



Praca poglądowa/Literature Review

Rola hormonoterapii w skojarzeniu z leczeniem miejscowym u chorych z rakiem prostaty o wysokim ryzyku progresji

The role of hormonal therapy combined with local treatment methods (radiation therapy and radical prostatectomy) in prostate cancer patients with high risk of disease progression

Tomasz Milecki*, Andrzej Antczak, Zbigniew Kwias, Michał Hrab

Katedra i Klinika Urologii i Onkologii Urologic Uniwersytetu Medycznego, Poznań, Polska

Otrzymano: 08.05.2014; Zaakceptowano: 04.06.2014

Dostępne online: 11.06.2014

Abstract

In the last decades, prostate cancer (PC) has become one of the most common cancer in Europe and in the United States. Hormonal therapy (HT) is the current mainstay for systemic treatment of patients with metastatic disease but lower disease patients are treated with local methods such as: radiation therapy (RT) or radical prostatectomy. However the efficacy of treatment for high-risk of disease progression patients supported by RT and radical prostatectomy is not satisfactory. Experimental studies based on animal models showed that the idea of addition of HT to RT might improve the results of combined treatment. Outcomes from randomised trials indicated that combined treatment (HT plus RT) leads to significantly better overall and disease-specific survival results than RT alone. Nowadays the combination of long-term HT with RT is considered the treatment of choice for high-risk patients. For patients treated with radical prostatectomy the role of adjuvant HT is still controversial because there are a low number of trials which confirm the efficacy of this treatment modality.

In this review we summarize the available evidence from randomized III phase trials concerning the use of HT in both the RT and radical prostatectomy scenarios and also the most common side effects of HT.

© 2014 Wielkopolskie Centrum Onkologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Słowa kluczowe: nowotwór prostaty; terapia hormonalna; radioterapia; radykalna prostatektomia; leczenie skojarzone

Keywords: Prostate cancer; Hormonal therapy; Radical prostatectomy; Radiation therapy

1. Wstęp

Obecnie do głównych metod radykalnego leczenia raka prostaty (RS) zalicza się radykalną radioterapię (RT) oraz radykalną prostatektomię. Niestety u znacznej części pacjentów po przeprowadzonym leczeniu radykalnym dojdzie do progresji choroby. W szczególności dotyczy to grupy wysokiego ryzyka progresji charakteryzującej się wystąpieniem przynajmniej jednego z trzech wymienionych parametrów: stopień zaawansowania klinicznego cT3, Gleason 8–10 lub stężenie PSA > 20 ng/ml. Dostępne badania randomizowane III fazy potwierdzają wyższą skuteczność leczenia skojarzonego

* Adres do korespondencji: Katedra i Klinika Urologii i Onkologii Urologic Uniwersytetu Medycznego, ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań, Polska. Tel.: +48 601 316 763.

Adres email: tmilecki@wp.pl (T. Milecki).

(RT + HT) w porównaniu z samodzielną RT. RT skojarzona z HT w grupie wysokiego ryzyka progresji jest podstawową opcją leczenia.

Radykalna prostatektomia w grupie wysokiego ryzyka progresji jest mniej popularną opcją terapeutyczną. Próby poprawienia wyników leczenia polegające na skojarzeniu radykalnej prostatektomii z HT nie przyniosły oczekiwanego efektu. Także ilość przeprowadzonych badań dotyczących leczenia radykalną prostatektomią i HT jest nieporównywalnie mniejsza niż w przypadku leczenia skojarzonego obejmującego RT i HT. Istnieją jednak pewne badania kliniczne, które w szczególnych przypadkach mogą stanowić przesłankę do badań nad zastosowaniem HT w skojarzeniu z radykalną prostatektomią.

2. Biologiczna rola HT

W 1941 roku, dzięki doświadczeniu Hugginsa i Hodgesa, udowodniono, że RS jest nowotworem androgenozależnym. Od tego momentu HT stała się jedną z kluczowych opcji terapeutycznych [1].

Obecnie ważnym z punktu widzenia praktyki klinicznej onkologa radioterapeuty oraz urologa efektem działania HT jest zmniejszenie objętości gruczołu krokowego [2,3]. Efekt ten został zaobserwowany podczas próby łączenia neoadjuwantowej HT zastosowanej przed leczeniem operacyjnym. Mniejsza objętość gruczołu – średnio o 33%, pozwoliła ograniczyć znacząco liczbę dodatnich marginesów chirurgicznych, aczkolwiek finalnie nie przełożyło się to na wyniki odległe leczenia. Doświadczenie zebrane z tych badań spowodowało jednak, że neoadjuwantowa HT znalazła zastosowanie w skojarzeniu z RT. Mniejsza objętość gruczołu pozwoliła na bardziej precyzyjne rozplanowanie dawki napromieniowania, dzięki czemu unika się np. niepotrzebnego napromieniania tkanek zdrowych [4].

Wykorzystując eksperymentalne modele zwierzęce, potwierdzono, że skojarzenie RT z HT ma przewagę nad leczeniem samodzielną RT. Badanie Zietmana na modelu mysim Shinogi z wszczepionym gruczolakerakiem prostaty dowiodło, że HT zastosowana przed cyklem naświetlań pozwala znacząco zmniejszyć dawkę promienowania potrzebną do zniszczenia 50% masy guza [5]. Również w badaniu Kamińskiego wykorzystującym szczurzy model Dunninga z RS potwierdzono, że neoadjuwantowa HT zwiększa skuteczność RT, a także powoduje znaczące wydłużenie czasu wzrostu guza nowotworowego (*doubling time*) [6].

Efekt hipoksji jest w odniesieniu do RS analizowany od wielu lat [7]. Dowiedziono, że hipoksja w obrębie guza prostaty jest związana z gorszymi wynikami leczenia przy użyciu RT. Unaczynienie w obrębie guza jest niewystarczające wobec zapotrzebowania na tlen. Hipoksja komórek nowotworowych stanowi bodziec do wydzielania przekazników molekularnych, takich jak VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), które inicjują proces angiogenezy. Patologiczna sieć naczyń powstająca w wyniku tego procesu powoduje jednak dalsze pogłębienie hipoksji. HT, hamując działanie czynnika VEGF, zapobiega niekorzystnej dla wyników leczenia hipoksji komórek nowotworowych prostaty [8]. Poprawa stopnia utlenowania gruczołu wynika także ze zmniejszenia jego objętości, jak uprzednio podkreślono, w wyniku działania HT.

Udowodniono również, że HT pobudza proces apoptozy komórek nowotworowych będących poza miejscem działania RT, zapobiegając przez to potencjalnemu rozwojowi ewentualnych mikroprzerzutów [9,10]. Obecnie trwają badania analizujące bardzo prawdopodobny mechanizm dotyczący wpływu HT jako czynnika „spustowego”, który miałby pobudzać układ immunologiczny do walki z nowotworem.

3. Radioterapia skojarzona z hormonoterapią

3.1. RTOG 8531

RTOG 8531 było jednym z pierwszych badań, w którym udowodniono skuteczność adjuwantowej HT w skojarzeniu z RT [11]. W badaniu wzięło udział łącznie 977 pacjentów w stadium zaawansowania T3 z ewentualnymi przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych. W grupie badanej zastosowano RT z HT rozpoczętą w ostatnim tygodniu RT, a następnie kontynuowaną do czasu wystąpienia progresji choroby. Natomiast w ramieniu kontrolnym HT była stosowana tylko w przypadku wystąpienia niepowodzenia po samodzielnej RT (odroczone HT). Ostatnio opublikowane uaktualnione wyniki powyższego badania dotyczące długiego okresu obserwacji (10 lat) wskazują na zysk w grupie chorych leczonych w sposób skojarzony w porównaniu z leczonymi jedynie napromienianiem w odniesieniu do przeżyć całkowitych (49% vs 39%) ($p = 0,002$) oraz przeżyć swoistych dla RS (16% vs 22%) ($p = 0,0052$).

3.2. RTOG 8610

RTOG 8610 było kolejnym badaniem, w którym potwierdzono hipotezę, że neoadjuwantowa HT przed RT poprawia wyniki leczenia pacjentów z RS [12]. 471 pacjentów z guzem prostaty T2–T4 i z ewentualnymi przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych zostało przydzielonych losowo do dwóch ramion badawczych: 1) 2 miesiące neoadjuwantowej HT oraz 2 miesiące HT towarzyszącej RT lub 2) RT samodzielna. Badanie wykazało poprawę kontroli lokoregionalnej w grupie leczonych skojarzoną RT + HT po okresie 5 lat (25% vs 36% w ramieniu samodzielnej RT) oraz po okresie 8 lat (37% vs 49%

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/1856288>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/1856288>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)