

VÝZNAM MAXIMÁLNEJ (KOMBINOVANEJ, TOTALNEJ) ANDROGÉNOVEJ BLOKÁDY V LIEČBE POKROČILÉHO KARCINÓMU PROSTATY: ANALÝZA RANDOMIZOVANÝCH ŠTÚDIÍ

THE VALUE OF MAXIMAL (COMBINED, TOTAL) ANDROGEN BLOCKADE IN THE TREATMENT OF ADVANCED PROSTATE CANCER: ANALYSIS OF RANDOMISED STUDIES

GONCALVES, F., BREZA, J.

UROLOGICKÁ KLINIKA LFUK, FAKULTNÁ NSP AKAD. L. DÉRERA, BRATISLAVA

Súhrn: Autori informujú o význame maximálnej androgénovej blokády v liečbe pokročilého karcinómu prostaty. Analyzujú a hodnotia výsledky najdôležitejších randomizovaných medzinárodných štúdií a definujú súčasné miesto maximálnej androgénovej blokády.

Kľúčové slová: pokročilý karcinóm prostaty, maximálna androgénová blokáda, analýza medzinárodných štúdií

Summary: Authors inform on the value of maximal androgen blockade in the treatment of advanced prostate cancer. They analyse and interpret the results of the most prominent international randomised studies and define the actual place of maximal androgen blockade.

Key words: advanced prostate cancer, maximal androgen blockade, analysis of international randomised studies

Úvod

Koncept maximálnej androgénovej blokády (MAB) predpokladá kombináciu chirurgickej alebo medikamentózneho kastrácie s inhibíciou účinku nadobličkových androgénov v cieľovej bunke antiandrogénmi.

Myšlienka MAB nie je nová. Huggins a Bergenstal (1952) v snahe vyvolať remisiu ochorenia pred 50 rokmi odstránili nadobličku pacientom s pokročilým karcinómom prostaty, ktorí relapsovali po primárnej hormonálnej manipulácii, prípadne robili hypofyzektómiu. Žiaľ, ani bilaterálna adrenalectómia a hypofyzektómia, ale ani odstránenie prolaktínu a rastového hormónu neprinesli očakávaný účinok a nezvrátili prirodzený priebeh ochorenia (Brandler, 1973; Denis a Griffiths, 2000). MAB sa stala populárnou po nevelmi významnej otvorenej nerandomizovanej štúdií Labrieho a spol. (1982), v ktorej autori opisali úspešnosť kombinovanej liečby až u 97 % pacientov. Prvé skúsenosti s MAB opísal Bracchi už v r. 1977 (Newling, 1996). Autor podával CPA 236 pacientom s karcinómom prostaty po orchiektómii a zistil, že pacienti liečení kombinovanou terapiou progredujú podstatne neskoršie, ako pacienti liečení orchiektómiou. Táto práca sa neskoro stala základom pre EORTC štúdiu 30805. V r. 1986 Oesterling a spol. dokázali, že nadobličkové androgény majú iba marginálny význam pre rast prostatickej žľazy. Labrie a spol. však v r. 1993 postavili vedecké základy MAB (Labrie a spol., 1993a; Labrie a spol., 1993b). Za ostatné roky sa publikovalo 25 randomizovaných dvojito slepých štúdií a sledovala sa účinnosť tohto terapeutického prístupu na dostatočnom množstve pacientov s pokročilým karcinómom prostaty. Počas dvadsiaty rokov sa MAB stala štandardnou liečbou lokálne pokročilého a metastázujúceho karcinómu prostaty. Na Slovensku prvé výsledky s kombinovanou liečbou (orchiektómia + nilutamid) opísali Zvara

a Horňák (1991). Pre veľký počet štúdií, ktoré hodnotili výsledky MAB, ako aj pre rozporuplné výsledky týchto štúdií sa niektorí autori rozhodli homogenizovať jednotlivé práce a zhodnotiť ich výsledky v rámci meta-analýzy.

Nerandomizované štúdie

Labrie a spol. (1988) analyzovali súbor 186 pacientov s metastázujúcim ochorením liečených triptorelinom v kombinácii s flutamidom. Zistili 5,7-krát vyššiu objektivnú odpoveď u pacientov liečených MAB, ako u pacientov liečených monoterapiou (orchiektómia alebo leuprolid). Ďalej autori udali signifikantne dlhšie obdobie bez progresie a dvakrát dlhšie prežívanie u pacientov s MAB. V doplnenej práci, ktorá vyšla v r. 1989 Labrie a spol. opäť potvrdzujú svoje výsledky, ale opäť pacienti neboli randomizovaní. Výsledky svojej práce autori porovnávali s výsledkami iných autorov, ktorí použili monoterapiu v liečbe metastázujúceho karcinómu prostaty (historické súbory).

Randomizované štúdie

Namer a spol. v 1988 publikovali prvé výsledky randomizovanej dvojito slepej štúdie (orchiektómia + placebo vs orchiektómia + nilutamid). V tejto práci hodnotili účinnosť kombinovanej terapie u 98 pacientov s metastázujúcim karcinómom prostaty, 53 pacientov s orchiektómiou a placebom a 45 s orchiektómiou a nilutamidom (300 mg denne). Charakteristika súborov pacientov bola porovnateľná z hľadiska štádia ochorenia, veku pacientov, celkového stavu v čase diagnózy, bolesti v kostiach, príznakov dolných močových ciest (LUTS) a hladiny hemoglobínu. Pacientov hodnotili podľa kritérií National Prostate Cancer Project (NPCP). Pacientov sledovali 23,4±8,9 mesiacov. Subjektívne kritériá (bolesti kostí, LUTS a celkový

stav) nevykazovali _tatisticky signifikantné rozdiely medzi oboma skupinami. Pri hodnotení objektívnych kritérií (kompletná + parciálna remisia, stabilizované ochorenie a progresia ochorenia) autori zistili lepšie výsledky na strane pacientov liečených kombinovanou liečbou, ale tieto nedosiahli štatistickú významnosť. Autori opierali svoje pozitívne hodnotenie MAB o skutočnosť, že v skupine pacientov liečených MAB iba 8 % progredovalo oproti 18 % v druhej skupine ($p=0,17$). Hodnotenie obdobia bez progresie ochorenia udali iba za prvých 6 mesiacov liečby 92 % (MAB) oproti 82 % (OE) ($p<0,07$). Keď sa však pozorne sledovali výsledky sa zistilo, že za 18 mesiacov liečby 25 % pacientov so samotnou orchiektómiou bolo bez príznakov progresie oproti 11 % v skupine liečených aj nilutamidom. Na základe týchto výsledkov nemožno jednoznačne hovoriť o výhode MAB oproti orchiektómii samotnej. Naviac pacienti liečení MAB mali podstatne viac vedľajších účinkov: poruchy videnia ($p<0,008$), poruchy GIT ($p<0,013$) a kutánnny erytém ($p<0,023$). Béland a spol. (1988) publikovali podobnú prácu, v ktorej porovnávali u 149 pacientov s karcinómom prostaty a objektívnym dôkazom metastáz účinnosť orchiektómie a nilutamidu (72 pacientov) s orchiektómiou samotnou (77 pacientov). Autori hodnotili výsledky liečby podľa kritérií NPCP. Za pozitívnu odpoveď na liečbu považovali kompletnú a parciálnu remisiu, ale aj stabilizované ochorenie. Pozitívnu odpoveď zistili u 61 % pacientov po orchiektómii a u 84 % pacientov v súbore s kompletnou blokádou; tento rozdiel je štatisticky významný na hladine významnosti $p<0,004$. Výsledky odzrkadľujú však stav iba po 6 mesiacoch liečby; výsledky za 12 mesiacov, resp. za 18 mesiacov nie sú štatisticky významné (42 % vs 48 %, resp. 24 % vs 24%). Prežívanie pacientov bolo lepšie v skupine pacientov liečených MAB ($p<0,048$). Autori však neudali špecifické prežívanie pacientov v jednotlivých skupinách a keďže autori v práci neuvádzajú charakteristiky súborov, rozdiely treba brať s rezervou.

Prvú rozsiahlu randomizovanú placebo kontrolovanú štúdiu v r. 1989 uverejnili Crawford so skupinou z National Cancer Institute Intergroup Study (INT-0036). Štúdia porovnávala účinnosť leuprolidu s placebo oproti leuprolidu s flutamidom u 603 pacientov. Tristo pacientov randomizovali do skupiny s placebo a 303 pacientov do skupiny s flutamidom; súbory boli porovnateľné z hľadiska štádia ochorenia, stupňa diferenciácie buniek karcinómu, veku, celkového stavu pacienta, biochemických a krvných parametrov. Výsledky hodnotili podľa kritéria NPCP: kompletnú remisiu dosiahlo 7,9 % pacientov v kombinovanej liečbe, oproti 7,1 % pacientov liečených monoterapiou. Parciálnu remisiu dosiahlo 35,7 % v MAB a 28,2 % v monoterapii. Tieto rozdiely nevykazovali štatistickú významnosť. Podstatné rozdiely našli autori pri hodnotení času do progresie 16,5 mesiacov pre MAB, resp. 13,9 mesiacov pre monoterapiu ($p<0,05$, oproti 28,3 mesiacov u pacientov liečených monoterapiou ($p<0,035$)). Rozdiely v účinnosti liečby medzi oboma skupinami neboli výrazné, avšak pri oddelenom hodnotení pacientov s minimálnym počtom metastáz sa tieto rozdiely zvýraznili v prospech MAB. Žiaľ, nízky počet randomizovaných pacientov s minimálnym ochorením nedovoľuje robiť odvážne závery. Autori pozitívne hodnotia rýchlejšie zlepšenie subjektívnych a objektívnych parametrov za prvých 12 mesiacov liečby u pacientov v ramene MAB. Uvedomujú si, že rozdiely medzi oboma ramenami sú malé, ale považujú ich za dôležité. Vzhľadom na dobré výsledky u pacientov v ramene MAB s minimálnym ochorením odporúčajú ďalej sledovať túto skupinu pacientov prospektívnymi randomizovanými štúdiami. O rok neskôr Crawford a Allen (1990) prezentujú rozšírené výsledky predošlej štúdie u 617 pacientov. Celkové výsledky sa stotožňujú s predchádzajúcimi. U pacientov s minimálnym ochorením a dobrým celkovým stavom zistili prežívanie 51,9 mesiacov v ramene MAB oproti 39,6 mesiacov v ramene monoterapie.

Približne v rovnakom čase, ako vznikla štúdia INT (0036) zača-

la európska štúdia (International Prostate Cancer Study Group) porovnávajúca goserelin s flutamidom oproti samotnému goserelinu u 571 pacientov s lokálne pokročilým a metastázujúcim karcinómom prostaty. Metastázy boli prítomné u 55 % pacientov a 45 % malo iba lokálne pokročilé ochorenie. Od r. 1989 autori postupne podávajú informácie o výsledkoch štúdie. Lunglmayr (1989) ešte na začiatku tejto prospektívnej randomizovanej štúdie nezbadal žiadne subjektívne alebo objektívne zlepšenie príznakov u pacientov v skupine MAB oproti monoterapii. Zaznamenal však podstatne menší výskyt vzplanutia ochorenia (flare) za prvých 4 týždne liečby u pacientov liečených aj flutamidom. Ďalej zistil, že kombinácia LHRH a antiandrogén rýchlejšie znižuje hladinu nádorových markerov. Toxicita flutamidu bola vysoká a viedla k prerušeniu liečby. V r. 1991 Tyrrell a spol. hodnotili horeuvedenú štúdiu po 2 rokoch (medián) liečby a nezistili žiadne významný rozdiel medzi oboma skupinami pacientov v subjektívnej a objektívnej odpovedi, obdobie do progresie ochorenia, zlyhaní liečby a prežívaní. Ďalej potvrdili predošlé výsledky Lunglmayra (1989) o tom, že pacienti v kombinovanej liečbe nemajú príznaky vzplanutia ochorenia v období prvých 4 týždňov od zahájenia liečby. Signifikantne rýchlejšie dochádza k zostupu nádorových markerov u pacientov v MAB. Zaznamenali takmer 20 % (44 pacientov) prerušenie liečby v dôsledku vedľajších účinkov v MAB ramene. Autori nevidia výhody kombinovanej liečby oproti monoterapii pri dlhodobej liečbe pacientov s pokročilým karcinómom prostaty. V r. 2000 Tyrrell a spol. vydali definitívne výsledky tejto dlhodobej štúdie a nezistili, významný rozdiel v prežívaní pacientov medzi randomizovanými skupinami ani vtedy, keď výsledky analyzovali s ohľadom na štádium ochorenia (M0, M1) ($p=0,685$). Autori v závere konštatujú, že po 10 rokoch liečby u pacientov s MAB badať mierne, ale nesignifikantné zlepšenie.

V r. 1990 vyšlo niekoľko prác, ktoré hodnotili kombinovaný liečebný prístup oproti monoterapii (chirurgická alebo chemická kastrácia) u pacientov s pokročilým karcinómom prostaty. Denis a spol. (1990) hodnotili výsledky liečby goserelinom + flutamidom oproti orchiektómii u 327 pacientov. Obe ramená štúdie boli vyvážené z hľadiska štatistického spracovania, ale do ramena so samotnou orchiektómiou sa dostalo viac pacientov s mnohočetnými metastázami (80 % vs 71 %). Medián sledovania pacientov bol 2,5 roka. Za toto obdobie autori zistili významný rozdiel v čase do progresie ochorenia (subjektívne príznaky $p<0,001$ a objektívne príznaky $p<0,04$). Prežívanie pacientov nevykazovalo podstatné rozdiely medzi oboma sledovanými ramenami ($p<0,89$). Kombinovaná liečba významne predlžuje čas do progresie ochorenia (subjektívne aj objektívne) v porovnaní s orchiektómiou. Predĺženie času do progresie ochorenia nepredlžuje prežívanie pacientov, naopak po progresii ochorenia prežívanie je podstatne kratšie u pacientov v kombinovanej liečbe ($p<0,02$).

Iversen a spol. (1990) randomizovali 262 pacientov (133 orchiektómia samotná a 129 LHRH + antiandrogén), medián sledovania bol 39 mesiacov. Autori nenašli podstatné rozdiely v dĺžke času bez progresie ochorenia a v prežívaní medzi oboma skupinami pacientov. Toxicita kombinovanej liečby sa javila podstatne vyššia, ako pri orchiektómii. Fourcade a spol. (1990) v multicentrickej randomizovanej placebo kontrolovanej štúdií porovnával goserelin + flutamid oproti goserelinu samotnému v liečbe pokročilého karcinómu prostaty. Sledovanie pacientov bolo krátke, v priemere 211 dni. Autori opäť nezistili podstatné rozdiely medzi MAB a monoterapiou a to ani pri hodnotení subjektívneho a objektívneho zlepšenia pacientov za prvých 6 mesiacov liečby. Boccardo a spol. (1990) liečili 304 pacientov s lokálne pokročilým a metastázujúcim ochorením, 152 pacientov dostalo kombináciu goserelinu s flutamidom a 152 iba goserelin. V sledovanom čase (medián sledovania pacientov bol 18 mesiacov) nezistili žiadne rozdiely medzi oboma liečebnými postupmi. Signifikantne viac pacientov s metastázujúcim ochorením v kombinovanej liečbe

Tab. 1. Závěry niektorých randomizovaných štúdií porovnávajúcich monoterapiu s maximálnou androgénovou blokádou (Goptas a Crawford, 1999)

Štúdia	Počet chorých	Sledovanie	Liečby	PBP (mes.)	CP (mes.)	Výsledky
NCI INT 0036	300 303	48 mes. (max)	LEUP+PLA LEUP+FLU	13,9 16,5	28,3 35,6	PBP a CP lepšie pre MAB
EORTC 30853	163 164	5 r. (med)	ORC GOS+FLU	19,6 30,7	27,1 34,4	PBP a CP lepšie pre MAB
ANAND INT STU	232 225	35 mes. (med) 4,5 r. (max)	ORC+PIA ORC+NIL	14,9 19,0	24,2 27,3	PBO lepšie pre MAB
DAPROCA	133 129	57 mes. (max)	OCR GOS+FLU	16,8 16,5	27,6 22,7	NS (PBP a CP)
PONCAP	186 187	24 mes. (med)	GOS GOS+FLU	18 24	32 34	NS (PBP a CP)
NCI INT 0105	681 690	5 r. (max)	ORC+PLA ORC+FLU	18 21	30 31	NS (PBP a CP)
IPCSG	284 287	10 r. (max)	GOS GOS+FLU	NS	37,7 42,2	NS (PBP a CP)

Vysvetlivky: NCI-National Cancer Institute; INT-Intergroup; IPCSG-International Prostate Cancer Study Group; PONCAP- Italian Prostate Cancer Project; DAPROCA-Danish Prostatic Cancer Group; ANAND INT STU-Anadron International Study; LEUP-Leuprolid acetát; PLA-Placebo; FLU-Flutamid; ORC-Orchiektómia; Nil-Nilutamid; GOS-Goserelin acetát; PBP-prežívanie bez progresie; CP-celkové prežívanie; PBO-prežívanie bez príznakov ochorenia; MAB- Maximálna androgénová blokáda

dosiahlo parciálnu remisiu ($p < 0,015$). Tento rozdiel však sa neodzrkadlil na dĺžke remisie, ale ani na prežívaní pacientov. Autori zaznamenali významnejší výskyt vedľajších účinkov (od $p < 0,00002$ do $p < 0,06$). Di Silverio a spol. (1990) sledovali účinnosť kombinovanej liečby (goserelin + CPA) oproti goserelinu u 328 pacientov a opäť nezistili významné rozdiely medzi oboma skupinami i napriek rýchlejšej klinickej odpovedi u pacientov v kombinovanej liečbe. Tento rozdiel bol evidentný iba 6 mesiacov od zahájenia liečby. Po 24 mesiacoch malo parciálnu remisiu viac pacientov v monoterapii. V r. 1991 Béland a spol. a Denis a spol. sumarizovali kanadské a európske (EORTC 30853) skúsenosti. Obidvaja autori zistili významne rýchlejšiu subjektívnu a objektívnu klinickú odpoveď u pacientov v MAB, ale nezistili rozdiely v dĺžke remisie. Európska štúdia dokonca ukázala, že po progresii ochorenia pacienti v kombinovanej liečbe prežívajú podstatne kratšie ($p < 0,078$). Keuppens a spol. (1993) publikovali výsledky EORTC štúdie 30853 po 4 rokoch sledovania pacientov. V nej potvrdili vo všetkých sledovaných parametroch (subjektívna a objektívna klinická odpoveď, trvanie remisie a prežívanie pacientov) štatisticky významnú výhodu kombinovanej liečby oproti samotnej orchiektómii. Výsledky potvrdili aj Denis a spol. (1998) po definitívnom hodnotení štúdie EORTC 30853 (sledovanie 10 rokov). Z tejto liečby predovšetkým profitovali pacienti s minimálnym ochorením (relatívne riziko 0,6) (Sylvester a spol., 1998). V r. 1993 ďalšia prominentná štúdia (dvojito slepá randomizovaná placebom kontrolovaná) potvrdila výhodu MAB (Janknegt a spol., 1993). Boccardo a spol. (1993) vo svojej práci (medián sledovania 24 mesiacov) potvrdili len čiastočnú výhodu MAB (dĺžka remisie) a neodporučili MAB u pacientov s metastázujúcim ochorením. EORTC štúdia 30853 podobne ako štúdia INT (0036) potvrdili výhodu kombinovanej liečby iba u pacientov s minimálnym ochorením. Janknegt a spol. (1993) naopak nehodnotili pacientov podľa štádia ochorenia (minimálne a rozsiahle ochorenie). Niekoľko menších štúdií porovnávajúcich LHRH a antiandrogén s LHRH alebo bilaterálnou orchiektómiou a antiandrogénom nedokázali výhodu kombinovanej liečby (Ferrari a spol., 1996; Zalcberg a spol., 1996). Eisenberger a spol. (1998) publikovali vôbec najväčšiu dvojitoslepú štúdiu (INT 0105) porovnávajúcu bilaterálnu orchiektómiu a flutamid s bilaterálnou orchiektómiou a placebom. Autori randomizovali 1387 pacientov, z ktorých 1371 spĺňa

lo vstupné kritéria (690 v kombinovanej liečbe a 681 v monoterapii) a nezistili výhodu MAB (relatívne riziko úmrtia v MAB bolo 0,91), dokonca ani po stratifikácii pacientov podľa štádia ochorenia (minimálne – 283 pacientov alebo rozsiahle metastatické ochorenie – 1088 pacientov) a celkového stavu pacienta. Zistili však významný rozdiel v prospech skupiny s placebom z hľadiska toxicity liečby – hnačky ($p < 0,001$) a anémia ($p < 0,046$).

Výsledky štúdií sú kontroverzné, ich závery rozporuplné a stále nedávajú jasnú odpoveď o výhodách MAB oproti monoterapii (tab. 1). Samotné štúdie nie sú homogénne z hľadiska sledovanej populácie, metodológie a štruktúry štúdie, doby sledovania, sledovaných parametrov a štatistického spracovania. Názory o MAB sa v urologickej verejnosti rôznia a tento stav trvá už takmer dvadsať rokov.

Meta-analýzy

V ostatnom čase sa rozhodla skupina autorov preskúmať tieto práce a zjednotiť ich tak, aby sa mohli robiť konkrétne, vecné a záväzné závery (meta-analýza). Prečo robiť meta-analýzu, keď randomizované štúdie majú byť najvalidnejším spôsobom testovania terapeutických prístupov. V podstate nie sú, ak sa dosahujú iba malé rozdiely medzi sledovanými terapeutickými skupinami. V tomto sa ako optimálna ukazuje analýza čo najväčšieho počtu subjektov. Klinické štúdie, aj randomizované, majú zriedka dostatočnú štatistickú silu. V tejto situácii sa môže stať, že i metodologicky podobné štúdie dávajú rôzne výsledky. Odhaduje sa, že pravdepodobnosť dosiahnuť pozitívny alebo negatívny výsledok tam kde existujú len malé rozdiely je $\approx 10\%$. Meta-analýza môže túto chybu vylúčiť, a vylúčiť aj jej skreslenie (bias). Meta-analýza berie do úvahy aj publikácie, ktoré vyšli v domácich časopisoch, ako aj výsledky nepublikovaných prác. Tým sa vylučuje publikačný bias, ktorý vzniká tým, že autori a vydavatelia majú predsudky publikovať práce s negatívnym výsledkom (Schröder, 1999). Bertagna a spol. (1994) po prvýkrát robili meta-analýzu siedmich randomizovaných štúdií porovnávajúcich orchiektómiu a nilutamid so samotnou orchiektómiou (1056 pacientov). Subjektívne a objektívne zlepšenie príznakov a zlepšenie nádorových markerov bolo štatisticky významné pre MAB, avšak autori hodnotili výsledky iba za prvých 6 mesiacov liečby. Dĺžka remisie bola len hranične významná ($p < 0,05$) a prežívanie pacientov nebolo rozdielne medzi oboma skupinami. Dru-

Tab. 1. Závěry niektorých randomizovaných štúdií porovnávajúcich monoterapiu s maximálnou androgénovou blokádou (Goetas a Crawford, 1999)

Štúdia	Počet chorých	Sledovanie	Liečby	PBP (mes.)	CP (mes.)	Výsledky
NCI INT 0036	300 303	48 mes. (max)	LEUP+PLA LEUP+FLU	13,9 16,5	28,3 35,6	PBP a CP lepšie pre MAB
EORTC 30853	163 164	5 r. (med)	ORC GOS+FLU	19,6 30,7	27,1 34,4	PBP a CP lepšie pre MAB
ANAND INT STU	232 225	35 mes. (med) 4,5 r. (max)	ORC+PIA ORC+NIL	14,9 19,0	24,2 27,3	PBO lepšie pre MAB
DAPROCA	133 129	57 mes. (max)	OCR GOS+FLU	16,8 16,5	27,6 22,7	NS (PBP a CP)
PONCAP	186 187	24 mes. (med)	GOS GOS+FLU	18 24	32 34	NS (PBP a CP)
NCI INT 0105	681 690	5 r. (max)	ORC+PLA ORC+FLU	18 21	30 31	NS (PBP a CP)
IPCSG	284 287	10 r. (max)	GOS GOS+FLU	NS	37,7 42,2	NS (PBP a CP)

Vysvetlivky: NCI-National Cancer Institute; INT-Intergroup; IPCSG-International Prostate Cancer Study Group; PONCAP- Italian Prostate Cancer Project; DAPROCA-Danish Prostatic Cancer Group; ANAND INT STU-Anadron International Study; LEUP-Leuprolid acetát; PLA-Placebo; FLU-Flutamid; ORC-Orchiektómia; Nil-Nilutamid; GOS-Goserelin acetát; PBP-prežívanie bez progresie; CP-celkové prežívanie; PBO-prežívanie bez príznakov ochorenia; MAB- Maximálna androgénová blokáda

dosiahlo parciálnu remisiu ($p < 0,015$). Tento rozdiel však sa neodzrkadlil na dĺžke remisie, ale ani na prežívaní pacientov. Autori zaznamenali významnejší výskyt vedľajších účinkov (od $p < 0,00002$ do $p < 0,06$). Di Silverio a spol. (1990) sledovali účinnosť kombinovanej liečby (goserelin + CPA) oproti goserelinu u 328 pacientov a opäť nezistili významné rozdiely medzi oboma skupinami i napriek rýchlejšej klinickej odpovedi u pacientov v kombinovanej liečbe. Tento rozdiel bol evidentný iba 6 mesiacov od zahájenia liečby. Po 24 mesiacoch malo parciálnu remisiu viac pacientov v monoterapii. V r. 1991 Bèland a spol. a Denis a spol. sumarizovali kanadské a európske (EORTC 30853) skúsenosti. Obidvaja autori zistili významnejšiu rýchlejšiu subjektívnu a objektívnu klinickú odpoveď u pacientov v MAB, ale nezistili rozdiely v dĺžke remisie. Európska štúdia dokonca ukázala, že po progresii ochorenia pacienti v kombinovanej liečbe prežívajú podstatne kratšie ($p < 0,078$). Keuppens a spol. (1993) publikovali výsledky EORTC štúdie 30853 po 4 rokoch sledovania pacientov. V nej potvrdili vo všetkých sledovaných parametroch (subjektívna a objektívna klinická odpoveď, trvanie remisie a prežívanie pacientov) štatisticky významnú výhodu kombinovanej liečby oproti samotnej orchiektómii. Výsledky potvrdili aj Denis a spol. (1998) po definitívnom hodnotení štúdie EORTC 30853 (sledovanie 10 rokov). Z tejto liečby predovšetkým profitovali pacienti s minimálnym ochorením (relatívne riziko 0,6) (Sylvester a spol., 1998). V r. 1993 ďalšia prominentná štúdia (dvojito slepá randomizovaná placebo kontrolovaná) potvrdila výhodu MAB (Janknegt a spol., 1993). Boccardo a spol. (1993) vo svojej práci (medián sledovania 24 mesiacov) potvrdili len čiastočnú výhodu MAB (dĺžka remisie) a neodporučili MAB u pacientov s metastázujúcim ochorením. EORTC štúdia 30853 podobne ako štúdia INT (0036) potvrdili výhodu kombinovanej liečby iba u pacientov s minimálnym ochorením. Janknegt a spol. (1993) naopak nehodnotili pacientov podľa štádia ochorenia (minimálne a rozsiahle ochorenie). Niekoľko menších štúdií porovnávajúcich LHRH a antiandrogén s LHRH alebo bilaterálnou orchiektómiou a antiandrogénom nedokázali výhodu kombinovanej liečby (Ferrari a spol., 1996; Zalberg a spol., 1996). Eisenberger a spol. (1998) publikovali vôbec najväčšiu dvojitoslepú štúdiu (INT 0105) porovnávajúcu bilaterálnu orchiektómiu a flutamid s bilaterálnou orchiektómiou a placebo. Autori randomizovali 1387 pacientov, z ktorých 1371 spĺňa-

lo vstupné kritéria (690 v kombinovanej liečbe a 681 v monoterapii) a nezistili výhodu MAB (relatívne riziko úmrtia v MAB bolo 0,91), dokonca ani po stratifikácii pacientov podľa štádia ochorenia (minimálne – 283 pacientov alebo rozsiahle metastatické ochorenie – 1088 pacientov) a celkového stavu pacienta. Zistili však významný rozdiel v prospech skupiny s placebo z hľadiska toxicity liečby – hnačky ($p < 0,001$) a anémia ($p < 0,046$).

Výsledky štúdií sú kontroverzné, ich závery rozporuplné a stále nedávajú jasnú odpoveď o výhodách MAB oproti monoterapii (tab. 1). Samotné štúdie nie sú homogénne z hľadiska študovanej populácie, metodológie a štruktúry štúdie, doby sledovania, sledovaných parametrov a štatistického spracovania. Názory o MAB sa v urologickej verejnosti rôznia a tento stav trvá už takmer dvadsať rokov.

Meta-analýzy

V ostatnom čase sa rozhodla skupina autorov preskúmať tieto práce a zjednotiť ich tak, aby sa mohli robiť konkrétne, vecné a záväzné závery (meta-analýza). Prečo robiť meta-analýzu, keď randomizované štúdie majú byť najvalidnejším spôsobom testovania terapeutických prístupov. V podstate nie sú, ak sa dosahujú iba malé rozdiely medzi sledovanými terapeutickými skupinami. V tomto sa ako optimálna ukazuje analýza čo najväčšieho počtu subjektov. Klinické štúdie, aj randomizované, majú zriedka dostatočnú štatistickú silu. V tejto situácii sa môže stať, že i metodologicky podobné štúdie dávajú rôzne výsledky. Odhaduje sa, že pravdepodobnosť dosiahnuť pozitívny alebo negatívny výsledok tam kde existujú len malé rozdiely je $\approx 10\%$. Meta-analýza môže túto chybu vylúčiť, a vylúčiť aj jej skreslenie (bias). Meta-analýza berie do úvahy aj publikácie, ktoré vyšli v domácich časopisoch, ako aj výsledky nepublikovaných prác. Tým sa vylučuje publikačný bias, ktorý vzniká tým, že autori a vydavateľia majú predsudky publikovať práce s negatívnym výsledkom (Schröder, 1999). Bertagna a spol. (1994) po prvýkrát robili meta-analýzu siedmich randomizovaných štúdií porovnávajúcich orchiektómiu a nilutamid so samotnou orchiektómiou (1056 pacientov). Subjektívne a objektívne zlepšenie príznakov a zlepšenie nádorových markerov bolo štatisticky významné pre MAB, avšak autori hodnotili výsledky iba za prvých 6 mesiacov liečby. Dĺžka remisie bola len hranične významná ($p < 0,05$) a prežívanie pacientov nebolo rozdielne medzi oboma skupinami. Dru-

há meta-analýza a možno prvá, ktorá jednoznačne spochybnila MAB pochádza zo skupiny Prostate Cancer Trialists Cooperative Group (PCTCG, 1995). Táto meta-analýza brala do úvahy 22 z 25 publikovaných randomizovaných štúdií, ktoré začali pred decembrom 1989. Analýza zhrňuje údaje 5710 pacientov, z ktorých zomrelo 3283 pacientov a sleduje prežívanie za 5 rokov. Autori analyzovali práce podľa použitého spôsobu liečby (chemická alebo chirurgická kastrácia a pou- ale výsledky nezmenili celkové závery meta-analýzy. Rozdiely v prežívaní pacientov za 5 rokov liečby sa zistili medzi jednotlivými štúdiami podľa použitého antiandrogénu (flutamid, nilutamid alebo CPA). V týchto podskupinách sa nezistili rozdiely v prežívaní pacientov medzi MAB a monoterapiou. Závery tejto práce jasne ukazujú, že MAB má oproti monoterapii iba 3,5 % výhodu v prežívaní za 5 rokov, tento rozdiel nie je však štatisticky významný. Aj iní autori sa venovali hodnoteniu výsledkov klinických štúdií o účinnosti MAB (Soloway, 1998; Goktas a Crawford, 1999). PCTCG v r. 2000 publikovali rozšírenú analýzu randomizovaných štúdií kombinovanej liečby oproti monoterapii. V tejto práci hodnotili 27 randomizovaných štúdií a záznamy 8275 mužov s metastázujúcim ochorením (88 %) alebo lokálne pokročilým karcinómom prostaty (12 %). Polovica pacientov bola staršia ako 70 rokov a hlavný cieľ meta-analýzy bolo sledovanie celkové prežívanie bolo 25,4 % pre MAB a 23,6 % pre monoterapiu, prežívanie o 1,8 % nebolo štatisticky významné ($p < 0,11$).

Kombinovaná liečba s CPA, ktorá tvorila iba pätinu všetkých analyzovaných štúdií, mala mierne horšie výsledky ako monoterapia (15,4 % resp. 18,1 %; $p < 0,04$). Výsledky MAB s flutamidom alebo nilutamidom boli lepšie ako monoterapia (27,6 % resp. 24,7 %; $p < 0,005$). Pri liečbe pokročilého karcinómu prostaty pridanie antiandrogénov zlepšuje prežívanie pacientov o 2-3 % (v závislosti od toho, či sa používa CPA alebo nesteroidný antiandrogén) za 5 rokov. Pravdepodobnosť.

Záver

Kombinovaná liečba neprinesla očakávaný výsledok a nevedla k predĺženiu obdobia bez remisie a života pacienta. Tieto práce však ukázali, že MAB má indikácie v liečbe pokročilého karcinómu prostaty:

- a) ak sa v liečbe používa LHRH analóg ako spôsob potlačenia testosterónu, odporúča sa pridať antiandrogén pred zahájením liečby, aby sa predišlo vzplanutiu ochorenia (flare disease),
- b) viaceré štúdie dokázali, že MAB rýchlejšie vedie ku klinickej odpovedi a k normalizácii nádorových markerov. Neovplyvňuje však dĺžku remisie a ani prežívanie pacientov. Preto sa odporúča dočasná MAB u pacientov, ktorí v čase diagnózy majú závažné príznaky karcinómu prostaty (bolesti kostí, neurologická symptomatológia a mikčné ťažkosti),
- d) potenciálna výhoda MAB v niektorých podskupinách pacientov vyžaduje ďalší výskum na veľkom súbore pacientov.

Literatúra

1. Bédard, G., Elhilali, M., Fradet, Y., Laroche, B. et al.: Total androgen blockade for metastatic cancer of the prostate. *Am. J. Clin. Oncol.*, 11, 1988, suppl. č. 2, s. S187-S190
2. Bédard, G., Elhilali, M., Fradet, Y., Laroche, B., Ramsey, E. W., Trachemberg, J., Venner, P. M., Tewari, H. D.: Total androgen ablation: canadian experience. *Urol. Clin. N. Am.*, 18, 1991, č. 1, s. 75-82
3. Bertagna, C., De Géry, A., Hucher, M., Francois, J. P., Zanirato, J.: Efficacy of the combination of nilutamide plus orchidectomy in patients with metastatic prostatic cancer. A meta-analysis of seven randomized double-blind trial (1056 patients). *Br. J. Urol.*, 73, 1994, č. 4, s. 396-402
4. Boccardo, F., Decensi, A., Guarneri, D., Rubagotti, A., Oneto, F and the members of the italian prostatic cancer project (PONCAP) study group. *Eur. J. Cancer*, 29A(8), 1993, č. 8, s. 1088-1093
5. Boccardo, F., Pace, M., Rubagotti, A., Guarneri, A., Decensi, F., and the members of the italian prostatic cancer project (PONCAP) study group. *Eur. J. Cancer*, 29A(8), 1993, č. 8, s. 1088-1093
6. Brendler, H.: Adrenalectomy and hypofysectomy for prostatic cancer. *Urology*, 2, 1973, č. 2, s. 99-102
7. Crawford, D. E., Eisenberg, M. A., McLeod, D. G., Spaulding, J. T., Benson, R., Andrew Dorr, F., et al.: A controlled trial of leuprolide with or without flutamide in prostatic carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 321, 1989, č. 7, s. 419-424
8. Crawford, E. D., Allen, J. A.: Treatment of newly diagnosed state D2 prostate cancer with leuprolide and flutamide or leuprolide alone, phase III, intergroup study 0036. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 37, 1990, č. 6, s. 961-963
9. Denis, L., Smith, P. H., Carneiro de Moura, J. L., Newling, D. W. W., Bono, A., Keuppens, F., Robinson, M., Mahler, C., Sylvester, R., De Paauw, M., Vermeylen, K., Ongeda, P. and members of the EORTC GU group. Orchidectomy vs. Zoladex plus flutamid in patients with metastatic prostate cancer. *Eur. Urol.*, 18, 1990, suppl. č. 3, s. 34-40
10. Denis, L., Smith, P., Carneiro de Moura, J. L., Newling, D., Bono, A., Keuppens, F., Mahler, C., Robinson, M., Sylvester, R., De Paauw, M., Vermeylen, K., Ongeda, P. and members of the EORTC GU group. Orchidectomy vs. Zoladex plus flutamid in patients with metastatic prostate cancer. *Eur. Urol.*, 18, 1990, suppl. č. 3, s. 34-40
11. Denis, L. J., Keuppens, F., Smith, P. H., Whelan, P., Carneiro de Moura, J. L., et al.: Maximal androgen blockade: final analysis of EORTC phase III trial 30853. *Eur. Urol.*, 33, 1998, č. 2, s. 144-151
12. Denis, L. J., Griffiths, K.: Endocrine treatment in prostate cancer. *Sem. Surg. Oncol.*, 18, 2000, č. 1, s. 52-74
13. Di Silverio, F., Serio, M., DeEramo, G., Sciarra, F.: Zoladex vs. Zoladex plus cyproteron acetate in the treatment of advanced prostatic cancer: a multicenter italian study. *Eur. Urol.*, 18, 1990, suppl. č. 3, s. 54-61
14. Eisenberger, M. A., Blumenstein, B. A., Crawford, E. D., Miller, G., McLeod, D. J., et al.: Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 339, 1998, č. 15, s. 1036-1042
15. Ferrari, P., Castagnetti, G., Ferrari, G., Baisi, B., Doti, A.: Combination treatment versus LHRH alone in advanced prostate cancer. *Urol. Int.*, 56, 1996, suppl. č. 1 s. 13-17
16. Fourcade, R. O., Cariou, G., Coloby, P., Colombel, P., Coulange, C., Grise, P., Mangin, P., Soret, J. Y., Poterre, M.: Total androgen blockade with Zoladex plus flutamide vs. Zoladex alone in advanced prostatic carcinoma: interim report of a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Eur. Urol.*, 18, 1990, suppl. č. 3, s. 45-47
17. Goktas, S., Crawford, E. D.: Optimal hormonal therapy for advanced metastatic prostate cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88, 1991, č. 1, s. 75-78
18. Iversen, P.: Danish prostatic cancer group (DAPROCA). Zoladex plus flutamide vs. Orchiectomy for advanced prostatic cancer. *Eur. Urol.*, 18, 1990, suppl. č. 3, s. 41-44
19. Janknegt, R. A., Abbou, C. C., Bartoletti, L. et al.: Orchiectomy and nilutamide or placebo as treatment of metastatic prostatic cancer in a multinational double-blind randomized trial. *J. Urol.*, 149, 1993, č. 1, s. 77-83
20. Keuppens, F., Whelan, P., Carneiro de Moura, J. L., Newling, D., Bono, A., Denis, L., Robinson, M. and the members of the european organization for research and treatment of cancer - genitourinary group: Orchiectomy versus goserelin plus flutamid in patients with metastatic prostate cancer (EORTC 30853). *Cancer*, 72, 1993, č. 12 (suppl.), s. 3863-3869
21. Labrie, F., Dupont, A., Bélanger, A., Cusan, L., Lacourcière, Y. et al.: New hormonal therapy in prostatic carcinoma: Combined treatment with a LHRH agonist and an antiandrogen. *Clin. Invest. Med.*, 5, 1982, č. 4, s. 267-275
22. Labrie, F., Dupont, A., Cusan, L., Giguere, M., Bergeron, N., Borsany, J., Lacourcière, Y., Bélanger, A., Emond, J., Monfette, G., et al.: Combination therapy with flutamide and castration (LHRH, or orchiectomy) in previously untreated patients with clinically D2 prostate cancer: today's treatment of choice for prostate cancer. *J. Steroid. Biochem.*, 33, 1989, č. 4B, s. 817-821
23. Labrie, F., Dupont, A., Simara, J., Luu-The, V., Bélanger, A.: Intracrinology: The basis for the rational design of endocrine therapy at all stages of prostate cancer. *Eur. Urol.*, 24, 1993a, suppl. č. 2, s. 94-105
24. Labrie, F., Bélanger, A., Dupont, A., Luu-The, V., Simard, J., Labrie, C.: Science behind total androgen blockade: from gene to combination therapy. *Clin. Invest. Med.*, 16, 1993b, č. 6, s. 475-492

27. Lunglmayr, G.: „Zoladex“ versus „Zoladex“ plus flutamide in the treatment of advanced prostate cancer. First interim analysis of an international trial. International prostate cancer study group. *Prog. Clin. Biol. Res.*, 303, 1989, č. 1, s. 145-151
28. Namer, M., Amiel, J., Toubol, J: Anandrom (RU 23908) associated with orchiectomy in stage D prostate cancer: preliminary results of a randomized, double-blind study. *Am. J. Clin. Oncol.*, 11, 1988, suppl. č. 2, s. S191-S196.
29. Newling, D.W.W: Antiandrogens in the treatment of prostate cancer (review). *Br. J. Urol.*, 77, 1996, č. 6, s. 776-784
30. Oesterling, J. E., Epstein, J. J., Walsh, P. C.: The inability of adrenal androgens to stimulate adult prostate - an autopsy evaluation of men with hypogonadotropic hypogonadism and panhypopituitarism. *J. Urol.*, 136, 1986, č. 5, s. 1031-1034
31. Prostate cancer trialists collaborative group PCTCG): Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomized trials with 3283 deaths in 5710 patients. *Lancet*, 346, 1995, č. 8970, s. 265-269
32. Prostate cancer trialists collaborative group PCTCG): Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet*, 355, 2000, č. 9214, s. 1491-1498
33. Schröder, F. H.: Endocrine treatment of prostate cancer-recent developments and the future. Part 1: maximal androgen blockade, early vs delayed endocrine treatment and side-effects. *Br. J. Urol. International*, 83, 1999, č. 2, s. 161-170
34. Soloway, M. S.: Combined androgen blockade: an optimal therapy for minimally advanced prostate cancer? *Br. J. Urol.*, 81, 1998, č. 1, s. 87-95
35. Sylvester, R. J., Denis, L., Voogt, H. for the EORTC-GU cooperative group. The importance of prognostic factors in the interpretation of two EORTC metastatic prostate cancer trials. *Eur. Urol.*, 33, 1998, č. 2, s. 134-143
36. Tyrrell, C. J., Altwein, J. E., Varenhorst, E., Lunglmayr, G., Holdaway, I. M., Haeflinger, J. M., Jordaan, J. P: A multicenter randomized trial comparing the luteinizing hormone releasing hormone analogue goserelin acetate alone and with flutamide in the treatment of advanced prostate cancer. The international prostate cancer study group. *J. Urol.*, 146, 1991, č. 5, s. 1321-1326
37. Tyrrell, C. J., Altwein, J. E., Klippel, F., Jurincic-Winkler, C., Varenhorst, E., Lunglmayr, G, Boccardo, F, Holdaway, I. M., Haeflinger, J. M., Jordaan, J. P: Comparison of an LHRH analogue (goserelin acetate, „Zoladex“) with combined androgen blockade in advanced prostate cancer: a final survival results of an international prostate cancer study group. *Eur. Urol.*, 37, 2000, č. 2, s. 205-211
38. Zalberg, J. R., Raghavan, D., Marshall, V., Thompson, P.J: Bilateral orchidectomy and flutamide versus orchidectomy alone in newly diagnosed patients with metastatic carcinoma of the prostate - an Australian multicenter trial. *Br. J. Urol.*, 77, 1996, č. 6, s. 865-869
39. Zvara, P., Horňák, M: Kombinovaná androgénna blokáda v liečbe pacientov s pokročilým karcinómom prostaty. *Lek. Obz.*, 40, 1991, č. 7, s. 399-401