

LEČENJE METASTATSKOG KARCINOMA PROSTATE

Sažetak: Uprkos značajnom napretku u dijagnostici i lečenju karcinoma prostate /CAP/, njegova incidenca i mortalitet su u stalnom porastu, tako da je, danas, to najčešće maligno obolenje muškaraca u zapadnim zemljama.

Uvođenjem prostata specifičnog antigena /PSA/ u dijagnostiku, izuzetno je povećan broj novootkrivenih ranih karcinoma. Međutim, i pored uspešnog lečenja lokalizovane bolesti, oko 25% ovih bolesnika razvija relaps bolesti u toku 10 godina.

Standardna terapija za bolesnike sa metastatskim CAP je hormonska deprivacija ili blokada. Na žalost, ona ima palijativni karakter sa medijanom trajanja odgovora od 12-24 meseca. Upravo zbog toga, izbor terapije mora biti strogo uplivisan njenim uticajem na kvalitet života bolesnika.

U radu se prikazuju najnoviji standardi u lečenju metastatskog karcinoma prostate, kao i aktuelne dileme u vezi toga.

Ključne reči: Karcinom prostate, metastaze, lečenje.

Abstract: Despite improvements in the early detection, diagnostic and therapy, prostate cancer (CAP) is a leading cause of illness and death among men in Western Europe and the United States. Due to prostate-specific antigen (PSA) screening, the majority of patients present with localised disease and are candidates for definitive local therapy. Despite undergoing radical prostatectomy or radiation therapy for localised disease, the actuarial 10-year likelihood of recurrence for these patients is approximately 25%.

Surgical or medical androgen deprivation therapy represents the standard therapeutic approach in the management of metastatic prostate cancer. Unfortunately, androgen ablation therapy is palliative, with a median duration of response of 12-24 months. Just because of that, the therapy choice should be strongly determined by therapy influence on the quality of life.

Key words: The current article critically reflects on the various therapeutic options in the management of metastatic prostate cancer.

Primarna hormonoterapija

U 60 godina dugoj istoriji lečenja CAP postignut je značajan uspeh, upravo primenom androgene blokade, tako da je to i dalje standardna terapija za metastatski stadijum bolesti. Tradicionalno, hormonska supresija se postiže hirurškom obostranom orhiektomijom. To je jednostavna, jeftina i bezbedna procedura, koja se može uraditi i u lokalnoj anesteziji. Ipak, ona je danas, zbog različitih psiholoških i kulturoloških razloga, neprihvatljiva za mnoge muškarce. Zato je u modernoj medicini, standardna terapijska opcija hemijska ili medikamentna kastracija LHRH agonistima. Dugo delujući LHRH agonisti /Goserelin, Diferelin/, koriste se u terapiji metastatskog CAP već 15 godina i danas su najčešća forma androgene blokade. Oni deluju na hipotalamus-hipofizagonade osovinu. Inicijalna stimulacija hipofiznih LHRH receptora može uzrokovati prolazni porast oslobađanja LH i FSH i posledično, povećanje produkcije testosterona / „flare up“ fenomen /,

koji se obično javlja unutar 2-3 dana nakon prve injekcije i nestaje do kraja prve nedelje terapije (1). Duže davanje ovih lekova uslovljava supresiju sekrecije LH i FSH i smanjenje produkcije testosterona. Kastracioni nivo postiže se za 2-4 nedelje (2). Konkomitatna ili istovremena primena perifernih antiandrogena /AA/ u trajanju od 2 nedelje, smanjuje mogućnost pojave „flare“ fenomena.

Pored hirurške i medikamentozne kastracije, u novije vreme primenjuju se i LHRH antagonisti koji se brzo i kompetitivno vezuju za LHRH receptore u hipofizi, izazivajući rapidan pad koncentracije LH, FSH i testosterona, bez „flare“ fenomena.

Uprkos tome što hormonska terapija efikasno smanjuje simptome uznapredovale bolesti i poboljšava kvalitet života u 80 do 90% bolesnika, za sada nema sigurnih podataka da utiče i na produženje preživljavanja.

Prema preporukama Evropskog udruženja medicinskih onkologa / ESMO Minimal Clinical Recommendations/(3), prva ili primarna hormonoterapija u metastatskom CAP je kastracija /medikamentna ili hirurška/. U drugoj liniji, primenjuju se periferni antiandrogeni, kortikosteroidi i progestini. U hormon rezistentnoj fazi bolesti, u koju ulaze skoro svi bolesnici, primenjuju se različiti oblici simptomatske i/ili suportivne terapije. Preporuke Evropske asocijacije urologa-EAU (4) i Nacionalnog udruženja američkih onkologa-NCCN (5) , iz 2005. godine, takođe su u skladu sa gore navedenim.

Aktuelne dileme

Koje su to dileme vezane za hormonsku terapiju metastatskog CAP?

Prvo, da li u primarnom pristupu primeniti samo kastraciju ili totalnu androgenu blokadu /kastraciju uz periferne antiandrogene/? Drugo, da li sa terapijom početi odmah, u asimptomatskoj fazi bolesti ili čekati razvoj simptoma? Zatim, da li primenjivati kontinuiranu hormonoterapiju ili intermitentnu? I na kraju, koju terapiju primeniti kada se razvije hormonska rezistencija na primarnu hormonoterapiju?

U pokušaju iznalaženja odgovora na ove dileme, ne treba zaboraviti da CAP ima dug prirodni tok /nekad i 10-tak godina/ i da konačnu odluku o terapiji, lekar mora donositi u saradnji sa bolesnikom koga leči. Poželjno je postići što idealniju ravnotežu između efikasne palijacije i prihvatljive toksičnosti terapije. Zato je imperativ u lečenju ovih bolesnika – individualizacija terapije.

Rane studije sugerisale su značajno bolje rezultate primenom totalne androgene blokade /TAB/ u odnosu samo na kastraciju (6). To je indukovalo sprovođenje mnogobrojnih randomizovanih studija koje su poredile TAB sa kastracijom. Urađen je i veći broj meta analiza. Ali, posle skoro 30 godina, rezultati su i dalje kontroverzni! Veći broj meta analiza sugerise poboljšanje preživljavanja primenom TAB-a (7,8). Međutim, iako postoji statistički značajna razlika u preživljavanju u korist TAB-a (smanjenje rizika od smrtnosti za 8% i produženje preživljavanja za oko 3%), ta statistička značajnost je još uvek nedovoljna da bi se prenela na jasnu kliničku korist i značaj za bolesnike (9). Jedna novija meta analiza (10), čak pokazuje negativan uticaj kombinacije kastracije i steroidnih antiandrogena, u smislu povećanja smrtnosti za 13%. Zbog toga se primena steroidnih antiandrogena u okviru TAB-a, danas, ne preporučuje kao terapijska opcija.

Znači, na osnovu većeg broja randomizovanih studija i meta analiza nisu potvrđene jasne indikacije za primenu TAB-a. Tek neka buduća istraživanja treba da definišu podgrupu bolesnika koja će zaista imati suštinsku korist od ovog oblika lečenja. Bez ponavljanih studija, na velikom broju bolesnika, i dalje nećemo imati odgovor na ovo pitanje.

Što se tiče optimalnog „timinga“ hormonoterapije, dilema je da li sa terapijom početi u asimptomatskoj fazi bolesti ili tek pošto se razviju simptomi. Biološka racionala za ranu inicijaciju je da se manji volumen bolesti može kontrolisati duže i da se mogu smanjiti komplikacije. Ova dilema odnosi se pre svega na tri kliničke situacije: novootkriveni lokalno uznapredovali CAP sa vrlo velikim rizikom za relaps bolesti; novootkriveni nodus pozitivnu, asimptomatsku metastat-

sku bolest i biohemijski relaps sa porastom PSA, nakon prethodne definitivne terapije inicijalno lokalizovanog CAP. Medical Research Council je sproveo vrlo važnu studiju vezanu za ovaj problem i tom prilikom je dokazano da rani tretman LHRH agonistima poboljšava srednje preživljavanje za 3 meseca (11). Iako još nema definitivnog konsenzusa, široko je prihvaćeno da u bolesnika sa lokalno uznapredovalim CAP i vrlo velikim rizikom za relaps, kao i u bolesnika sa metastatskom bolešću, sa hormonoterapijom treba započeti rano, a sa ciljem odlaganja progresije bolesti, prevencije komplikacija i eventualnog produženja preživljavanja.

Sledeća dilema odnosi se na dužinu davanja hormonoterapije. Jasno je da kontinuirana terapija sa sobom nosi i mnoge neželjene efekte /gubitak libida, disfunkcija erekcije, ginekomastija i mastodinija, povećanje telesne težine i masnog tkiva, anemija, osteoporoza, poremećaj raspoloženja i kognitivnih funkcija/. Zato je koncept intermitentne androgene blokade vrlo interesantan. Eksperimenti na animalnim modelima pokazali su da korišćenje androgene blokade u intermitentnom pristupu, odlaže vreme pojave rezistencije na hormonoterapiju. Znači, cilj ovakvog lečenja bi bio odlaganje androgene refrakternosti ali istovremeno i smanjivanje neželjenih efekata hormonske supresije. Uočeno je da kod bolesnika tretiranih TAB-om, u progresiji bolesti, prekid perifernih antiandrogena dovodi u oko 30% njih do poboljšanja /smanjenje bola i/ili smanjenje PSA/, u prosečnom trajanju od 12 nedelja (12). Smatra se da je ovaj fenomen verovatno zavisao od pojave mutacije androgenih receptora i njihove sposobnosti da koriste antiandrogene kao supstrat. Prednost primene LHRH agonista u odnosu na orhiektomiju, u ovom terapijskom modalitetu, je više nego očigledna. Primena LHRH agonista je reverzibilna kastracija, te se prekidom njihove primene, uklanja 95% androgene blokade. Nasuprot tome, orhiektomija je ireverzibilni proces, u okviru koga se može manipulirati samo primenom ili prekidom antiandrogena, koji su odgovorni za supresiju svega 5% testosterona. U toku su velike randomizovane studije faze III, na osnovu čijih rezultata ćemo biti jasnije opredeljeni o značaju ovog vida androgene blokade. Do tada, intermitentna hormonoterapija primenjuje se sa ciljem očuvanja hormonske senzitivnosti, poboljšanja kvaliteta života bolesnika, smanjenja rizika od komplikacija i sigurno, smanjenja troškova lečenja.

Hormonski rezistentan karcinom prostate /HRPC/

Definiše se kao objektivna progresija bolesti pri kastracionom nivou serumskog testosterona (manje od 0,5 ng/ml). U inicijalnom pristupu, 80-90% bolesnika je hormonski senzitivno. Primarna hormonska refrakternost je vrlo retka i to u slučajevima izrazito nediferentovanih tumora ili čak, primarnih neuroendokrinih tumora.

Postoje tri stadijuma hormonske senzitivnosti ćelija CAP. To su: androgen –zavisani stadijum, androgen nezavisni ali hormonski i dalje senzitivni stadijum i na kraju, hormonski kompletno nezavisni stadijum. U ranom stadijumu bolesti dominiraju androgen zavisne ćelije, a u toku kliničke evolucije, postaju dominantne ili androgen nezavisne ili hormon nezavisne ćelije. Na kraju, skoro svi endokrino lečeni karcinomi prostate ulaze u hormon-rezistentni stadijum bolesti.

Nakon rezistencije na primarnu hormonoterapiju, otvoreno je pitanje da li nastaviti sa primenom LHRH analoga, ako su oni inicijalno primenjeni u cilju kastracije. Nema randomizovanih studija koje bi potvrdile hipotezu da održavanje supresije testosterona ima određen benefit. Ipak, retrospektivne studije preporučuju nastavak bazične androgene blokade zbog toga što androgena stimulacija može usloviti razvoj životno opasnih komplikacija (13). Sve je više pobornika mišljenja da LHRH agoniste treba nastaviti, uz primenu sekundarne hormonoterapije /nesteroidni i steroidni antiandrogeni, gestageni, kortikosteroidi / kao i drugih oblika palijativne terapije – zračna terapija koštanih metastaza, bisfosfonati, antidolorozna terapija i hemioterapija.

Praktično, ukoliko je bolesnik u inicijalnom pristupu lečen kastracijom, u progresiji bolesti daju se periferni antiandrogeni. Ukoliko je primarno lečen TAB-om, prekidaju se antiandrogeni. Kod bolesnika koji su na početku lečenja, iz bilo kojih razloga primali velike doze antiandrogena,

u progresiji bolesti preporučuje se kastracija. U daljoj progresiji bolesti, preporučuju se sekundarna ili „salvage“ hormonoterapija, hemioterapija, bisfosfonati i ostala simptomatska i / ili suportivna terapija.

Dalji pokušaji primenom treće linije hormonoterapije, predmet su mnogih debata. U nekim slučajevima primenjuju se lekovi koji deluju na androgenu produkciju porekla nadbubrežnih žlezda, kao što je Ketokonazol (14), sa odgovorom od oko 10% i značajnim neželjenim efektima. Mogu se koristiti i male doze prednizona (10mg/dan), sa simptomatskim poboljšanjem u približno 10 % bolesnika. Međutim, prednizon se, u tom stadijumu bolesti, najčešće koristi u kombinaciji sa hemioterapijom. Na kraju, ulogu estrogena ne treba umanjiti. Čak i kod pretretiranih bolesnika, oni mogu usloviti dobru simptomatsku korist, ali je njihova primena ograničena čestim trombo-embolijskim komplikacijama.

Hemioterapija

Poslednje dve godine hemioterapija ulazi na velika vrata u lečenje HRPC. Do danas su testirani mnogi citotoksični lekovi, ali bez naročitog uspeha. To su epirubicin sa ili bez medroksiprogesterona, zatim sa mitomicinom i 5-fluorouracilom, kao i estramustin u raznim kombinacijama. Tanock, 1996. godine, uvodi hemioterapijski standard sa kombinacijom mitoksantrona i prednizona, koji su potvrdili značajnu palijaciju i poboljšanje kvaliteta života lečenih bolesnika (15). Tanock-ova šema održala se, kao standard, do 2004. godine, kada su objavljeni rezultati 2 velike randomizovane studije faze III, TAX 327 (16) i SWOG 9916 (17). U ovim studijama ispitivana je kombinacija docetaksela sa prednizonom ili estramustinom u odnosu na standardnu terapiju mitoksantron-prednizon. Potvrđen je bolji i brži simptomatski odgovor kao i smanjenje PSA, uz istovremeno statistički značajno produženje medijane preživljavanja u korist docetaksel kombinacije. Na osnovu ovih rezultata, zaključuje se da docetaksel-bazirana hemioterapija, postaje novi standard u lečenju HRPC. No, ne treba zaboraviti da će tek vreme potvrditi ili opovrgnuti optimalni hemioterapijski režim. Uz to, ne treba zaboraviti i nekoliko važnih specifičnosti bolesnika sa HRPC. To su uglavnom osobe starije životne dobi, sa mnogobrojnim komorbidnim stanjima, lošijeg opšteg stanja i sa malom hematopoetskom rezervom /česta infiltracija kostne srži/. Primena citotoksične terapije sa značajnim neželjenim efektima, na ovakvom terenu, može biti više štetna nego korisna. S druge strane, procena odgovora kod metastatskog CAP je vrlo komplikovana, jer merljive lezije često ne postoje. Radiografske promene na kostima, i kad se pojave, razvijaju se kasno i teške su za interpretaciju u okviru procene objektivnog odgovora na terapiju. Porast PSA za više od 50%, važan je prediktivni faktor za preživljavanje, ali promene PSA ne prate uvek simptomatski odgovor. Najčešće se odgovor procenjuje preko simptomatskog odgovora /benefita/, odnosno kvaliteta života bolesnika. Zbog svih ovih ograničenja, vrlo je bitno bolesniku predočiti sve pozitivne i negativne strane primene hemioterapije i samo uz dogovor sa njim, istu primeniti.

Nova saznanja u razumevanju molekularnih mehanizama koji su odgovorni za progresiju karcinoma prostate, identifikovala su potencijalne molekularne mete ciljne terapije. Veći broj studija koje su u toku, ispituju kombinaciju docetaksela sa kalcitriolom, talidomidom i bevacizumabom. Ispitivanje vakcine sa docetakselom je takođe u toku.

Zaključak

Terapija metastatskog karcinoma prostate je vrlo kompleksna. Optimalni tretman mora biti prilagođen specifičnim karakteristikama ove bolesti i očekivanom preživljavanju bolesnika. U višedecenijskoj istoriji lečenja postignut je dramatičan odgovor primenom androgene ablacije, ali su medijane vremena do progresije i ukupnog preživljavanja ostale relativno nepromenjene. Da-

kle, poboljšanje u preživljavanju meri se nedeljama ili mesecima, pre nego u godinama. Kad bolesnik jednom postane refraktor na hormonoterapiju, medijana preživljavanja je 9 do 12 meseci.

Upravo zato, lečenje u hormonski zavisnoj fazi bolesti treba da bude što efikasnije i bolje, korišćenjem različitih modaliteta hormonoterapije, uz individualizaciju terapije i uz strogo vođenje računa o što manjem narušavanju kvaliteta života ovih bolesnika.

Napori u istraživačkom radu na iznalaženju terapije koja će produžiti život u HRPC, konačno su urodili plodom. Kombinacija docetaksel i prednizon postaje novi hemioterapijski standard u lečenju ove faze bolesti. To postaje platforma za translaciona istraživanja novih agenasa i boljih terapijskih kombinacija.

Iako metastatski karcinom prostate ostaje i dalje neizlečiva bolest, u poslednjih 15 godina postignut je realan progres sa izmenom paradigme lečenja. Dugotrajna palijacija i umereno, ali stvarno produženje preživljavanja više ne svrstavaju HRPC u hemio-rezistentnu bolest. Konačno, počinjemo da ostvarujemo suštinski uticaj na mortalitet ovog malignog obolenja, primenom različitih savremenih multi-modalitetnih pristupa u lečenju.

Reference

1. Agarwal DK, Costello AJ, Peters J, Sikaris K, Crowe H.: Differential response of prostate specific antigen to testosterone surge after luteinizing hormone-releasing hormone analogue in prostate cancer and benign prostatic hypertrophy. *BJU Int* 2000, 85:690-695.
2. Limonta P, Montagnani MM, Moretti RM.: LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action. *Expert Opin Investig Drugs* 2001, 10, 709-720.
3. ESMO Minimum Clinical Recommendation for diagnosis, treatment and follow-up of prostate cancer. *Annals of Oncology* 16(supplement 1), 134-136, 2005.
4. G. Aus, C.C. Abbou, M. Bolla, A Heidenreich et al: Guidelines on prostate cancer, European Association of Urology, update march 2005.
5. Prostate cancer-Clinical Practice Guidelines in Oncology NCCN-v.2-2005.
6. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med*, 1989, 321, 419-434.
7. Anonymous. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: overview of 22 randomised trials with 3283 deaths in 5710 patients. Prostate cancer Trialists Collaborative Group. *Lancet* 1195, 346, 265-269.
8. Anonymous. Maximum androgen blockade in advanced prostate
9. Klotz L.: A re-assessment of the role of combined androgen blockade for advanced prostate cancer. *BJU Int*, 2004, 93, 1177-1182.
10. Fitzpatrick JM.: Experiences in Advanced and Metastatic prostate Cancer. *European Urology (supplements 1)*, 2002, 39-43.
11. Nair B, Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002, 1, CD003506.
12. Kelly WK. Endocrine withdrawal syndrome and its relevance in the management of hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol* 1998, 34 (suppl. 3), 18-23.
13. Manni A, Bartholomew M, Caplan R, et al. Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcome. *J Clin Oncol*, 1998, 6, 1456-1466.
14. Small EJ, Halabi S, Dawson NA et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol* 2004, 22, 1025-1033.
15. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al.: Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996, 14, 1756-1764.

16. Tannock IF, De Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004, 351(15), 1502-1512.
17. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004, 351(15), 1513-1520.