki, w porównaniu do kastracji, w monoterapii uzyskiwano gorsze wyniki całkowitego przeżycia^[66]. W oparciu o kolejne badania, oceniające dawkę leku, ustalono, iż przy wyższej dawce – 150 mg/dobę bikalutamidu w monoterapii, ma on skuteczność równoważną do kastracji farmakologicznej lub chirurgicznej u mężczyzn z chorobą miejscowo zaawansowaną lub przerzutową^[67-68]. Działania niepożądane związane z lekiem to głównie ginekomastia (70%) i ból piersi (68%), którym można zapobiegać przez stosowanie anty-estrogenów, profilaktyczną radioterapię lub mastektomię^[69-70]. Istotną zaletą bikalutamidu jest „ochronny” wpływ na kości, w porównaniu z agonistami LHRH i prawdopodobnie antagonistami LHRH^[71].

NOWE LEKI

Octan abirateronu (*ang. abiraterone acetate – AA*) jest inhibitorem właściwych enzymów cytochromu P450 (CYP17) ze szlaku syntezy androgenów w nadnerczach i w komórkach raka stercza. Wykazuje lepsze właściwości w stosunku do ketokonazolu, który ze względu na działania niepożądane nie jest stosowany. Blokując CYP17, AA znacząco zmniejsza poziom testosteronu wewnątrzkomórkowego poprzez supresję jego syntezy na poziomie zarówno kory nadnerczy, jak i produkcji w komórkach nowotworowych (tzw. mechanizm wewnątrz wydzielniczy).

Enzalutamid (poprzednio znany jako MDV 3100) jest nowym antyandrogenem z wyższym powinowactwem niż bikalutamid wobec receptora AR. Hamuje funkcję AR, blokując jądrowe translokacje i wiązania DNA. Podczas gdy niesteroidowe antyandrogeny nadal umożliwiają przenoszenie AR do jądra, blokada wywołana enzalutamidem wpływa na ten transport, a zatem eliminuje ewentualną aktywność agonisty, gdy ten jest równolegle podawany.

CAŁKOWITA (MAKSYMALNA) BLOKADA ANDROGENOWA

Koncepcja dodawania antyandrogenu do kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej jest oparta na idei, iż po eliminacji androgenów jądrowych wywołanych ww. metodami, wciąż występuje wewnątrzsterczowa stymulacja androgenowa wywołana przemianą androgenów pochodzenia nadnerczowego. Terapia polegająca na połączeniu kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej z antyandrogenem nosi nazwę całkowitej

blokadę androgenowej/maksymalnej blokadę androgenowej (*ang. complete androgen blockade – CAB; maximum androgen blockade – MAB*).

Kilka najnowszych metaanaliz porównujących MAB (z zastosowaniem niesteroidowego antyandrogenu) z monoterapią wykazały tylko nieznaczną (<5%) przewagę całkowitej blokadę w aspekcie przeżycia ogólnego^[72-73]. Jednak należy zauważyć, że pacjenci otrzymujący MAB doświadczyli znacznego pogorszenia jakości życia (QoL) w zakresie funkcji seksualnych oraz poznawczych, a także termoregulacji^[74]. Ponadto należy brać pod uwagę koszty leczenia, które są wyraźnie wyższe w MAB w porównaniu do monoterapii^[75].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA HORMONOTERAPII

Historycznie hormonoterapię stosowano głównie u chorych z uogólnionym rakiem gruczołu krokowego, celem poprawy kontroli nowotworu (złagodzenia efektów klinicznych zmian przerzutowych). U większości pacjentów z przerzutami do kości obserwowano korzyść z wdrożenia ADT – poprawa jakości życia głównie w wyniku zmniejszenia i/lub całkowitego ustąpienia dolegliwości bólowych wywołanych przerzutami do kości. W ostatnim czasie rozważa się zastosowanie ADT u chorych bez występowania przerzutów – chorzy, u których ADT jest jedynym leczeniem lub chorzy, u których kojarzy się ADT z leczeniem miejscowym albo stosuje się je jako leczenie uzupełniające po wdrożeniu postępowania radykalnego we wczesnej fazie rozwoju choroby (jeszcze przed wystąpieniem przerzutów) lub w momencie jej nawrotu^[10,76] (Tab. 2.4)

W zależności od sposobu obniżenia (wyeliminowania) wpływu androgenów na komórki gruczołu krokowego wyróżnia się różne formy ADT:

1. Leczenie jedną metodą:
 - a. antyandrogenem,
 - b. leczenie prowadzące do zmniejszenia stężenia testosteronu w surowicy:
 - eliminacja źródła testosteronu – kastracja chirurgiczna (wytrzebieenie chirurgiczne)
 - zahamowanie syntezy testosteronu w jądrach (agonista LHRH, antagonistą LHRH)

Tab. 2.4. Wskazania do leczenia hormonalnego raka gruczołu krokowego

Wskazania do kastracji	Korzyści	LE
Objawowi chorzy w stadium M1	Leczenie paliatywne objawów i zmniejszenie ryzyka potencjalnych następstw choroby zaawansowanej (ucisk na rdzeń kręgowy, złamania patologiczne, przeszkoda podpęcherzowa, przerzuty poza układem kostnym)	1b
Bezobjawowi chorzy w stadium M1	Natychmiastowa kastracja, by opóźnić progresję do stadium objawowego i zapobiec poważnym powikłaniom związanym z progresją choroby	1b
	Aktywna obserwacja kliniczna może być opcją u właściwie rozumiejących chorobę pacjentów, jeśli głównym celem postępowania jest tylko przeżycie	3
Miejscowo zaawansowani (jako jedyne leczenie u chorych, którzy nie są kandydatami lub nie godzą się na jednoczesowe leczenie miejscowe)	Natychmiastowa kastracja w agresywnych postaciach nowotworu (PSA > 50 ng/mL, PSADT < 12 miesięcy). W innych sytuacjach odroczenie leczenia do wystąpienia objawów klinicznych progresji	2b
Antyandrogeny		
Stosowanie krótkotrwałe	W celu zmniejszenia zjawiska <i>flare-up</i> u chorych leczonych agonistą LHRH z powodu zaawansowanej choroby przerzutowej	2a
	Jednoczesowe podawanie antyandrogeny z agonistą LHRH przez kilka tygodni lub podawanie do 7. dni przed pierwszym podaniem agonisty LHRH	4
Stosowanie długotrwałe w monoterapii	Opcja tylko dla wybranej grupy zmotywowanych chorych z niskim stężeniem PSA	3
Hormonoterapia przerywana		
Wskazania do przerwania i ponownego włączenia hormonoterapii	Graniczne stężenia PSA zostały wybrane empirycznie, jednakże odzwierciedlają wyniki badań klinicznych. Hormonoterapia jest najczęściej przerywana, gdy PSA < 4 ng/ml (M1) i < 0,5–4 ng/ml (wznowa). Ponowne włączenie leczenia, gdy PSA > 4–10 (wznowa) i > 10–20 ng/ml (M1)	4
Leki	Łączenie agonistów LHRH z niesteroidowymi antyandrogenami	1b
	Antagonista LHRH stanowi opcję leczenia	4
Populacja	Choroba przerzutowa: chorzy bezobjawowi, zmotywowani, z dobrą odpowiedzią biochemiczną (spadek PSA) po wdrożeniu hormonoterapii	1b
	Wznowa po radioterapii: chorzy z wyraźną odpowiedzią po wdrożeniu hormonoterapii	1b

ADT = abłacja androgenowa; LHRH = hormony uwalniające gonadotropinę; NSAA = niesteroidowe antyandrogeny; PSA = swoisty antygen sterczowy; RCT = randomizowane badanie kliniczne; LE = poziom dowodu naukowego zdefiniowany przez Oxford Centre for Evidence-Based Medicine

Źródło: Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, van den Bergh RCN, Bolla M, van Casteren NJ, *et al.* Guidelines on Prostate Cancer. Uroweb: European Association of Urology; 2014. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, *et al.* EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. Eur Urol. 2014; 65(2): 467–479.

2. Leczenie skojarzone:

- a. minimalna blokada hormonalna (monoterapia),
- b. maksymalna blokada hormonalna (agonista (ew. antagonist) LHRH wraz z antyandrogenem),
- c. supermaksymalna blokada hormonalna (MAB wraz z finasterydem).

Inny podział hormonoterapii zależy od momentu rozpoczęcia i okresu trwania terapii deprawacji androgenowej:

1. Leczenie natychmiastowe (bezpośrednio rozpoczęte po rozpoznaniu PCa).
2. Leczenie odroczone (opóźnione).
3. Leczenie ciągłe (stałe stosowanie hormonoterapii).
4. Leczenie przerywane (okresowe zaniechanie hormonoterapii).

Kolejny podział hormonoterapii zależy od zastosowania ADT w stosunku do leczenia zasadniczego i może mieć charakter neoadjuwantowy (podawany po diagnozie, ale przed rozpoczęciem ostatecznej terapii miejscowej) lub adjuwantowy (kolejna linia leczenia po zakończeniu leczenia zasadniczego, będąca integralną częścią całego procesu terapeutycznego) – Tab. 2.4, 2.5, 2.6, 2.7.

Po rozpoczęciu ADT zdecydowana większość pacjentów z rakiem prostaty wykazuje odpowiedź kliniczną – zakres i szybkość tej reakcji stanowi najlepszą prognozę jej trwałości. Zakładając, że ADT skutecznie dociera do populacji wrażliwych na androgeny komórek raka prostaty, niecałkowita lub słaba odpowiedź jest dowodem na znaczną liczbę androgenoniezależnej populacji komórek raka prostaty[5]. I tak pacjenci, którzy mieli większy niż 80% spadek stężenia PSA w ciągu miesiąca od rozpoczęcia ADT charakteryzowali się znacznie dłuższym okresem bez nawrotu raka^[77]. Wzrost stężenia PSA po wdrożeniu ADT jest dowodem wystąpienia opornego na kastracyjny poziom testosteronu nowotworu i wyprzedza progresję kliniczną pod postacią przerzutów do kości o kilka miesięcy (średnio o 7,3 miesiąca)^[78]. U mężczyzn z noworozpoznanym przerzutowym nowotworem gruczołu krokowego, u których rozpoczęto ADT, uzyskane stężenie PSA po 7. miesiącach jest silnym, niezależnym predykatorem całkowitego przeżycia^[79]. Mediana przeżycia wśród mężczyzn osiągających stężenie PSA mniejsze niż lub równe 0,2 ng/ml wynosiła 75 miesięcy, w porównaniu z 13. miesiącami dla mężczyzn z nadierem większym niż 4 ng/ml.

Tab. 2.5. Zalecenia dotyczące hormonoterapii w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego

Stopień zaawansowania klinicznego	Zalecenia	
	Hormonoterapia	Leczenie łączone (hormonoterapia z radioterapią lub chirurgią)
T1a	Nie ma uzasadnienia	Nie ma uzasadnienia
T1b–T2b	Chorym którzy nie są kandydatami do terapii z intencją wyleczenia (<i>ang. curative intent treatment</i>) i wymagają postępowania paliatywnego z powodu objawów choroby (antyandrogeny w monoterapii nie są zalecane).	Chorzy z wysokim ryzykiem raka stercza, ADT neoadjuwantowa i towarzysząca radioterapii wydłuża całkowite przeżycie
T3–T4 (rak miejscowo zaawansowany)	Choroba objawowa, znaczne zaawansowanie miejscowe T3-T4, wysokie PSA (> 25–50 ng/ml), czas podwojenia PSA (PSA doubling time) < 1 rok; decyzja podjęta przez chorego (nie akceptuje innych metod leczenia), chorzy nie kwalifikujący się do innych metod leczenia	ADT uzupełniająca i adjuwantowa (3 lata) w połączeniu z EBRT wydłuża całkowite przeżycie. Brak wskazań do ADT neoadjuwantowej u chorych poddanych radykalnej prostatektomii
N+, M0	Jest leczeniem standardowym	Nie jest leczeniem standardowym, decyzja podjęta przez chorego,
M+	Jest leczeniem standardowym, obowiązkowe u chorych z objawami uogólnionej choroby. Wymagane systematyczne monitorowanie chorych	Nie jest leczeniem standardowym
Wznowa biochemiczna u chorych poddanych terapii z intencją wyleczenia	ADT może wydłużać czas do progresji i prawdopodobnie wydłużać całkowite przeżycie u chorych z podejrzeniem przerzutów odległych (ze wznową miejscową lub bez)	Nie jest leczeniem standardowym

ADT = ablacja androgenowa; EBRT = radioterapia z pól zewnętrznych; PSA = swoisty antygen sterczowy

Źródło: Schulman CC, Irani J, Morote J, Schalken JA, Montorsi F, Chlosta PL, *et al.* Androgen-Deprivation Therapy in Prostate Cancer: A European Expert Panel Review. *European Urology Supplements*. 2010;9(7):675–691.

NEOAJUWANTOWA TERAPIA HORMONALNA I RADYKALNA PROSTATEKTOMIA

Radykalna prostatektomia jest jedną z form radykalnego leczenia raka gruczołu krokowego, a jej wynik zależy m.in. od kompletności resekcji – stanu marginesów chirurgicznych (czy są dodatnie i jak są rozległe). Skuteczność leczenia zależy także od innych parametrów, m.in. pierwotnego stopnia zaawansowania – obecności przed operacją mikroprzerzutów (błędne określenie stopnia zaawansowania nowotworu).

Tab. 2.6. Zalecenia dotyczące ablacji androgenowej u chorych z rakiem gruczołu krokowego

Stan chorego	Czy jest zalecana ablacja androgenowa?	LE
ADT (monoterapia) w porównaniu do standardowego leczenia		
Porównanie z obserwacją	Nie	1b
Porównanie z radioterapią	Nie	1a
Porównanie z chirurgią	Nie	3a
RT z uzupełniającą ADT w porównaniu z RT (monoterapia)		
Rak niskiego ryzyka	Nie	1b
Rak pośredniego ryzyka	Tak: 4–6 miesięcy ADT jako uzupełnienie do RT	1b
Rak wysokiego ryzyka	Tak: 24–35 miesięcy ADT jako uzupełnienie do RT	1a
Adjuwantowa ADT po leczeniu miejscowym		
N+	Tak: chorzy z przerzutami do wielu węzłów chłonnych powinni otrzymywać LHRH-A	1b
Choroba miejscowo zaawansowana	Rozważenie ADT tylko u chorych z wysokim ryzykiem rozwoju choroby przerzutowej (GS \geq 8, PSA DT < 12 miesięcy)	1b
Wznowa biochemiczna (progresa PSA)	Rozważenie ADT tylko u chorych z wysokim ryzykiem rozwoju choroby przerzutowej (GS \geq 8, PSA DT < 12 miesięcy)	3b
ADT w chorobie przerzutowej		
Natychmiast po potwierdzeniu raka	Tak: kastracja chirurgiczna lub farmakologiczna z przewlekłym stosowaniem LHRH-A	–
Jako zabezpieczenie przed <i>flare-up</i> z antyandrogenem	Tak u wszystkich chorych, na 2–7 dni przed pierwszym podaniem LHRH-A	1b
Octan abirateronu	Tak u chorych z CRPC leczonych docetakselem	1b

AA = antiandrogens; ADT = ablacja androgenowa; CRPC = rak niewrażliwy na kastracyjny poziom testosteronu; GS = suma skali Gleasona; LHRH-A = hormony uwalniające gonadotropinę; LN = lymph node; PSA = swoisty antygen sterczowy; PSA DT = czas podwojenia stężenia PSA; RT = radioterapia, LE poziom dowodu naukowego zdefiniowany przez Oxford Centre for Evidence-Based Medicine

Źródło: Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, Mottet N, Schroder FH, Sternberg CN, *et al.* Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol.* 2012; 61(1): 11–25.

Przeprowadzono kilka prospektywnych randomizowanych badań w celu oceny znaczenia 3-miesięcznej przedoperacyjnej deprivacji androgenowej wdrożonej przed planowaną radykalną prostatektomią^[80–83]. Większość badań wykazała znaczne zmniejszenie objętości gruczołu krokowego i odsetka dodatnich marginesów chirurgicznych w grupach chorych z neoadjuwantową ADT. Niestety, żadne z tych badań nie wykazało znaczącego zmniejszenia się odsetka przerzutów do pęcherzyków nasiennych lub węzłów chłonnych oraz wznowy biochemicznej. W ostatnio przeprowadzonej przez Shelley`ego metaanalizie, oceniającej rolę przedoperacyjnej terapii hormonalnej i prostatektomii, uzyskano podobne wnioski^[84]. Neoadjuwantowa ADT przed prostatektomią nie poprawiła przeżycia całkowitego lub przeżycia wol-

nego od nawrotu choroby, jednak znacznie zmniejsza odsetek dodatnich marginesów (RR = 0,49, 95% CI: 0,42–0,56, $p < 0,00001$), ograniczenie nowotworu do narządu (RR = 1,63, 95% CI: 1,37–1,95, $p < 0,0001$) i występowanie przerzutów do węzłów chłonnych (RR = 0,49, 95% CI: 0,42–0,56, $p < 0,02$). Podsumowując, autor stwierdził, iż w neoadjuwantowej ADT występuje brak poprawy istotnych klinicznie parametrów, jak OS czy DFS, pomimo zmniejszenia odsetka dodatnich marginesów chirurgicznych, które teoretycznie mogłyby odpowiadać za wyższość skojarzonej terapii. Obecnie neoadjuwantowa terapia hormonalna przed radykalną prostatektomią winna być wciąż traktowana jako metoda wymagająca dalszych dodatkowych badań i rutynowo nie jest zalecaną opcją terapeutyczną – Tab. 2.5 i 2.7.

W badaniach dotyczących roli ADT w kombinacji z RT najczęściej stosowano klasyfikację ryzyka PCa opracowaną przez D'Amico, która obejmuje trzy odrębne grupy pacjentów: niskiego ryzyka (cT1–cT2a, suma Gleasona 2-6, PSA < 10 ng/ml), średniego ryzyka (cT2b, suma Gleasona 7, PSA 10,1–20 ng/ml) i wysokiego ryzyka (cT2c lub suma Gleasona 8-10 lub PSA > 20 ng/ml)^[103].

Tab. 2.7. Zalecenia dotyczące hormonoterapii neoadjuwantowej i adjuwantowej u chorych poddanych radykalnej prostatektomii lub radioterapii

	LE
NHT u chorych poddanych radykalnej prostatektomii nie wydłuża znacząco OS w porównaniu do RP jako jedynej metody leczenia	1a
NHT u chorych poddanych radykalnej prostatektomii nie wydłuża znacząco DFS w porównaniu do RP jako jedynej metody leczenia	1a
Adjuwantowa ADT po radykalnej prostatektomii, nie zmienione przeżycie w 10-letnim okresie obserwacji	1a
Adjuwantowa ADT po radykalnej prostatektomii jest zalecana u chorych z > 2 „dodatnimi” węzłami chłonnymi	1b
Dla chorych z grupy wysokiego ryzyka długotrwała ADT przed radioterapią i podczas niej jest zalecana, gdyż wydłuża całkowite przeżycie	2a
W miejscowo zaawansowanym PCa T3-T4 N0 M0, towarzysząca i adjuwantowa ADT do całkowitego okresu trzech lat w połączeniu z EBRT u chorych ze stanem sprawności ogólnej wg WHO od 0 do 2, poprawia całkowite przeżycie	1b
W podgrupie chorych z T2c-T3 N0-X i sumą w skali Gleasona 2-6, krótkotrwała ADT przed radioterapią i podczas niej może być zalecana, gdyż może mieć korzystny wpływ na OS	1b
U chorych z rakiem bardzo wysokiego ryzyka c-pN1 M0, bez istotnych chorób towarzyszących, napromienianie miednicy z pól zewnętrznych z natychmiastową, długotrwałą ADT jest zalecane, gdyż może mieć korzystny wpływ na OS, zmniejszać odsetek wznów swoistych dla raka, pojawienie się przerzutów i wznowy biochemicznej	2b

ADT = abłacja androgenowa; DFS = przeżycie bez nawrotu choroby; EBRT = radioterapia z pól zewnętrznych; NHT = neoadjuwantowa hormonoterapia; OS = przeżycie całkowite; PCa = rak gruczołu krokowego; RP = radykalna prostatektomia; LE = poziom dowodu naukowego zdefiniowany przez Oxford Centre for Evidence-Based Medicine

Źródło: Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, van den Bergh RCN, Bolla M, van Casteren NJ, et al. Guidelines on Prostate Cancer. Uroweb: European Association of Urology; 2014.

W badaniu EORTC 22863 (tzw. badanie Bolli), 415. pacjentów, w stopniu zaawansowania T1-2 i G3 wg WHO lub T3-4, N0 M0 i każdym stopniem złośliwości histologicznej. otrzymało RT (70 Gy) z adjuwantową 3-letnią ADT lub bez^[104]. Hormonalne leczenie polegało na podawaniu octanu gosereliny 3,6 mg co 4 tygodnie (łącznie do trzech lat), począwszy od pierwszego dnia radioterapii. Podanie agonisty LHRH poprzedzało siedmiodniowe zastosowanie octanu cyproteronu (CPA) w dawce 50 mg dwa razy dziennie, które było kontynuowane przez kolejne 3 tygodnie. Dawka radioterapii na obszary docelowe w miednicy i na gruczoł krokowy wynosiła odpowiednio 50 Gy i 20 Gy. W grupie terapii łączzonej, w porównaniu z samodzielną RT w średnim okresie obserwacji wynoszącym 66 miesięcy, uzyskano znacznie lepsze wyniki całkowitego przeżycia (78% vs 62%, $p = 0,001$). W kolejnej analizie tego badania przy średnim okresie obserwacji wynoszącym 9,1 lat, 10-letni OS był znacznie dłuższy w grupie terapii uzupełniającej 58,1% vs 39,8% ($p < 0,0001$); podobną korzyść uzyskano dla PFS – 47,7% vs 22,7% ($p < 0,0001$)^[99]. Po zastosowaniu adjuwantowej ADT 10-letnie skumulowane ryzyko zgonu z powodu PCa wynosiło 11,1%, w porównaniu do 31,0% dla samodzielnej RT ($p < 0,0001$), a 10-letnie skumulowane ryzyko zgonu z powodów sercowo-naczyniowych było odpowiednio dla tych grup na poziomie 11,1% i 8,2% ($p = 0,75$).

Drugie badanie EORTC 22961, obejmowało 970. pacjentów poddanych RT (70 Gy) z uzupełniającą ADT przez okres sześciu miesięcy lub trzech lat^[98]. W okresie 5-letniej obserwacji w grupie chorych z wysokim ryzykiem PCa, u których zastosowano 3-letnią ADT stwierdzono wyraźnie dłuższy OS. Pięcioletni odsetek zgonów dla krótkoterminowej i długoterminowej ADT faworyzował tę drugą opcję i wynosił odpowiednio 19,0% i 15,2%. (HR: 1,42, CI 95,71%, $p = 0,65$).

Badanie RTOG 85-31 obejmowało 977. pacjentów, w stopniu klinicznego zaawansowania przed RP T3-4, N0-1 M0 lub pT3 po RP^[101]. Depryzację androgenową wdrożono w ostatnim tygodniu radioterapii i trwała ona do nawrotu choroby (grupa I) lub rozpoczęta została w chwili nawrotu choroby (grupa II). Łącznie RP wykonano u 15% pacjentów z grupy I i 29% z grupy II, a u 14% pacjentów z grupy I i 26% z grupy II stwierdzono przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych. ADT polegało na stosowaniu octanu gosereliny, w dawce 3,6 mg podskórnie co 4 tygodnie. Radioterapię na obszar docelowy miednicy zastosowano w dawce 45 Gy, a na łożę po prostatie 20–25 Gy. Pacjenci w stopniu zaawansowania pT3 otrzymali 60–65 Gy. W okresie średniej obserwacji 7,6 lat dla wszystkich chorych, 10-letni OS był istotnie dłuższy dla

ramienia z natychmiastowym uzupełniającym leczeniem i wynosił 49% w porównaniu do 39% dla grupy II ($p = 0,002$).

D'Amico opublikował wyniki randomizowanego badania z udziałem 206. pacjentów z ograniczonym do narządu, średniego lub wysokiego ryzyka PCa (stężenie PSA wynosiło 10–40 ng/ml, suma Gleasona 7-10 lub z radiologicznym dowodem na przekraczanie torebki) leczonych albo 6-miesięczną terapią agonisty LHRH z RT (70–72 Gy) lub monoterapią RT^[105]. Chociaż mediana obserwacji była krótka (7,6 lat), stwierdzono znaczącą korzyść w OS, która była widoczna dla grupy średniego lub wysokiego ryzyka (chorzy bez umiarkowanych lub ciężkich chorób współwystępujących), którzy otrzymali terapię uzupełniającą (31 vs 11 zgonów; HR: 4,2, 95% CI, 2,1–8,5, $p < 0,001$).

Kolejne badanie RTOG 94-08 obejmowało 1979. chorych z niskim lub średnim ryzykiem PCa (T1b-T2b PSA < 20 ng/ml) zrandomizowanych do RT w monoterapii na obszar całej miednicy (66,6 Gy) lub RT w połączeniu z 4-miesięczną ADT, rozpoczynającą się 2 miesiące przed RT. Przy medianie obserwacji wynoszącej 9,2 lat stwierdzono wydłużenie 10-letniego całkowitego okresu przeżycia w grupie mężczyzn otrzymujących uzupełniającą ADT w porównaniu grupy z RT w monoterapii (62% vs 51%, $p = 0,03$). Chociaż zmniejszenie odsetka wznów biochemicznych zaobserwowano u pacjentów niskiego ryzyka (35% ogółu), to zysk kliniczny pod postacią wydłużenia OS i CSS dotyczyły tylko chorych pośredniego ryzyka, którzy otrzymywali ADT i RT^[106].

W badaniu RTOG 92-02, 1554. pacjentów z T2c-T4 PCa poddanych RT, zostało losowo przydzielonych do grup otrzymującej 4-miesięczną terapię neoadjuwantową i ADT towarzyszącą RT z 2-letnią adjuwantową ADT lub bez^[107]. Autorzy zaobserwowali poprawę w parametrach dotyczących progresji miejscowej, DFS, przeżycia wolnego od wznowy biochemicznej i przeżycia bez przerzutów u pacjentów z uzupełniającą ADT. Jednak korzyści dotyczące wydłużenia OS były ograniczone tylko do chorych z sumą Gleasona 8-10.

W badaniu Trans-Tasman Oncology Group (TROG) oceniono wpływ różnych schematów ADT z RT u 818. pacjentów w stopniu zaawansowania T2b-T4 N0 M0^[100]. Schematy leczenia dotyczyły: braku uzupełniającej ADT, 3- lub 6-miesięcznej terapii neoadjuwantowej (goserelina i flutamid) wdrażanej 2 miesiące przed rozpoczęciem radioterapii lub 6-miesięcznej neoadjuwantowej ADT z tym samym schematem, rozpoczynającej się 5 miesięcy przed radioterapią. Chociaż 3-miesięczna neoadjuwantowa ADT wydłużyła PFS w porównaniu z samą radioterapią, to dopiero w grupie z 6-miesięczną ADT wykazano wydłużenie CSS i OS.

W ostatnio przeprowadzonej metaanalizie obejmującej 4387. chorych zbadano wpływ uzupełniającej ADT po RT na różne parametry końcowe skuteczności leczenia^[108]. U pacjentów z terapią łączoną zaobserwowano znaczne zmniejszenie odsetka wznowy biochemicznej (RR 0,76, 95% CI 0,70–0,82, $p < 0,0001$) oraz wydłużenie PFS (RR 0,81, 95% CI 0,71–0,93, $p < 0,002$), przy bezwzględnych różnicach na poziomie 10% i 7,7%. Inne parametry końcowe także uległy istotnej poprawie w tej grupie – CSS (RR, 0,76, 95% CI, 0,69–0,83, $p < 0,0001$) i OS (RR = 0,86, 95% CI, 0,80–0,93, $p < 0,0001$). Ponadto zaobserwowano znacząco mniejszy odsetek wznów miejscowych i odległych odpowiednio o 36% i 28% w grupie z ADT, nie stwierdzając przy tym istotnych różnic w toksyczności leczenia.

CHOROBA PRZERZUTOWA

Natychmiastowe wdrożenie ADT jest standardowym postępowaniem u chorych z objawami klinicznymi przerzutów PCa^[10]. W tym kontekście, zastosowanie natychmiastowej ADT może istotnie wpłynąć na zmniejszenie objawów choroby uogólnionej, takich jak: bóle kości, niewydolność nerek, niedokrwistość, złamania patologiczne czy kompresja rdzenia kręgowego^[109]. Różne formy hormonoterapii mogą być stosowane w chorobie przerzutowej – kastracja farmakologiczna czy chirurgiczna lub całkowita blokada androgenowa. Pomimo wielu randomizowanych badań klinicznych porównujących CAB z monoterapią (kastracją farmakologiczną lub chirurgiczną), wciąż rola tej pierwszej jest przedmiotem dyskusji^[43-44,110-111]. Określenie właściwego sposobu leczenia dla bezobjawowych chorych z uogólnionym nowotworem było tematem badania UK Medical Research Council (MRC) PR03^[109]. Analiza ta obejmowała 261 pacjentów z bezobjawowymi przerzutami oraz 673. chorych z chorobą miejscowo zaawansowaną (T2-T4) poza możliwościami radykalnego leczenia. Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do natychmiastowej ADT (kastracja chirurgiczna lub agonista LHRH) lub tej samej terapii, ale odroczonej do pojawienia się klinicznych wskazań do leczenia. W całej badanej populacji chorych stwierdzono 74% zgonów^[100]. Dla całej grupy otrzymującej natychmiastową ADT vs odroczone ADT stwierdzono wyraźnie dłuższy OS, a także CSS. Jednak w przeprowadzonej uzupełniającej analizie wyników tego badania nie obserwowano już wydłużenia OS dla populacji z chorobą uogólnioną^[112]. Autorzy podkreślali jednak fakt, iż natychmiastowa ADT opóźnia objawową progresję i zmniejsza odsetek chorych z dolegliwościami

bólowymi na każdym etapie leczenia. Ponadto natychmiastowa ADT redukuje liczbę poważnych powikłań wywołanych progresją choroby uogólnionej m.in. kompresyjnych złamań kręgosłupa, ucisku na dolne drogi moczowe, powodujące wodonercza, czy występowania odległych, poza układem kostnym, zmian przerzutowych. Istotny jednak jest fakt, iż długotrwała (dożywotnia) hormonoterapia może zwiększyć odsetek szczególnie istotnych powikłań, jakimi są incydenty sercowo-naczyniowe, co zawsze powinno być brane pod uwagę w wyborze tej metody postępowania^[113].

Europejski Zespół Ekspertów, pod przewodnictwem C. Schulmana, podtrzymał sugestie przedstawionego wcześniej badania MRC PR03, zalecając bezobjawowym chorym z uogólnionym PCa natychmiastową ADT celem odroczenia występowania objawów klinicznych progresji choroby oraz zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnych jej powikłań^[15]. Autorzy zwracają jednak uwagę, iż odroczenie ADT może być stosowane u niektórych chorych, a w szczególności u osób w młodym wieku, bez dodatkowych obciążeń zdrowotnych, i tych, którzy jak najdłużej chcą uniknąć działań niepożądanych kastracji – patrz: Tab. 2.5 i 2.6.

EFEKTYWNOŚĆ KOSZTOWA HORMONOTERAPII

Bayoumi w opracowanej metaanalizie i przeglądzie piśmiennictwa ocenił efektywność kosztową różnych opcji długoterminowej supresji androgenowej w zaawansowanym PCa (np.: kastracja chirurgiczna, DES, agonista LHRH, monoterapia niesteroidowymi antyandrogenami i maksymalna blokada androgenowa z udziałem niesteroidowym antyandrogenem)^[114]. Autor opracował wyrafinowany model statystyczny do obliczenia kosztów leczenia przykładowego chorego – 65-letni mężczyzna z kliniczną wznową PCa, bez przerzutów odległych, poddany obserwacji przez 20 lat. Badanie wykazało, że dla pacjentów, którzy mogą zaakceptować obustronną orchidektomię jest to najbardziej korzystna, z punktu widzenia efektywności kosztowej, forma ADT zapewniająca dobrą jakość życia. Maksymalna blokada androgenowa jest najmniej korzystnym ekonomicznie rozwiązaniem, uzyskującym małe korzyści zdrowotne przy wysokich kosztach względnych. Ponadto, największe korzyści w zakresie jakości życia i jednocześnie najmniejsze koszty leczenia można uzyskać, stosując ADT dopiero z chwilą pojawienia się objawów klinicznych będących następstwem przerzutów do układu kostnego.

Przyjmując podobne założenia metodyczne (analiza różnych opcji hormonoterapii, model statystyczny – 65-letni mężczyzna z objawowymi przerzutami do układu kostnego, obserwowany przez 10 lat), Fuijkawa przeprowadził nie tylko ocenę kosztów leczenia, ale także ocenę liczby lat życia skorygowaną jego jakością (QALY) w trakcie leczenia hormonalnego^[115]. Podczas gdy DES jest najtańszą formą leczenia z najniższą QALY, antagonistą LHRH w monoterapii jest drugim najdroższym leczeniem z najdłuższą QALY. Autor wnioskował, iż chociaż antagonistą LHRH jest droższy niż orchidektomia obustronna, to jednak oferuje wyższą QALY niż kastracja chirurgiczna.

PODSUMOWANIE ZALECEŃ DOTYCZĄCYCH STOSOWANIA DEPRYWACJI ANDROGENOWEJ U PACJENTÓW Z RAKIEM GRUCZOŁU KROKOWEGO

Chorzy z chorobą ograniczoną do narządu

Porównując ADT w monoterapii do standardowego postępowania, chorzy z chorobą ograniczoną do narządu nie odniosą korzyści z zastosowania pierwotnej deprivacji androgenowej, w stosunku do bacznej obserwacji czy jakiegokolwiek miejscowego leczenia przyczynowego. Mając na uwadze OS jako wskaźnik skuteczności leczenia, zastosowanie ADT jest porównywalne do bacznej obserwacji, ale mniej skuteczne od radykalnej prostatektomii czy radioterapii^[96] (patrz: Tab. 2.5).

Chorzy z wysokim ryzykiem poddani radykalnej radioterapii

U pacjentów z niskim ryzykiem PCa (cT1-cT2a, suma Gleasona 2-6, PSA < 10 ng/ml), nie jest zalecane kojarzenie RT i ADT. Chorzy ze średnim ryzykiem PCa (cT2b, suma Gleasona 7, PSA 10,1–20,0 ng/ml) mogą odnieść korzyść ze skojarzonego leczenia hormonalnego stosowanego przez okres 4–6 miesięcy. Pacjenci z wysokim ryzykiem PCa (cT2c lub suma Gleasona 8–10 lub PSA > 20 ng/ml) i miejscowo zaawansowaną chorobą mogą odnieść korzyść ze skojarzonego leczenia hormonalnego trwającego 24–36 miesięcy. Rola ADT u pacjentów poddawanych wysokiej dawce napromienia (> 76 Gy), a także zakres tego napromieniania wymaga dalszych badań^[15,96] (patrz: Tab. 2.5 i 2.6).

Chorzy z przerzutami do węzłów chłonnych poddani radykalnej prostatektomii

Pacjenci z obecnością przerzutów do wielu (> 2) węzłów chłonnych, poddani prostatektomii radykalnej z limfadenektomią miedniczą mogą odnieść korzyści z wczesnej ADT, jednakże schemat hormonoterapii, jak i jej rodzaj (ciągła czy przerywana) nie są jednoznacznie określone^[96] (patrz: Tab. 2.5 i 2.6).

Chorzy z wysokim ryzykiem poddani miejscowemu leczeniu radykalnemu

Chorzy z miejscowo zaawansowaną chorobą (zaawansowanie miejscowe lub regionalne) mogą odnieść korzyść z wczesnej hormonoterapii. U chorych z szybką wznową biochemiczną po radykalnej prostatektomii lub radioterapii lub PSA DT < 12 miesięcy, wdrożona natychmiastowa hormonoterapia wydłuży czas do wystąpienia przerzutów odległych, ale nie wpłynie istotnie na okres całkowitego przeżycia. Dlatego też stosowanie ADT w tych przypadkach nie może być rutynowo zalecane^[96] (patrz: Tab. 2.5 i 2.6).

Chorzy z chorobą uogólnioną

Powszechnie przyjmuje się, iż pacjenci z udokumentowanymi przerzutami odległymi powinni być poddani chirurgicznej lub ciągłej kastracji farmakologicznej^[10,15] (patrz: Tab. 2.4, 2.5 i 2.6).

Kastracyjne stężenie testosteronu

Chociaż historycznie kastracyjne stężenie testosteronu w surowicy określone było na poziomie poniżej 50 ng/dl, to współcześnie ta wartość progowa nie jest odpowiednia dla ocen klinicznych. Dzięki zastosowaniu nowoczesnych testów biochemicznych wykazano, iż stężenia testosteronu po kastracji chirurgicznej jest zazwyczaj poniżej 20 ng/dl i w związku z tym ten poziom stanowi punkt odniesienia dla ADT^[15].

Piśmiennictwo

- [1] Home E. Practical observations on the treatment of the diseases of the prostate gland. London: Nicol; 1811.
- [2] Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. Cancer research. 1941;1:293-297.

- [3] Huggins C, Stevens REJ, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg.* 1941; 43: 209–223.
- [4] Miyamoto H, Messing EM, Chang C. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: current status and future prospects. *The Prostate.* 2004; 61(4): 332–353.
- [5] Nelson JB. Hormone Therapy for Prostate Cancer. In: Wein I, Kavoussi L, Novick A, Partin A, Peters C, editors. *Campbell-Walsh Urology*, 10th Edition: Saunders; 2012. p. 2934–2954.
- [6] Shearer RJ, Hendry WF, Sommerville IF, Fergusson JD. Plasma testosterone: an accurate monitor of hormone treatment in prostatic cancer. *British Journal of Urology.* 1973; 45(6): 668–677.
- [7] Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, Ricchiuti D, Resnick MI. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology.* 2000; 56(6): 1021–1024.
- [8] Novara G, Galfano A, Secco S, Ficarra V, Artibani W. Impact of surgical and medical castration on serum testosterone level in prostate cancer patients. *Urologia internationalis.* 2009; 82(3): 249–255.
- [9] Vogelzang NJ, Chodak GW, Soloway MS, Block NL, Schellhammer PF, Smith JA, Jr., et al. Goserelin versus orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: final results of a randomized trial. *Zoladex Prostate Study Group. Urology.* 1995; 46(2): 220–226.
- [10] Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, van den Bergh RCN, Bolla M, van Casteren NJ, et al. Guidelines on Prostate Cancer. *Uroweb: European Association of Urology*; 2014.
- [11] Morote J, Orsola A, Planas J, Trilla E, Raventos CX, Cecchini L, et al. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *The Journal of urology.* 2007; 178(4 Pt 1): 1290–1295.
- [12] Perachino M, Cavalli V, Bravi F. Testosterone levels in patients with metastatic prostate cancer treated with luteinizing hormone-releasing hormone therapy: prognostic significance? *BJU international.* 2010; 105(5): 648–651.
- [13] Perachino M. Should we follow-up serum testosterone in patients with advanced prostate cancer? Expert review of anticancer therapy. 2010; 10(7): 1031–1035.
- [14] Rove KO, Crawford ED, Perachino M, Morote J, Klotz L, Lange PH, et al. Maximal Testosterone Suppression in Prostate Cancer-Free vs Total Testosterone. *Urology.* 2014; 83(6): 1217–1222.
- [15] Schulman CC, Irani J, Morote J, Schalken JA, Montorsi F, Chlosta PL, et al. Androgen-Deprivation Therapy in Prostate Cancer: A European Expert Panel Review. *European Urology Supplements.* 2010; 9(7): 675–691.
- [16] Maatman TJ, Gupta MK, Montie JE. Effectiveness of castration versus intravenous estrogen therapy in producing rapid endocrine control of metastatic cancer of the prostate. *The Journal of Urology.* 1985; 133(4): 620–621.
- [17] Carcinoma of the prostate: treatment comparisons. *The Journal of Urology.* 1967; 98(4): 516–522.
- [18] Zhang XZ, Donovan MP, Williams BT, Mohler JL. Comparison of subcapsular and total orchiectomy for treatment of metastatic prostate cancer. *Urology.* 1996; 47(3): 402–404.
- [19] Byar DP. Proceedings: The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate. *Cancer.* 1973; 32(5): 1126–1130.
- [20] Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine.* 2000; 132(7): 566–577.
- [21] Hedlund PO, Damber JE, Hagerman I, Haukaas S, Henriksson P, Iversen P, et al. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer: part 2. Final evaluation of the Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. *Scandinavian journal of urology and nephrology.* 2008; 42(3): 220–229.
- [22] Farrugia D, Ansell W, Singh M, Philp T, Chinegwundoh F, Oliver RT. Stilboestrol plus adrenal suppression as salvage treatment for patients failing treatment with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and orchidectomy. *BJU international.* 2000; 85(9): 1069–1073.
- [23] Harris GW. Neural control of the pituitary gland. II. The adenohypophysis, with special reference to the secretion of A.C.T.H. *British medical journal.* 1951; 2(4732): 627–634.
- [24] Harris GW. Neural control of the pituitary gland. I. The neurohypophysis. *British medical journal.* 1951; 2(4731): 559–564.
- [25] Nair RM, Barrett JF, Bowers CY, Schally AV. Structure of porcine thyrotropin releasing hormone. *Biochemistry.* 1970; 9(5): 1103–1106.
- [26] Schally AV, Arimura A, Baba Y, Nair RM, Matsuo H, Redding TW, et al. Isolation and properties of the FSH and LH-releasing hormone. *Biochemical and biophysical research communications.* 1971; 43(2): 393–399.

- [27] Guillemin R. Hypothalamic hormones a.k.a. hypothalamic releasing factors. *The Journal of endocrinology*. 2005; 184(1): 11–28.
- [28] Redding TW, Kastin AJ, Gonzales-Barcena D, Coy DH, Coy EJ, Schalch DS, *et al*. The half-life, metabolism and excretion of tritiated luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) in man. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1973; 37(4): 626–631.
- [29] Schally AV, Coy DH, Arimura A. LH-RH agonists and antagonists. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 1980; 18(5): 318–324.
- [30] Moreau JP, Delavault P, Blumberg J. Luteinizing hormone-releasing hormone agonists in the treatment of prostate cancer: a review of their discovery, development, and place in therapy. *Clinical therapeutics*. 2006; 28(10): 1485–1508.
- [31] Arimura A, Sato H, Kumasaka T, Worobec RB, Debeljuk L, Dunn J, *et al*. Production of antiserum to LH-releasing hormone (LH-RH) associated with gonadal atrophy in rabbits: development of radioimmunoassays for LH-RH. *Endocrinology*. 1973; 93(5): 1092–1103.
- [32] Labrie F, Belanger A, Cusan L, Seguin C, Pelletier C, Kelly PA, *et al*. Antifertility effects of LHRH agonists in the male. *Journal of andrology*. 1980; 1: 209–228.
- [33] Belanger A, Labrie F, Lemay A, Caron S, Raynaud JP. Inhibitory effects of a single intranasal administration of [D-Ser(TBU)₆, des-Gly-NH₂]₁₀LHRH ethylamide, a potent LHRH agonist, on serum steroid levels in normal adult men. *Journal of steroid biochemistry*. 1980; 13(2): 123–126.
- [34] Labrie F, Dupont A, Belanger A, Cusan L, Lacourciere Y, Monfette G, *et al*. New hormonal therapy in prostatic carcinoma: combined treatment with an LHRH agonist and an antiandrogen. *Clinical and investigative medicine Medecine clinique et experimentale*. 1982; 5(4): 267–275.
- [35] Redding TW, Schally AV, Tice TR, Meyers WE. Long-acting delivery systems for peptides: inhibition of rat prostate tumors by controlled release of [D-Trp₆]luteinizing hormone-releasing hormone from injectable microcapsules. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1984; 81(18): 5845–5848.
- [36] Ahmed SR, Grant J, Shalet SM, Howell A, Chowdhury SD, Weatherson T, *et al*. Preliminary report on use of depot formulation of LHRH analogue ICI 118630 (Zoladex) in patients with prostatic cancer. *British medical journal (Clinical research ed)*. 1985; 290(6463): 185–187.
- [37] Walker KJ, Turkes AO, Turkes A, Zwink R, Beacock C, Buck AC, *et al*. Treatment of patients with advanced cancer of the prostate using a slow-release (depot) formulation of the LHRH agonist ICI 118630 (Zoladex). *The Journal of endocrinology*. 1984; 103(2): R1–4.
- [38] Parmar H, Phillips RH, Lightman SL, Edwards L, Allen L, Schally AV. Randomised controlled study of orchidectomy vs long-acting D-Trp-6-LHRH microcapsules in advanced prostatic carcinoma. *Lancet*. 1985; 2(8466): 1201–1205.
- [39] Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, Hasselblad V, Albertsen PC, Bennett CL, *et al*. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer*. 2002; 95(2): 361–376.
- [40] Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 2000; 355(9214): 1491–1498.
- [41] Bennett CL, Tosteson TD, Schmitt B, Weinberg PD, Ernstoff MS, Ross SD. Maximum androgen-blockade with medical or surgical castration in advanced prostate cancer: A meta-analysis of nine published randomized controlled trials and 4128 patients using flutamide. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 1999; 2(1): 4–8.
- [42] Teillac P, Bono AV, Irani J, Wirth MP, Zlotta AR. The role of luteinizing hormone-releasing hormone therapy in locally advanced prostate cancer and biochemical failure: considerations for optimal use. *Clinical therapeutics*. 2005; 27(3): 273–285.
- [43] Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr FA, *et al*. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *The New England journal of medicine*. 1989; 321(7): 419–424.
- [44] Dijkman GA, Janknegt RA, De Reijke TM, Debruyne FM. Long-term efficacy and safety of nilutamide plus castration in advanced prostate cancer, and the significance of early prostate specific antigen normalization. International Anadron Study Group. *The Journal of urology*. 1997; 158(1): 160–163.
- [45] Tombala B, Bergesb R. Optimal Control of Testosterone: A Clinical Case-Based Approach of Modern Androgen-Deprivation Therapy. *Eur Urol supp*. 2008; 7(1): 15–21.
- [46] Pathak AS, Pacificar JS, Shapiro CE, Williams SG. Determining dosing intervals for luteinizing hormone releasing hormone agonists based on serum testosterone levels: a prospective study. *The*

- Journal of urology. 2007;177(6):2132-5; discussion 5.
- [47] Zinner NR, Bidair M, Centeno A, Tomera K. Similar frequency of testosterone surge after repeat injections of goserelin (Zoladex) 3.6 mg and 10.8 mg: results of a randomized open-label trial. *Urology*. 2004; 64(6): 1177–1181.
- [48] Porter AT, F ACRO, Ben-Josef E. Humoral mechanisms in prostate cancer: A role for FSH. *Urologic oncology*. 2001; 6(4): 131–138.
- [49] Khan MS, O'Brien A. An evaluation of pharmacokinetics and pharmacodynamics of leuprolerin acetate 3M-depot in patients with advanced and metastatic carcinoma of the prostate. *Urologia internationalis*. 1998; 60(1): 33–40.
- [50] Ben-Josef E, Yang SY, Ji TH, Bidart JM, Garde SV, Chopra DP, et al. Hormone-refractory prostate cancer cells express functional follicle-stimulating hormone receptor (FSHR). *The Journal of urology*. 1999; 161(3): 970–976.
- [51] Cannon JG, Kraj B, Sloan G. Follicle-stimulating hormone promotes RANK expression on human monocytes. *Cytokine*. 2011; 53(2): 141–144.
- [52] Kinouchi T, Maeda O, Ono Y, Meguro N, Kuroda M, Usami M. Failure to maintain the suppressed level of serum testosterone during luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy in a patient with prostate cancer. *International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association*. 2002; 9(6): 359–361.
- [53] Morote J, Esquena S, Abascal JM, Trilla E, Cecchini L, Raventos CX, et al. Failure to maintain a suppressed level of serum testosterone during long-acting depot luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy in patients with advanced prostate cancer. *Urologia internationalis*. 2006; 77(2): 135–138.
- [54] Oefelein MG, Cornum R. Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm. *The Journal of urology*. 2000; 164(3 Pt 1): 726–729.
- [55] McLeod D, Zinner N, Tomera K, Gleason D, Fotheringham N, Campion M, et al. A phase 3, multicenter, open-label, randomized study of abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer. *Urology*. 2001; 58(5): 756–761.
- [56] Morote J, Planas J, Salvador C, Raventos CX, Catalan R, Reventos J. Individual variations of serum testosterone in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BJU international*. 2009; 103(3): 332–335; discussion 5.
- [57] Crawford ED, Sartor O, Chu F, Perez R, Karlin G, Garrett JS. A 12-month clinical study of LA-2585 (45.0 mg): a new 6-month subcutaneous delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *The Journal of urology*. 2006; 175(2): 533–536.
- [58] Perez-Marreno R, Chu FM, Gleason D, Loizides E, Wachs B, Tyler RC. A six-month, open-label study assessing a new formulation of leuprolide 7.5 mg for suppression of testosterone in patients with prostate cancer. *Clinical therapeutics*. 2002; 24(11): 1902–1914.
- [59] Chu FM, Jayson M, Dineen MK, Perez R, Harkaway R, Tyler RC. A clinical study of 22.5 mg. La-2550: A new subcutaneous depot delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *The Journal of urology*. 2002; 168(3): 1199–1203.
- [60] Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson B-E, Cantor P, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU international*. 2008; 102(11): 1531–1538.
- [61] Crawford ED, Tombal B, Miller K, Boccon-Gibod L, Schroder F, Shore N, et al. A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. *The Journal of urology*. 2011; 186(3): 889–897.
- [62] Goldenberg SL, Bruchovsky N. Use of cyproterone acetate in prostate cancer. *The Urologic clinics of North America*. 1991; 18(1): 111–122.
- [63] de Voogt HJ, Smith PH, Pavone-Macaluso M, de Pauw M, Succi S. Cardiovascular side effects of diethylstilbestrol, cyproterone acetate, medroxyprogesterone acetate and estramustine phosphate used for the treatment of advanced prostatic cancer: results from European Organization for Research on Treatment of Cancer trials 30761 and 30762. *The Journal of urology*. 1986; 135(2): 303–307.
- [64] Knuth UA, Hano R, Nieschlag E. Effect of flutamide or cyproterone acetate on pituitary and testicular hormones in normal men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1984; 59(5): 963–969.

- [65] Schellhammer PF, Davis JW. An evaluation of bicalutamide in the treatment of prostate cancer. *Clinical prostate cancer*. 2004; 2(4): 213–219.
- [66] Kolvenbag GJ, Nash A. Bicalutamide dosages used in the treatment of prostate cancer. *The Prostate*. 1999; 39(1): 47–53.
- [67] Iversen P, Wirth MP, See WA, McLeod DG, Klimberg I, Gleason D, *et al.* Is the efficacy of hormonal therapy affected by lymph node status? data from the bicalutamide (Casodex) Early Prostate Cancer program. *Urology*. 2004; 63(5): 928–933.
- [68] Anderson J. The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer. *BJU international*. 2003; 91(5): 455–461.
- [69] Fradet Y, Egerdie B, Andersen M, Tammela TL, Nachabe M, Armstrong J, *et al.* Tamoxifen as prophylaxis for prevention of gynaecomastia and breast pain associated with bicalutamide 150 mg monotherapy in patients with prostate cancer: a randomised, placebo-controlled, dose-response study. *Eur Urol*. 2007; 52(1): 106–114.
- [70] Van Poppel H, Tyrrell CJ, Haustermans K, Cangh PV, Keuppens F, Colombeau P, *et al.* Efficacy and tolerability of radiotherapy as treatment for bicalutamide-induced gynaecomastia and breast pain in prostate cancer. *Eur Urol*. 2005; 47(5): 587–592.
- [71] Wadhwa VK, Weston R, Mistry R, Parr NJ. Long-term changes in bone mineral density and predicted fracture risk in patients receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer, with stratification of treatment based on presenting values. *BJU international*. 2009; 104(6): 800–805.
- [72] Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J, Samson D, Wilt T. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2000(2): Cd001526.
- [73] Akaza H, Hinotsu S, Usami M, Arai Y, Kanetake H, Naito S, *et al.* Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer*. 2009; 115(15): 3437–3445.
- [74] Cruz Guerra NA. Outcomes from the use of maximal androgen blockade in prostate cancer at health area with reference hospital type 2 (1st part). *Quality of life: application of EORTC QLQ-C30 instrument*. *Archivos españoles de urologia*. 2009; 62(6): 431–457.
- [75] Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, *et al.* EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2014; 65(2): 467–479.
- [76] Desgrandchamps F. Long-Term Hormonal Therapy: Who Would Benefit? *Eur Urol supp*. 2010; 9: 695–700.
- [77] Arai Y, Yoshiki T, Yoshida O. Prognostic significance of prostate specific antigen in endocrine treatment for prostatic cancer. *The Journal of urology*. 1990; 144(6): 1415–1419.
- [78] Cooper EH, Armitage TG, Robinson MR, Newling DW, Richards BR, Smith PH, *et al.* Prostatic specific antigen and the prediction of prognosis in metastatic prostatic cancer. *Cancer*. 1990; 66(5 Suppl): 1025–1028.
- [79] Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schellhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, *et al.* Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006; 24(24): 3984–3990.
- [80] Labrie F, Dupont A, Cusan L, Gomez J, Diamond P, Koutsilieris M, *et al.* Downstaging of localized prostate cancer by neoadjuvant therapy with flutamide and luproin: the first controlled and randomized trial. *Clinical and investigative medicine Medecine clinique et experimentale*. 1993; 16(6): 499–509.
- [81] Aus G, Abrahamsson PA, Ahlgren G, Hugosson J, Lundberg S, Schain M, *et al.* Three-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: a 7-year follow-up of a randomized controlled trial. *BJU international*. 2002; 90(6): 561–566.
- [82] Bullock MJ, Srigley JR, Klotz LH, Goldenberg SL. Pathologic effects of neoadjuvant cyproterone acetate on nonneoplastic prostate, prostatic intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma: a detailed analysis of radical prostatectomy specimens from a randomized trial. *The American journal of surgical pathology*. 2002; 26(11): 1400–1413.
- [83] Soloway MS, Pareek K, Sharifi R, Wajzman Z, McLeod D, Wood DP, Jr., *et al.* Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxm prostate cancer: 5-year results. *The Journal of urology*. 2002; 167(1): 112–116.
- [84] Shelley MD, Kumar S, Wilt T, Staffurth J, Coles B, Mason MD. A systematic review and meta-analysis

- of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer treatment reviews*. 2009; 35(1): 9–17.
- [85] 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. *The New England journal of medicine*. 1999; 341(24): 1781–1788.
- [86] Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, *et al*. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *The lancet oncology*. 2006; 7(6): 472–479.
- [87] Wong YN, Freedland S, Egleston B, Hudes G, Schwartz JS, Armstrong K. Role of androgen deprivation therapy for node-positive prostate cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009; 27(1): 100–105.
- [88] Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006(4): Cd006019.
- [89] Siddiqui SA, Boorjian SA, Inman B, Bagniewski S, Bergstralh EJ, Blute ML. Timing of androgen deprivation therapy and its impact on survival after radical prostatectomy: a matched cohort study. *The Journal of urology*. 2008; 179(5): 1830–1837; discussion 7.
- [90] Lawton CA, Winter K, Grignon D, Pilepich MV. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with stage D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on national prospective randomized trial Radiation Therapy Oncology Group 85-31. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005; 23(4): 800–807.
- [91] Granfors T, Modig H, Damber JE, Tomic R. Long-term followup of a randomized study of locally advanced prostate cancer treated with combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone. *The Journal of urology*. 2006; 176(2): 544–547.
- [92] Kunath F, Keck B, Rucker G, Motschall E, Wullich B, Antes G, *et al*. Early versus deferred androgen suppression therapy for patients with lymph node-positive prostate cancer after local therapy with curative intent: a systematic review. *BMC cancer*. 2013; 13: 131.
- [93] Zincke H, Lau W, Bergstralh E, Blute ML. Role of early adjuvant hormonal therapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *The Journal of urology*. 2001; 166(6): 2208–2215.
- [94] Moul JW, Wu H, Sun L, McLeod DG, Amling C, Donahue T, *et al*. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *The Journal of urology*. 2008; 179(5 Suppl): S53–59.
- [95] Makarov DV, Humphreys EB, Mangold LA, Carducci MA, Partin AW, Eisenberger MA, *et al*. The natural history of men treated with deferred androgen deprivation therapy in whom metastatic prostate cancer developed following radical prostatectomy. *The Journal of urology*. 2008; 179(1): 156–161; discussion 61–62.
- [96] Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, Mottet N, Schroder FH, Sternberg CN, *et al*. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol*. 2012; 61(1): 11–25.
- [97] Studer UE, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, Hauri D, *et al*. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006; 24(12): 1868–1876.
- [98] Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM, *et al*. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2009; 360(24): 2516–2527.
- [99] Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, *et al*. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *The lancet oncology*. 2010; 11(11): 1066–1073.
- [100] Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Turner S, Matthews J, *et al*. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *The lancet oncology*. 2011; 12(5): 451–459.
- [101] Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, *et al*. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2005; 61(5): 1285–1290.
- [102] Joon DL, Hasegawa M, Sikes C, Khoo VS, Terry NH, Zagars GK, *et al*. Supraadditive apoptotic re-

- sponse of R3327-G rat prostate tumors to androgen ablation and radiation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1997; 38(5): 1071–1077.
- [103] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, *et al*. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 1998; 280(11): 969–974.
- [104] Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, *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 randomised trial. *Lancet*. 2002; 360(9327): 103–106.
- [105] D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2008; 299(3): 289–295.
- [106] Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, *et al*. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2011; 365(2): 107–118.
- [107] Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, *et al*. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cyoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003; 21(21): 3972–3978.
- [108] Bria E, Cuppone F, Giannarelli D, Milella M, Ruggeri EM, Sperduti I, *et al*. Does hormone treatment added to radiotherapy improve outcome in locally advanced prostate cancer?: meta-analysis of randomized trials. *Cancer*. 2009; 115(15): 3446–3356.
- [109] 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. *British journal of urology*. 1997; 79(2): 235–246.
- [110] Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, Miller G, McLeod DG, Loehrer PJ, *et al*. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 1998; 339(15): 1036–1042.
- [111] Boccardo F, Pace M, Rubagotti A, Guarneri D, Decensi A, Oneto F, *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. *European journal of cancer*. 1993; 29a(8): 1088–1093.
- [112] Kirk D. Timing and choice of androgen ablation. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2004; 7(3): 217–222.
- [113] Keating NL, O'Malley A, Freedland SJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012; 104(19): 1518–1523.
- [114] Bayoumi AM, Brown AD, Garber AM. Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000; 92(21): 1731–1739.
- [115] Fujikawa K, Awakura Y, Okabe T, Watanabe R, Nishimura S. [Cost-utility analysis of androgen ablation therapy in metastatic prostate cancer]. *Nihon Hinyokika Gakkai zasshi The Japanese journal of urology*. 2003; 94(4): 503–511; discussion 11–2.