

# Hormonalno liječenje raka prostate

prim. mr. sc. Rudolf Tomek

Služba za internističku onkologiju i kemoterapiju, Klinika za tumore, Zagreb

U posljednjih dvadesetak godina liječenje raka prostate značajno je usavršeno zahvaljujući ranom otkrivanju i dijagnosticanju bolesti u ranom/lokaliziranom stadiju u sve većeg postotka bolesnika. Usporedo s poboljšanjima u dijagnostici i lokalnom načinu liječenja raka prostate došlo je do golemog napretka i u hormonskom liječenju tog, o hormonima najovisnijeg, ljudskog tumora. Kastracija, odnosno obostrana orhidektomija, nekad jedini način liječenja, danas je, osim u rijetkim indikacijama, opsoletna. Razvijeni su i u svakodnevnu kliničku praksu uvedeni lijekovi koji dovode do deprivacije testosterona supresijom sinteze (LHRH-agonisti) ili sprječavaju vezivanje testosterona na receptore u tkivu tumora (antiandrogeni). Danas ne postoji opće prihvaćen konsenzus koji je lokalni način liječenja najbolji u pojedinom stadiju bolesti, ali klinički pokusi jasno pokazuju da je hormonalno liječenje korisno u svim stadijima bolesti, pa čak i u prevenciji

**R**ana dijagnoza (PSA-probir!) i usavršeno liječenje doveli su, usprkos porastu incidencije, do pada smrtnosti od raka prostate.<sup>1</sup> Randomizirani klinički pokusi pokazali su da bolesnici s lošim prognostičkim činiteljima imaju značajno produljeno i sveukupno i specifično preživljenje od raka prostate, ako su u početku liječeni kombinacijom više načina liječenja (kirurgija, radioterapija, hormonska terapija).<sup>2,3</sup> Smanjenje smrtnosti od raka prostate postignuto je uglavnom zahvaljujući upotrebi hormonalnog liječenja u ranim, stadijima bolesti. Najilustrativniji su podaci Prostate Cancer Trialists Collaborative Group, koji su pokazali da je primjena hormonalne terapije u nemetastatskim stadijima bolesti, u posljednjih deset godina, poboljšala desetogodišnje preživljenje za 12-20%.<sup>4</sup> Istovremeno se značajno povećala primjena ranog hormonalnog liječenja u okviru različitih multimodalnih strategija.<sup>5</sup> Premda danas još uvijek ne postoji suglasje o tome koji je način liječenja najbolji/najprihvatljiviji za bilo koji stadij raka prostate, klinički pokusi jasno pokazuju da je hormonalno liječenje korisno u svim stadijima, pa čak i u prevenciji.<sup>6</sup>

## Patofiziološka načela hormonalnog liječenja raka prostate – osnovni lijekovi i postupci

Huggins i Hodges su 1941. objavili značajna povlačenja uznapredovalog i metastatskog raka prostate nakon kirurške kastracije ili primjene visokih doza estrogena uvevši tako koncept ovisnosti karcinoma prostate o androgenima.<sup>7,8</sup> Deprivacija, ablacija, odnosno uklanjanje djelovanja androgena na stanice karcinoma prostate, postalo je tada, i do danas ostalo, glavno načelo u hormonskom liječenju raka prostate. Obostrana orhidektomija i visoke doze estrogena postale su standard za liječenje uznapredovalog raka prostate. Tek posljednjih dvadesetak godina u široku kliničku praksu uvedena su medikamentozna sredstva koja nemaju po život opasnih nuspojava: LHRH-agonisti/superagonisti, antiandrogeni inhibitori sinteze adrenalnih androgena, 5- $\alpha$ -reduktaza inhibitori, kombinirana androgena blokada i, u najnovije vrijeme, LHRH-antagonisti.

Radi boljeg razumijevanja načela liječenja i zahvatnih mjesta pojedinih lijekova potrebna je kratka rekapitulacija hormonalne regulacije rasta karcinoma prostate.

Glavni potičući hormon za rast i normalnog žljezdanog tkiva unutar prostate i adenokarcinoma prostate je testosteron, koji unutar ciljane stanice djelovanjem encima 5- $\alpha$ -reduktaze biva pretvoren (reduciran) u dihidrotetosteron (DHT). DHT se veže na androgeni receptor, a kompleks DHT-receptor zatim na akceptorsko mjesto DNK.<sup>9,10</sup> To vezivanje dovodi do sinteze proteina i do specifičnog

staničnog odgovora kao što su rast, umnažanje i sekrecija.<sup>11</sup> Androgeni receptor je ligand ovisni potičući činitelj transkripcije.<sup>14</sup> Androgeni hormoni u ljudi potječu iz dva izvora. Veći dio (60-70%) iz testisa koji androgene izlučuju stimulirani od gonadotropnih hormona (LH i FSH) koje izlučuje prednja hipofiza pod utjecajem gonadotropin oslobađajućeg hormona (GnRH; LHRH) iz hipotalamusa. Visoka razina testosterona u serumu djeluje i na androgene receptore u hipotalamusu i hipofizi i putem povratne sprege snižava ili potpuno zaustavlja izlučivanje GnRH i gonadotropina. Jednaki učinak imaju i estrogene djelujući na estrogene receptore u hipotalamusu i hipofizi.

Drugi izvor androgena je kora nadbubrežne žlijezde, a danas se smatra da je ona odgovorna za lučenje čak 40% androgena.<sup>12</sup> Kora nadbubrežne žlijezde izlučuje inaktivne prekursori (androstendion, dehidroepiandrosteron i dehidroepiandrosteron sulfat) koji, u perifernim tkivima, ali i u ciljnim tkivima kao što su prostata i stanice karcinoma prostate, budu pretvoreni u snažne androgene. Tako stvoreni hormoni onda djeluju u stanicama u kojima su nastali. Takav način nastanka i djelovanja hormona naziva se intrakrino djelovanje i potpuno je novo područje istraživanja u ljudskoj endokrinologiji odnosno hormonalnoj regulaciji rasta ciljnih tkiva i tumora (intrakrinologija).<sup>13,14</sup> Osim androgena, važnu, premda ne još i potpuno razjašnjenu ulogu u poticanju rasta i izlučivanja tkiva prostate i karcinoma prostate imaju i estrogene, peptidni hormoni kao što su prolaktin i hormon rasta te neki tkivni činitelji rasta (TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , EGF, FGF).<sup>14,16,17</sup> Prestanak djelovanja androgena na stanice karcinoma i tkivo prostate može se postići na sljedeće načine:

1. Uklanjanjem testosterona iz testisa; kastracija operacijska ili medikamentozna (obostrana orhidektomija, GnRH-agonisti/antagonisti, estrogene)

2. Blokiranje vezivanja androgena na receptore u ciljnim tkivima (antiandrogeni)

3. Združenom primjenom kastracije i antiandrogena-kombinirana (kompletna, potpuna, maksimalna) androgena blokada

4. Inhibicija sinteze ekstragonadnalnih androgena (ketokonazol, aminoglutetimid)

U trenutku dijagnoze 80% karcinoma prostate su visoko hormonski osjetljivi i androgenski ovisni. Većina će unutar 18-36 mjeseci od početka liječenja postati hormonski neovisna. Orhidektomija ili medikamentozna kastracija (DES, GnRH-agonisti, GnRH-antagonisti) dovodi do povlačenja bolesti u 60-75% bolesnika s uznapredovalim rakom prostate. Povlačenje bolesti se očituje u nestanku simptoma bolesti kao što su bolovi u kostima i tegobe u donjem dijelu urogenitalnog trakta, poboljšanju općeg tjelesnog stanja bolesnika

i sniženju, normalizaciji i koji put čak i nestanku PSA u serumu. Remisija (povlačenje) bolesti nastaje brzo i, kod uznapredovale metastatske bolesti, prosječno traje oko 18 mjeseci, 10-16% bolesnika živi dulje od 10 godina, ali 10% čak i kraće od 6 mjeseci.<sup>20</sup> Hormonskom terapijom u ranijim stadijima bolesti postižu se nekoliko puta dulje remisije, pa čak i izlječenja. U karcinomu prostate, nakon prestanka androgene stimulacije, dolazi do pojave apoptoze, a smanjuje se i volumen čitave žlijezde.<sup>16</sup> Kastracijom, operacijskom ili medikamentoznom, uklanja se samo testosteron porijeklom iz testisa i već to nepotpuno uklanjanje androgena dovodi do povlačenja bolesti u tako visokom postotku, što znači da je karcinom prostate najosjetljiviji od svih ljudskih hormonski ovisnih tumora, osjetljiviji i od karcinoma dojke. Tu visoku hormonsku senzitivnost valja do maksimuma iskoristiti pažljivom i promišljenom primjenom sredstava koja stoje na raspolaganju. Na žalost uklanjanje androgena iz organizama postignuto bilo kojim načinom dovodi i do nepoželjnih nuspojava. To su prije svega nestanak libida i gubitak potencije, napadi vrućine i crvenila (*hot flashes*, "valunzi"), depresija, zatim anemija, sarkopenija i osteoporoza, gubitak sekundarnih spolnih osobina kao što je prestanak rasta brade, a tome treba pribrojiti i psihološke učinke gubitka testisa kod muškaraca. Estrogeni koji su se također vrlo dugo upotrebljavali u liječenju raka prostate (*diethylstilbestrol*, DES) doveli su često do teških, koji puta i smrtonosnih, kardio i cerebrovaskularnih komplikacija.<sup>19,20,52-54</sup> Zbog tih nuspojava, a najviše zbog psiholoških razloga, početak hormonalnog liječenja karcinoma prostate često se odgađa do vrlo kasnih stadija bolesti kada su bolovi već vrlo jaki ili je bolest tako daleko uznapredovala da je bolesnika onesposobila za iole normalan život (uroopstruktivne smetnje, anemija, mršavljenje, umor, edemi). U tako kasnom stadiju s mnogobrojnim metastazama i velikom tumorskom masom uspjeh liječenja je često vrlo slab i kratkotrajan. Događa se isto što i kod drugih karcinoma i drugih načina liječenja, porastom mase tumora gubi se hormonska senzitivnost i značajno slabi učinkovitost liječenja.<sup>18</sup> Na taj se način kompromitira vrlo učinkovit i koristan način liječenja. Danas kada postoje sigurna i netoksična sredstva za medikamentoznu kastraciju operacijska kastracija je postala opsoletna i vrlo se rijetko koristi, uglavnom onda kada je potreban vrlo brz učinak. U vezi primjene androgen ablativnog liječenja još uvijek, međutim, postoje dvojbe oko vremena početka liječenja – početi odmah u trenutku dijagnoze (prije, uz ili nakon radikalnog lokalnog liječenja i koliko dugo), ili ga odgoditi do trenutka progresije kada se pojave simptomi – zatim oko načina – upotrijebiti monoterapiju, združenu androgenom blokadu ili možda liječenje antiandrogenima koje održava potenciju – i na kraju oko načina primjene – trajno ili intermitentno.<sup>15</sup> Nakon provedenih nekoliko desetaka velikih randomiziranih, prospektivnih kliničkih pokusa, odgovori na ta pitanja mnogo su jasniji.

Zbog vrlo visokog postotka odgovora, relativno dobre podnošljivosti i činjenice da su tek posljednjih godina pronađeni djelotvorni kemoterapijski protokoli, hormonska terapija je i danas glavni terapijski postupak u liječenju bolesnika s karcinomom prostate.

Važnije povijesne odrednice u razvoju hormonske terapije raka prostate navedene su u TABlici 1.

### GnRH-agonisti u liječenju bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim karcinomom prostate

Otkriće aminokiselinske strukture GnRH, dekapetida kojeg izlučuje hipotalamus i koji potiče hipofizu na lučenje LH i FSH,<sup>22,23</sup> omogućilo je njegovu sintezu i nakon 4-5 godina na raspolaganju su bili GnRH-superagonisti sa 100 do 200 puta jačom aktivnosti na lučenje gonadotropina nego prirodni GnRH.<sup>35</sup> Namjena tih superagonista je bila liječenje neplodnosti očekujući da će primjenom tih snažnih stimulatora izlučivanja gonadotropina doći do povećanja težine testisa i koncentracije testosterona u serumu. Međutim, pokazalo se upravo suprotno. Nakon dugotrajnije primjene GnRH-superagonista došlo je do smanjenja težine testisa i pada testosterona u serumu na kastracijsku razinu. Učinak je bio iznenađenje za sve koji su se bavili tom problematikom i provjeren je višestruko na eksperimentalnim životinjama uz potvrdu uvijek istog rezultata; nakon kratkotrajnog povećanja razine testosterona u serumu u početku primjene uslijedio bi trajni pad na kastracijsku razinu. Postalo je očito da je otkriveno novo sredstvo kojim se može postići medikamentozna kastracija bez operacijskog odstranjenja testisa ili primjene visokih doza estrogena. Uslijedila je primjena u liječenju bolesnika s rakom prostate i 1980. objavljeni su prvi rezultati u liječenju bolesnika s karcinomom stadija B.<sup>25</sup> Kod tog bolesnika došlo je do većeg pada DHT, koji je jači androgen od testosterona. To je bio prvi dokaz da je primjenom GnRH-agonista moguće postići medikamentoznu kastraciju kod muškaraca. Nuspojave su bile minimalne, i to one uzrokovane padom testosterona. Mogućnost da se kastracijska razina testosterona postigne djelotvornim i sigurnim medikamentoznim sredstvom bez potrebe za orhiektomijom ili primjenom pogibeljnih doza estrogena izazvala je u svijetu velik interes i potaknula je veliki broj kliničkih pokusa, koji su doveli do pojave većeg broja komercijalno dostupnih GnRH agonista s jednakim mehanizmom djelovanja i učinkovitošću. Randomizirani pokusi u kojima su GnRH uspoređeni s orhiektomijom i DES-om pokazali su njihovu jednaku učinkovitost, ali bez štetnih nuspojava, osim učinaka kastracije.<sup>36,37</sup> U metaanalizi 28 randomiziranih pokusa utvrđeno je da je medikamentozna kastracija GnRH-agonistima u liječenju bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim karcinomom prostate jednaka orhiektomiji u pogledu remisija i preživljenja.<sup>38</sup> Liječenje LHRH-agonistima postalo je metoda izbora za sve bolesnike s karcinomom prostate kod kojih postoji potreba za kastracijom. LHRH-agonisti postali su temelj moderne hormonske terapije raka prostate. Vezano uz kliničku primjenu LHRH-agonista važno je upozoriti na kliničku manifestaciju kratkotrajnog povišenja razine testosterona u serumu neposredno nakon početka primjene LHRH-agonista (7-14 dana) koja je posljedica prolaznog pojačanog lučenja gonadotropina i koja dovodi do prolaznog pogoršanja simptoma. Ta se pojava naziva tumorski fler ili samo fler (engleski *flare*: nagli plamsaj), a sačinjavaju je izne-

Tablica 1. Povijesne odrednice u razvoju hormonoterapije raka prostate

Godina	Odrednica
1941. Huggins i Hodges <sup>7,8</sup>	Uvođenje orhiektomija i estrogeni u liječenje uznapredovalog raka prostate
1959. VACURG	Osnivanje
1967. VACURG <sup>19,20</sup>	Prvi izvještaji
1967. Neri et al. <sup>21</sup>	Prvi nesteroidni, pravi antiandrogen s djelovanjem isključivo na androgene receptore; flutamid
1971. Schally etl. i Guillemin et al. <sup>22,23</sup>	Struktura LHRH
1979. Wang et al. <sup>24</sup>	Otkriće PSA (prostatični seminoprotein)
1980. Labrie et al. <sup>25</sup>	LHRH prvi puta primijenjen kod bolesnika s karcinomom prostate
1982. Labrie et al. <sup>26</sup>	Prvi bolesnik liječen kombiniranom androgenom blokadom
1988. Daver et al. <sup>27</sup>	Uvođenje PSA-testiranja u široku medicinsku praksu
1989. Crawford et al. <sup>28</sup>	NCI-pokus; prvi puta produljenje preživljenja u bolesnika s metastatskim karcinomom prostate maksimalnom androgenom blokadom
1994. Labrie et al. <sup>29</sup>	Neoadjuvantna primjena kombinirane androgene blokade prije prostatektomije
1997. Bolla et al., Pilepich et al. <sup>30,31</sup>	Produljenje preživljenja kod lokalno uznapredovale bolesti s adjuvantnom hormonoterapijom LHRH-agonistom.
1997. MRC <sup>33</sup>	Rana hormonoterapija značajno produljuje preživljenje od kasne
2004. Tannock et al., Petrylak et al. <sup>34,35</sup>	Kemoterapija(docetaksel) produljuje preživljenje bolesnika s hormono-neovisnim karcinomom prostate

nadno pojačanje bolova u kostima, crvenilo kože, osobito oko kožnih lezija ili iznad koštanih metastaza, te hiperkalcemija. Fler se obično javlja u prvim danima nakon početka hormonoterapije, ali se može javiti i bilo kada za vrijeme hormonoterapije. Zbog dramatične kliničke slike često liječnika, osobito neiskusnog, navede na pomisao da se radi o progresiji bolesti ili o alergijskoj reakciji te da treba prekinuti hormonoterapiju. Međutim, pomnom kliničkom obradom ne nalazi se objektivnih znakova pogoršanja bolesti niti povećanja tumorske mase. U mnogim slučajevima fler je dobar prognostički pokazatelj i zapravo je znak da je tumor hormonoovisan i da reagira na hormonsko liječenje. Zbog toga ne treba prekidati započeto liječenje, nego odgovarajućim simptomatskim liječenjem (najčešće antiandrogenima) i kontrolom hiperkalcemije omogućiti bolesniku da prebrodi tu vrlo neugodnu pojavu. U daljnjem tijeku primjene LHRH-analoga dolazi do deregulacije LHRH receptora i stanica hipofize te izlučivanje gonadotropina prestane dovodeći do pada testosterona u serumu na kastracijsku razinu. Da bi se prevenirao fler, prije početka liječenja i prvih nekoliko tjedna liječenja LHRH-agonistima bolesnicima se daju nesteroidni antiandrogeni.

U skupini GnRH-agonista postoji više preparata: goserelin (Zoladex), koji je i najupotrebljavaniji, triptorelin (Decapeptyl CR), leuprorelin (leuprolid, Lucrin Depot) i histrelin (Vantus). U Hrvatskoj je samo goserelin registriran za liječenje karcinoma prostate i na listi je HZZO-a. Druga skupina lijekova koji se već dugo koriste u liječenju raka prostate su antiandrogeni, odnosno blokatori androgenih receptora. Oni se kompetitivno vežu na androgene receptore u stanici karcinoma prostate onemogućujući na taj način vezivanje cirkulirajućeg testosterona, testikularnog ili ekstrapodalnog porijekla, i sprječavaju aktivaciju ciljnih gena androgena. U liječenju se upotrebljavaju kao monoterapija ili združeno s GnRH-agonistima ili orhiekotomijom, kao kombinirana androgena blokada. Tradicionalno se u liječenje uvode u drugoj liniji nakon pojave progresije bolesti uz kastraciju. U posljednje vrijeme sve se češće upotrebljavaju i kao monoterapija u prvoj liniji liječenja bolesnika kojima su nuspojave kastracije neprihvatljive.<sup>39</sup> Dijele se prema strukturi molekule na steroidne i nesteroidne ili prave ("pure") antiandrogene.

Od steroidnih antiandrogena jedini predstavnik, još uvijek u upotrebi, je ciproteron acetat, koji ima progesteronsku strukturu molekule pa osim na androgene receptore u ciljnim tkivima djelomično djeluje i na progesteronske receptore u hipotalamusu, dovodeći tako i do smanjenja lučenja LH iz hipofize, pa onda i do smanjenja testosterona u serumu (na 60-70% od normale), gubitka libida, nestanka muških sekundarnih spolnih osobina i razvoja bolne ginekomastije i pojave erektilne disfunkcije, slično kao i GnRH-agonisti.<sup>40-42</sup> Zbog progesteronske strukture ima izražene kardiovaskularne i tromboembolijske nuspojave, što ga čini prilično neprikladnim za primjenu.<sup>40,41</sup> Djelovanje mu je kratko, 6-9 mjeseci,<sup>42,43</sup> pa neki preporučaju uz ciproteron i primjenu malih doza estrogena, što zapravo znači neku vrstu kombinirane androgene blokade steroidnim preparatima, a to uključuje i neprihvatljive štetne nuspojave. Zbog tih zbunjajućih osobina i loših rezultata u kombiniranoj androgenoj blokadi, ciproteron u SAD-u nema odobrenje za liječenje raka prostate. Nedavno objavljeni rezultati randomiziranog pokusa u kojem je uspoređena monoterapija ciproteronom s monoterapijom flutamidom govore da je ciproteron jednako djelotvoran kao flutamid, ali je, u tom pokusu, pokazao manju toksičnost.<sup>59</sup>

Nesteroidni ili "pravi" antiandrogeni, s druge strane, vežu se isklju-

čivo na androgene receptore u tkivu prostate i hipotalamusa onemogućujući vezivanje testosterona. Vezivanjem na centralne androgene receptore prekidaju petlju povratne sprege, pa uz njihovu primjenu dolazi do porasta razine testosterona u serumu, premda testosteron rijetko prelazi gornju fiziološku granicu.<sup>44</sup> Monoterapija pravim antiandrogenima zbog toga, kod velikog dijela liječenih, ne uzrokuje gubitak libida i potencije, gubitak koštane i mišićne mase je neznan, a osjećaj samopouzdanja i sposobnost emopoeze su održani. Kardiovaskularne i tromboembolijske nuspojave također se ne javljaju, što je dodatna prednost takvog načina liječenja.<sup>45</sup> Od nesteroidnih antiandrogena u kliničkoj upotrebi su tri: flutamid, bicalutamid i nilutamid. Prva dva su na raspolaganju i u Hrvatskoj.

Flutamid je prvi otkriven i u kliničkoj je upotrebi više od 30 godina.<sup>21</sup> Uglavnom se upotrebljava kao dio kombinirane androgene blokade i kao monoterapija u drugoj liniji (progresija bolesti nakon kastracije).<sup>46,47</sup> Primjenjuje se u dozi od 3x250 mg na dan. Najčešće nuspojave su proljev, hepatotoksičnost i ginekomastija.

Bicalutamid je najnoviji i najspektivniji od raspoloživih antiandrogena. Slabo prolazi hematoencefalnu barijeru pa ima vrlo mali utjecaj na lučenje LH te je razina testosterona u serumu najčešće nepromijenjena i stabilna.<sup>48</sup> Pokazao je različitu djelotvornost ovisno o dozi i o stadiju bolesti. U dozi od 50 mg na dan je slabije djelotvoran od kastracije,<sup>49</sup> i u toj se dozi uglavnom primjenjuje združeno s GnRH-agonistima kao kombinirana androgena blokada. U dozi od 150 mg i M0 bolesnika jednako je djelotvoran kao kastracija,<sup>50</sup> kod bolesnika s uznapredovalom i metastatskom bolešću, bicalutamid se pokazao jednako djelotvoran u pogledu sveukupnog preživljenja i preživljenja bez znakova progresije u odnosu na goserelin + flutamid (kompletna androgena blokada).<sup>51</sup> Posebnu pažnju glede primjene antiandrogena u monokemoterapiji valja posvetiti opažanju iz randomiziranog pokusa da liječenje monoterapijom antiandrogenima može odgoditi pojavu androgen rezistencije u bolesnika s lokano uznapredovalim rakom prostate.<sup>55</sup>

Nesteroidni "pravi" antiandrogeni u monoterapiji pružaju, čini se, znatno bolju kvalitetu života uz gotovo jednake rezultate liječenja kao i kombinirana androgena blokada. To je potaknulo njihovu sve veću primjenu u bolesnika s ranim nemetastatskim stadijima bolesti i adjuvantnu primjenu nakon zračenja ili radikalne prostatektomije.

Spoznavaju da stanice karcinoma prostate i tkiva zdrave prostate konvertiraju inaktivne prekursore androgena u dihidrotestosteron<sup>13-15</sup> dovela je do stvaranja koncepta kombinirane ili potpune androgene blokade, tj. istovremene primjene LHRH-agonista i antiandrogena.<sup>26,37,38</sup> Taj je koncept stekao široku popularnost i proveden je veliki broj kliničkih pokusa koji su vrednovali takav način liječenja.<sup>38</sup> Provedeno je ukupno 36 randomiziranih pokusa, ali je u samo 3 pokusa kombiniranom androgenom blokadom postignuto statistički značajno dulje sveukupno vrijeme preživljenja.<sup>38,60,61</sup> Metaanaliza tih pokusa pokazala je da se kombiniranom androgenom blokadom postiglo svega 3% statistički značajno dulje sveukupno preživljenje u odnosu na kastraciju. Međutim, subanaliza je pokazala da su bolesnici koji su uzimali steroidni antiandrogen (ciproteron) imali 13% kraće preživljenje, a oni koji su uzimali nesteroidni antiandrogen 8% dulje sveukupno preživljenje.<sup>38,60,61</sup> Sveukupno uzevši srednje preživljenje bolesnika na kombiniranoj androgenoj blokadi bilo je 35-36 mjeseci, a onih liječenih samo kastracijom 32-33 mjeseca. Zbog te činjenice kombiniranu androgenu blokadu valja razmotriti kao mogućnost liječenja bolesnika s metastatskim rakom prostate.

Tablica 2. Prognostičke skupine u lokaliziranom raku prostate<sup>56</sup>

Skupina rizika	Kriteriji	% recidiva nakon lokalnog radikalnog liječenja	Snizuje rizik	Povisuje rizik	Potrebne dodatne pretrage
Niski	PSA <10 ng/mL, Gleason ≤6 (ne gradus 4/5), T1, T2a	6-20	Gleason 2-4, <50% pozitivne biopsije, PSA <6 ng/mL	>50% pozitivne biopsije	Nikakve dodatne pretrage nisu potrebne
Srednji	PSA 10-20 ng/mL, Gleason 7, T2b(T2c)	34-60	<50% pozitivne biopsije, PSA <15ng/ml, Gleason 1'	>50% pozitivne biopsije, Gleason 4/3	Scintigrafija skeleta za PSA> 15 ng/mL
Visoki	PSA >20 ng/mL, Gleason 8-10, T2c(T3a)	50-100			Scintigrafija kostiju, CT/MR zdjelice

Tablica 3. Mogućnosti liječenja nemetastatskog raka prostate

Osobine bolesnika	Rizik recidiva	Opcije liječenja
T1,T2a, PSA < 10 ng/mL, Gleason ≤6	Nizak	Opservacija(WW), RP, RT, 3D-RT, brahiterapija + hormonoterapija
T2b, PSA 10-20 ng/mL	Srednji	Opservacija (WW), RP, RT, 3D-RT, brahiterapija + hormonoterapija
T2c,T3,T4, PSA > 20 ng/mL, Gleason ≥8	Visok	RT, RP, 3D-RT, brahiterapija + RT + hormonoterapija

Ostali lijekovi se manje koriste u liječenju bolesnika s rakom prostate. Blokatori konverzije testosterona u dihidrotestosteron se upotrebljavaju za liječenje benigne hiperplazije prostate i prevenciju nastanka karcinoma, a tek se u novije vrijeme uvode u liječenje karcinoma u različitim kombiniranim protokolima. LHRH-antagonisti najnovija su skupina i njihovo je djelovanje obećavajuće, ali je klinička primjena otežana izraženim i čestim alergijskim reakcijama.

Zahvaljujući PSA probiru kod velike većine bolesnika dijagnoza raka prostate postavlja se u ranim lokaliziranim i lokalno uznapredovalim stadijima bolesti. Ti se bolesnici podvrgavaju lokalnim radikalnim metodama liječenja s ciljem izlječenja (radikalna prostatektomija, radioterapija, brahiterapija, krioterapija). Nažalost, 12-56% tako liječenih bolesnika će unutar 5 godina doživjeti PSA-recidiv.<sup>56</sup> Svi bolesnici nisu u jednako velikoj pogibelji recidiva. Zbog toga je korisno procijeniti visinu rizika za svakog bolesnika u trenutku dijagnoze i liječenje planirati na temelju tog rizika. Standardna kliničko-patološka korelacija pokazala se najboljim načinom za postavljanje prognoze. Uzimajući u obzir veličinu i proširenost primarnog tumora (klinički T i N stadij), stupanj diferencijacije tumora (Gleason score), razinu PSA u serumu u trenutku dijagnoze te postotak biopsičkog tkiva zahvaćenog tumorom, moguće je ove bolesnike svrstati u tri skupine prema veličini rizika PSA-recidiva (nizak, srednji i visoki rizik).<sup>56,57</sup> Kriteriji za razvrstavanje tih bolesnika u skupine prikazan je u TABlici 2. Prikazani sustav određivanja rizika dobar je temelj za racionalan pristup bolesnicima s lokaliziranim/ lokalno uznapredovalim rakom prostate i za planiranje liječenja i predviđanje ishoda. Kasnijim istraživanjima utvrđeno je da se na temelju ove sheme vrlo dobro može previdjeti i tumor-specifično preživljenje, a ne samo PSA-recidiv (biokemijski ili serumski recidiv).<sup>58</sup> To istovremeno potvrđuje da je PSA-recidiv dobar pokazatelj daljnjeg tijeka bolesti.

Kod bolesnika iz prve skupine s niskim rizikom može se s vrlo velikim izgledima za definitivno izlječenje primijeniti bilo koji od standardnih načina lokalnog radikalnog liječenja (radikalnu prostatektomiju po Walshu, zračenje vanjskim snopom, brahiterapiju). Kako kod većine bolesnika iz ove skupine treba desetak godina da se pojave prvi simptomi bolesti i da je vjerojatno preživljenje dulje od 10 do 15 godina, može se kod starijih bolesnika s ozbiljnim komorbiditetom odustati od bilo kakvog neposrednog liječenja i podvrgnuti ih samo pažljivoj opservaciji ("Watchful waiting"). Rezultati najnovijih pokusa pokazuju da hormonoterapija i kod tih bolesnika može pridonijeti produljenju preživljenja.

Bolesnici iz skupine s visokim rizikom najvjerojatnije već imaju okultne metastaze te je kod njih vjerojatnost izlječenja standardnim načinima liječenja minimalna. Kod njih treba primijeniti najnovije načine liječenja ili ih uključiti u klinička istraživanja. Združeni način liječenja koji uključuje ranu/adjuvantnu hormonoterapiju kod takvih bolesnika donosi najviše koristi.

Bolesnici sa srednjim rizikom najčešće nakon lokalnog liječenja dobivaju lokalne recidive te kod njih treba primijeniti modificirane lokalne načine liječenja (opsežniji operacijski zahvati, 3D-konformalna radioterapija i veće doze zračenja). Najnoviji pokusi pokazuju da uključivanje adjuvantne hormonoterapije i kod tih bolesnika donosi boljitak.

U TABlici 3. prikazane su opcije liječenja koje se danas primjenjuju za pojedini profil bolesnika. Hormonoterapija je moguća u svim rizičnim skupinama, a u nekima je obavezna. Valja je primjenjivati prema odredbama specijalista. ■

## LITERATURA

- Recent trends in mortality rates for four major cancers, by sex and race/ethnicity- United States. 1990-1998. MMWR Rep 2002; 51(3):49.
- Sabdler HM. Optimizing hormone therapy in localize prostate cancer: focus on external beam radiotherapy. J Urol 2004; 172(5 Pt 2):38-41.
- Gomella LG, Zeltser I, Valicenti RK. Use of neoadjuvant and adjuvant therapy to prevent or delay recurrence of prostate cancer in patients undergoing surgical treatment for prostate cancer. Urology 2003; 62 Suppl 1:46-54.
- Peto R, Dalesio O, on behalf of Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group(EBCTCG) and the Prostate Cancer Trialists Collaborative Group(PCTCG): Breast and prostate cancer: 10-years survival gains in the hormonal adjuvant treatment trials. 12<sup>th</sup> European Cancer Conference(ECCO) Copenhagen, September 2003. EJC 2003; Suppl 1: Abstract 328, s 101.
- Cooperberg MR, Grossfeld GD, Lubeck DP, et al. National practice patterns and time trends in androgen ablation for localized prostate cancer. J Natl Cancer Inst. 2003; 95(13):981-9.
- Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM et al. The influence of finasterid on the development of prostate cancer. N Eng J Med 2003; 349(3):215-24.
- Huggins C, Hodges Cv. Studies of prostatic cancer: I. Effect of castration, estrogen and androgen injections on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res 1941; 1:293-7.
- Huggins C, Stevens RE Jr, Hodges CV. Studies on prostatic cancer II: The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. Arch Surg 1941; 43:209-17.
- Balducci L, Parker M, Hescock H, Tantranond P, Sexton W. Review: Systemic management of prostate cancer. Am J Med Sci 1990; 299:185-92.
- Denis L. Prostate cancer. Cancer 1993; 71:1050-8.
- Daneshgari F, Craford D. Endocrine therapy of advanced carcinoma of the prostate. Cancer 1993; 71:1089-97.
- Labrie F, Luthy I, Veilleux R et al. New concepts on the androgen sensitivity of prostate cancer. Prog Clin Biol Res 1987; 243:145-72.
- Labrie F. Intracrinology. Mol Cell Endocrinol 1991; 78:113-8.
- Labrie F, Bélanger A, Simard J, Labrie C, Dupont A. Combination therapy for prostate cancer. Cancer 1993; 71:1059-67.
- Schroder F. Endocrine treatment of prostate cancer – recent developments and the future. Part I: maximal androgen blockade, early vs. delayed endocrine treatment and side-effects. Br J Urol 1991; 83:161-75.
- Buttyn R. Genetic response of prostate cells to androgen deprivation: insights into the cellular mechanism of apoptosis. U: Tomei LD, Cope FO, Plainview NY ur. Apoptosis: The molecular basis of death. Cold Spring Harbor: Laboratory Press, 1991; 157-73.
- Paule B. Reappraisal of the concept of hormone therapy in metastatic prostate cancer and implications for treatment. European Urology 2005; 47:729-35.
- Chen C, Poulin R, Labrie F. Large Shionogi tumors lose their responsiveness to flutamide treatment. J Steroid Biochem Mol Biol 1996; 48:489-94.
- The Veterans administration Co-Operative Urological Research Group: Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. Surg Gynecol Obstet 1967; 124:1011-7.
- Byar DP, Corle DK. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group Studies. NCI Monogr 1988; 7:165-70.
- Neri RO, Monahan MD, Meyer JG, et al. Biological studies on an anti-androgen (SH 714). Rur J Pharmacol 1967; 1(5):438-44.
- Schally AV, Arimura A, Baba Y, et al. Isolation and properties of the FSH and LH-releasing hormone. Bophys Res Comm 1971; 43:393-9.
- Guillemin R, Amoss M, Blackwell R, et al. Polypeptides antagonists of the hypothalamic luteinizing hormone releasing factor. Gynecol Invest 1971; 2(1):2-12.
- WangMC, ValencuelaLA, Murphy GP, Chu TM. Purification of human specific prostate antigen. Invest Urol 1979; 17:159-63.
- Labrie F, Bélanger A, Cusan L, et al. Antifertility effects of LHRH agonists in the male. J Androl 1980; 1:209-28.
- Labrie F, Dupont A, Bélanger A, et al. New hormonal therapy in prostatic carcinoma: combined treatment with LHRH-agonist and an antiandrogen. Clin Invest 1982; 5:267-75.
- Daver A, Soret JY, Coblenz Y, et al. The usefulness of prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase in clinical practice. Am J Clin Oncol 1988; 11 suppl 2:53-60.
- Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, et al. A controlled trial of leuprolid with and without flutamide in prostatic carcinoma. N Eng J Med 1989; 321(17):419-24.
- Labrie F, Cusan L, Gomez JL, et al. Downstaging of early stage prostate cancer before radical prostatectomy: the first randomized trial of neoadjuvant combination therapy with Flutamide and a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. Urology 1994; 44(6A):29-37.
- Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, et al. Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy; report of Radiation Therapy Oncology Group protocol 85-31. J Clin Oncol 1997; 15:1013-21.
- Bolla M, Gonzales D, Warde P, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. N Eng J Med 1997; 337:295-300.
- The Medical Research Council. Prostate Cancer Working Party Investigators Group: Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council trial. Br J Urol 1997; 79:236-46.
- 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; 351:1502-12.
- Petrylak DP. Chemotherapy for androgen-independent prostate cancer. World J Urol 2005; 23:10-3.
- Coy DO, Vilchez-Martinez JA, Coy EJ, Schally AV. Analogs of luteinizing hormone-releasing hormone with increased biological activity produced by D-amino acid substitutions in position 6. J Med Chem 1976; 19: 423-5.
- Peeling WB. Phase III studies to compare goserelin(Zoladex) with orchiectomy and with diethylstilbestrol in treatment of prostatic carcinoma. Urology 1989; 33:45-52.
- Labrie F, Bélanger A, Cusan L et al. History of LHRH agonists and combination therapy in prostate cancer. Endocr Relat Cancer 1996; 3:243-78.
- Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group: Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomized trials. Lancet 2000; 355:1491-8.

39. Soloway MS, Matzkin H. Antiandrogenic agents as monotherapy in advanced prostatic carcinoma. *Cancer* 1993; 71:1083-8.
40. deVoogt HJ, Smith PH, Pavone-Macaluso M, et al. Cardiovascular side effects of Diethylstilbestrol, Cyproterone acetate, Medroxyprogesterone acetate and Estramustine phosphate used for treatment of advanced prostatic cancer: results from European Organisation for Research on Treatment of Cancer trials 30761 and 30762. *I J Urol* 1986; 135:303-7.
41. Schroder FH, Collette L, DeReijke TM, et al. Members of the EORTC Genitourinary Group. Prostate cancer treated by antiandrogens. Is sexual function preserved? *Br J Cancer* 2000; 82:283-90.
42. McLeod DG. Antiandrogenic drugs. *Cancer* 1993; 71:1046-9.
43. Goldenberg SL, Bruchofsky N. Use of cyproterone acetate in prostate cancer. *Review. Urol Clin North Am* 1991; 18(1):111-22.
44. Iversen P, Melezinek I, Schmidl A. Nonsteroidal antiandrogens: a therapeutic options for patients with advanced prostate cancer who wish to retain sexual interest and function. *BJU Int* 2001; 87:47-56.
45. Iversen P, Tyrell CJ, Kaisary AV, et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of followup. *J Urol* 2000; 164:1579-82.
46. Boccon-Gibod L, Fournier G, Bottet P, et al. Flutamide versus orchiectomy in the treatment of patients with metastatic prostate carcinoma. *Eur Urol* 1997; 32:391-5.
47. Pavone-Macaluso M. Flutamide monotherapy versus combined androgen blockade in advanced prostate cancer. Interim report of an Italian multicenter, randomized study. 23<sup>rd</sup> Congress of Societ (Internationale d'Urologie(SIU); 1994. september 18-22; Sidney, Australia.
48. Furr BJA. The development of Casodex (bicalutamide): preclinical studies. *Eur Urol* 1996; 19:83-95.
49. Bales GT, Chodak GW. A controlled trial of bicalutamide versus castration in patients with advanced prostate cancer. *Urology* 1996; 47:38-43.
50. Tyrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, et al. A randomised comparison of "Casodex"<sup>TM</sup> (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1998; 33:447-56.
51. Boccardo F, Barichello M, Battaglia M, et al. Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer: updated results of multicentric trial. *Eur Urol* 2002; 42(5):481-90.
52. de Lignieres B. The case for a nonplasma lipoprotein etiology of reduced vascular risk in estrogen replacement therapy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1993; 5:389-95.
53. Henriksson P, Carlstrom K, Pousette A, et al. Time for revival of estrogens in the treatment of advanced prostatic carcinoma? Pharmacokinetics, and endocrine and clinical effects, of parenteral estrogen regimen. *Prostate* 1999; 40:76-82.
54. Mikkola AK, Ruutu ML, Aro JL, et al. Parenteral polyestradiol phosphate vs orchiectomy in the treatment of advanced prostatic cancer, efficacy and cardiovascular complication: a 2-year follow-up report of national, prospective prostatic cancer study. *Finnprostate Group. Br J Urol* 1998; 63-8.
55. Sciarra A, Gentile V, Pastore A, et al. Effect of nonsteroidal antiandrogen monotherapy versus castration therapy on neuroendocrine differentiation in prostate carcinoma. *Eur Urol* 2003; 49(Suppl 2):742A.
56. Carroll PR. Clinically localized prostate cancer: A more rational approach to selecting therapy based on risk. U: American society of clinical oncology 2001 educational book. Alexandria VA: American Society of Clinical Oncology; 2001; 495-502.
57. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280:969-74.
58. D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, et al. Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2003; 21:2163-72.
59. Schröder FH, Whelan P, de Reijke ThM, et al. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the "European Organisation for Research and Treatment of Cancer"(EORTC) Protocol 30892. *European Urology* 2004; 45:457-63.
60. Chodak GW. Maximum androgen blockade: a clinical update. *Rev Urol* 2005; 7(Suppl 5):13-7.
61. Klotz L, Schellhammer P, Carroll K. A re-assessment of the role of combined androgen blockade for advanced prostate cancer. *BJU Int* 2004; 93: 1177-82.