

Zdravljenje hormonsko neodvisnega raka prostate

Simona Borštnar in Tanja Čufer

Izvleček

Karcinom prostate je v 80 % hormonsko odvisna bolezen. Pri večini bolnikov se z leti hormonsko odvisni karcinom spremeni v hormonsko neodvisnega. Karcinom prostate je dolgo veljal za neozivnega na citostatike. V drugi polovici prejšnjega desetletja je mitoksantron v kombinaciji s kortikosteroidi prvi pokazal klinično učinkovitost pri zmanjšanju bolečin in izboljšanju kakovosti življenja, ne pa tudi podaljšanju preživetja. Leta 2004 sta raziskavi SWOG 9916 in TAX 327 dokazali učinkovitost docetaksele. To zdravljenje ne le zmanjša težave zaradi bolezni in izboljša kakovost življenja, ampak tudi, sicer v povprečju le za dobra dva meseca, podaljša življenje.

Uvod

V letu 2006 bo v Sloveniji za rakom prostate predvidoma zbolelo približno 600 bolnikov. Incidenca pri nas in v razvitem svetu raste, deloma zaradi starajoče se populacije, še bolj pa zaradi aktivnega iskanja raka prostate s PSA-testom. S presejanjem se je bistveno povečal delež majhnih rakov, med njimi tudi indolentnih, biološko neagresivnih, ki nikoli ne bi potrebovali zdravljenja. (1)

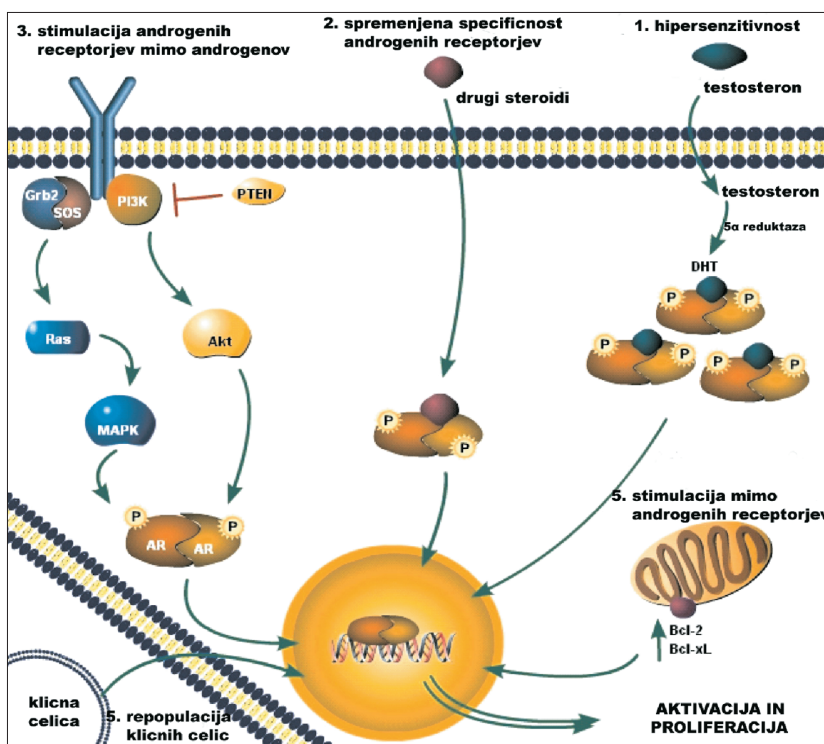
Absolutno število lokalno napredovalih in metastatskih rakov se bistveno ne spreminja, enako tudi ne umrljivost zaradi karcinoma prostate. V Sloveniji ima že ob postavitvi diagnoze približno 16 % bolnikov lokalno napredovalo bolezen, 10 % bolnikov pa oddaljene zasevke. (2) Pri četrtini bolnikov se primarno lokalna bolezen z leti razširi v oddaljene organe. Najpogostejša lokalizacija so osteoblastni zasevki v kosteh.

Pred 60 leti sta Huggins in Hodges prvič opisala pomen hormonske (androgenske) blokade v zdravljenju metastatskega raka prostate. Na hormonsko zdravljenje (kirurška ali medikamentozna kastracija ± antiandrogeni) odgovori do 80 % bolnikov. Zmanjša se obseg bolezni in bolečine, izboljša se kakovost življenja, zmanjša ali normalizira se vrednost za prostato specifičnega antigena (PSA). Odgovor na zdravljenje traja pri posameznih bolnikih različno dolgo, v povprečju okoli dve leti. Petina bolnikov preživi pet let. (3) Ob napredovanju bolezni je bolnike smiselno zdraviti s

hormonsko terapijo 2. reda (zamenjava antiandrogena, odtegnitev antiandrogena, ketokonazol, estramustin fosfat). Delež odgovorov je manjši (20–40 %), zazdravitve so krajše. (4) Pri večini bolnikov s karcinomom prostate se z leti hormonsko odvisni rak spremeni v hormonsko neodvisnega.

Mehanizem hormonske rezistence

Rast in preživetje karcinoma prostate sta odvisna od spodbujanja androgenskih receptorjev na teh celicah z androgeni. Med zdravljenjem hormonsko odvisnega karcinoma celice razvijejo mehanizme odpornosti proti androgenom (diagram 2). Prvi mehanizem je *t. i.* preobčutljivost. Karcinomske celice naredijo več kopij gena za androgene receptorje in zato tudi več androgenskih receptorjev, ki jih spodbudi že zelo majhna količina dihidrotestosterona. Drug mehanizem je mutacija androgenskega receptorja s spremenjeno specifičnostjo, kar spodbujajo tudi neandrogene steroidne molekule, ki so v krvi normalno prisotne. Pri tretjem mehanizmu rezistence karcinomska celica ne potrebuje več stimulacije z



Slika 1: Mehanizmi hormonske odpornosti karcinoma prostate (prirejeno po 5).

androgeni, rastni faktorji in citokini namreč neposredno aktivirajo androgenske receptorje. Četrty mehanizem razlaga, da karcinomska celica prostate preživi, tudi če nima spodbude prek androgenih receptorjev. Najlepši primer tega mehanizma je povečana izraženost gena in same molekule BCL-2, ki karcinomske celice štiti pred apoptozo. Peti mehanizem upošteva vlogo drugih celic v prostati. Neuroendokrine celice izločajo neuropeptide, ki spodbudijo rast hormonsko neodvisnih karcinomskih celic. Poleg tega pa se klične celice raka prostate med zdravljenjem hormonsko odvisnega karcinoma lahko diferencirajo v hormonsko neodvisne celice. (5)

Kemoterapija raka prostate

Karcinom prostate je dolgo veljal za neozdrivnega na citostatike. Do sredine devetdesetih let so klinične raziskave pokazale skromne odgovore na preučevane citostatike (okoli 10 %), brez vpliva na podaljšanje preživetja. V drugi polovici prejšnjega desetletja je citostatik mitoksantron v kombinaciji s kortikosteroidi prvi pokazal klinično učinkovitost v smislu zmanjšanja bolečin in izboljšanja kakovosti življenja, ne pa tudi podaljšanja preživetja. (6, 7) Že takrat je potekalo nekaj kliničnih raziskav faze II s citostatikom docetakselom iz skupine antimikrotubulnih učinkovin, ki so kazali na dobro protitumorsko aktivnost; vodile so v načrtovanje randomiziranih raziskav s tem citostatikom.

V začetku leta 2004 sta bili končani dve neodvisni randomizirani raziskavi faze III TAX 327 in SWOG 9916, ki sta primerjali do tedaj edino dokazano klinično učinkovito kombinacijo mitoksantrona in pronizona (MP) z docetakselom in pronizonom (DP) oziroma docetakselom in estramustinom (DE). (8, 9)

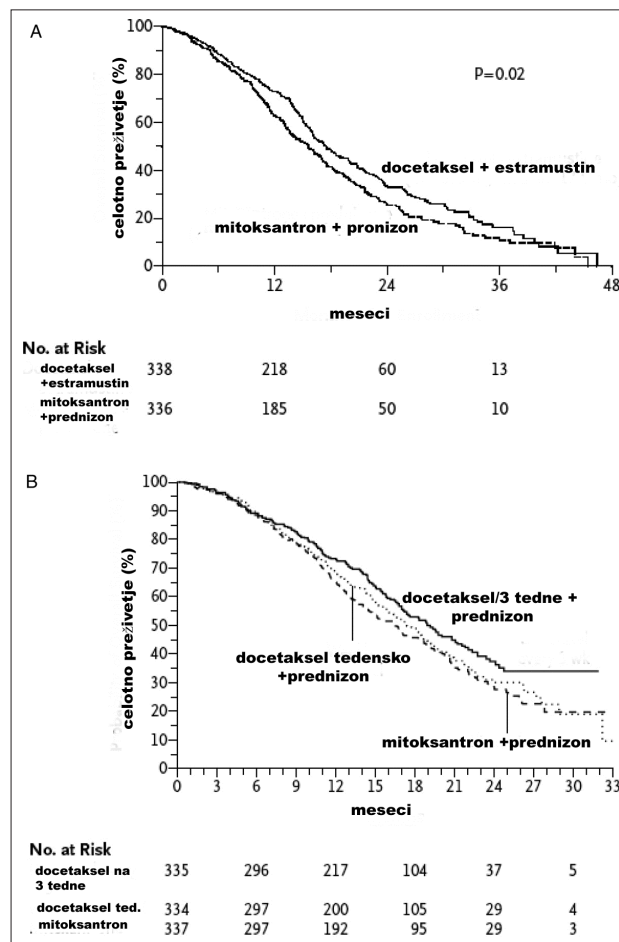
V raziskavo je bilo vključenih 1006 oz. 770 bolnikov z napredovalim HNRP, ki so bili prej večinoma zdravljeni z dvema redoma hormonske terapije. Večina bolnikov je imela stanje zmogljivosti 2 ali boljše, zasevke z bolečinami v kosteh in povečano vrednost PSA. Lastnosti bolnikov, vključenih v obe raziskavi, in učinkovitost so prikazani v tabeli 1 in na diagramu 2.

Raziskava	TAX 327	SWOG 9916
Terapija	D na 3 tedne + prednison vs. D tedensko + prednison vs. MP	D+ estramustine vs. MP
Avtor	Tannock (8)	Petrylak (9)
Št. bolnikov	1006	770
Povprečna starost (v letih)	68	70
PSA (mediana)	112	84
Kostni zasevki (%)	91	88
Visceralni zasevki (%)	23	6
Potreba po opiatih (%)	45	36
Odgovor vrednoten s PSA (%)	45,5 % vs 48 % vs 32 %	50 % vs. 27 %
Preživetje (v mesecih)	18,9 vs 17,4 vs 16,5	17,5 vs 15,6

D = docetaksel.

Tabela 1.

V obeh raziskavah so v skupini bolnikov, zdravljenih z docetakselom, ugotovili večji delež odgovorov, zmanjšanje tveganja smrti in daljše preživetje. V raziskavi TAX 327, kjer so z MP primerjali dva različna režima aplikacije docetaksela (tritedensko in tedensko), so ugotovili boljšo učinkovitost v tritedenskem odmerjanju.



Slika 2. Preživetvene krivulje raziskav SWOG 9916 (A) in TAX 327 (B).

Obe kombinaciji, tako s prednisonom kot z estramustinom, sta pokazali boljšo učinkovitost v primerjavi s kombinacijo MP. To pa ne drži za varnost zdravlila. V kombinaciji DE so ugotovili večji delež neželenih stranskih višje stopnje (supresija kostnega mozga – 20 %, okužbe –15 %, kardiovaskularni –15 %). Neželeni učinki kombinacije DP so se razvili pri 20 % bolnikov in bili večinoma nižje stopnje.

Na podlagi raziskav TAC 327 in SWOG 9916 vemo, da je zdravljenje z docetakselom na tri tedne in pronizonom (DP) trenutno najučinkovitejše zdravljenje bolnikov z napredovalim HNRP, saj zmanjša PSA in klinične simptome pri okoli polovici bolnikov ter za okoli dva meseca podaljša življenje

bolnikov. Ob tem pa se je treba zavedati, da ima docetaksel, tako kot vsi citostatiki, neželene učinke, ki so lahko tudi hudi in lahko zmanjšajo kakovost in dolžino preostalega bolnikovega življenja. Zato se takšno zdravljenje priporoči samo tistim, katerih zmogljivost je zadovoljiva, z normalnim delovanjem kostnega mozga in notranjih organov. O zdravljenju se morajo skupaj odločiti izkušen zdravnik, internist onkolog in bolnik, seznanjen s stanjem bolezni, dobrobitmi in neželenimi učinki zdravljenja.

Vloga bisfosfonatov v zdravljenju HNRP

Kostni zasevki so najpogostejša lokalizacija bolezni pri bolnikih s HNRP; zasevki so praviloma osteoblastni. Bolniki imajo bolečine, pogosti so zlomi in kompresije hrbtenjače.

Bisfosfonati, ki prek delovanja na razgradnjo in tvorbo kostnine povečujejo kostno gostoto, so se izkazali za učinkovito simptomatsko zdravilo pri številnih rakih, od plazmocitoma do raka dojke. Pri raku prostate, kjer so zasevki večinoma osteoblastni, se bisfosfonati, kot sta pamidronat v raziskavi 032/INT 05 in klodronat v raziskavi NCIC Pro6 in MRC PR05, niso izkazali za učinkovite. (11) Zolendronat pa je novejši bisfosfonat, ki je pokazal določeno stopnjo učinkovitosti tudi pri bolnikih z obsežnimi kostnimi zasevki raka prostate. Raziskava Zometa 039, ki je vključila 643 bolnikov s HNRP in zasevki v kosteh, je primerjala učinkovitost zolendronata proti placebo. Pokazala je klinično učinkovitost tega zdravila, ker je zmanjšalo kostne zaplete in izboljšalo kakovost življenja. (10) Izsledki te raziskave podpirajo uporabo zolendronata v odmerku 4 mg na 3 do 4 tedne pri bolnikih s HNRP in obsežnimi zasevki v kosteh, ki povzročajo bolečine. Vendar pa je treba pretehtati koristi in morebitne neželene učinke tega zdravila, ki so: vročina, artralgijska, mialgijska, hipokalcemija, ledvična insuficienca, osteonekroza čeljustnic.

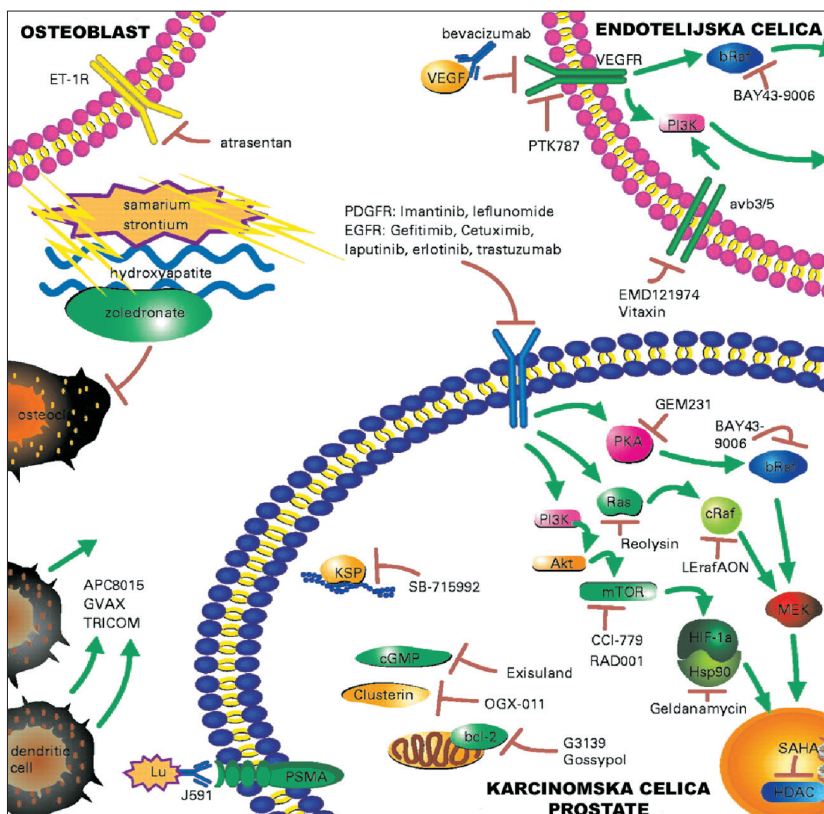
Prihodnost zdravljenja HNRP

Na obzorju je vrsta novih citostatikov in bioloških zdravil, ki bodo morda spremenila trenutno podobo zdravljenja HNRP.

Med citostatiki veliko obeta satraplatin, peroralna oblika preparatov platine. V randomizirani raziskavi faze III so pri bolnikih s HNRP, ki še niso prejeli kemoterapije, primerjali učinkovitost satraplatina in prednizona proti prednisonu samemu. Ugotovili so boljši biokemični odgovor in daljše preživetje brez bolezni. Trenutno poteka enaka raziskava pri bolnikih, ki so že prejeli en red kemoterapije. (12) Epatilon je novejši citostatik, ki tako kot docetaksel spada v skupino antimikrotubulnih učinkovin. Trenutno poteka več kliničnih raziskav s tem zdravilom, tudi v drugem redu citostatskega zdravljenja. (13)

Pri zdravljenju raka smo pričra renesansi kliničnih raziskav tumorskih vakcin. Novejše izpopolnjene tumorske vaccine same ali v kombinaciji z mono- ali poliklonalnimi protitelesi obetajo veliko. Tudi na področju napredovalega raka prostate potekajo številne klinične raziskave. Poleg mnogih raziskav faze I in II potekata tudi zanimivi randomizirani raziskavi faze III. V eni primerjajo učinkovitost vaccine same s trenutno standardno kombinacijo DP, v drugi pa kombinacijo vaccine in docetaksel z DP. (14)

Tarčna zdravila, ki prihajajo v ospredje pri zdravljenju mnogih oblik rakov, si tudi pri karcinomu prostate vtirajo pot v prve vrste. Med preiskovanimi učinkovinami so: monoklonalna protitelesa proti endotelijskim ali žilnim epitelijem za rastne faktorje (cetuximab, trastuzumab, bevacizumab), male molekule, usmerjene proti receptorjem za rastne faktorje (PTK787, gefatinib, lapatinib, erlotinib, leflunomid), male molekule, usmerjene proti receptorjem za endotelin na osteoblastih (atrasentan), zaviralci signalnih poti (GEM 231, BAY 43-9006, reolysin, LErafAON, CCI-779, RAD001, gedanamicin, SB-715992, OGX-011, G3139), zaviralci histonske deacetilaze (SAHA), zaviralci delovanja integrina (EMD121974, Vitaxin), monoklonalna protitelesa, označena z radioizotopom lutetijem¹⁷⁷, usmerjena proti za prostato specifičnemu antigenu, in še druga (diagram 3, 15). Nobeno od teh zdravil še ni dokazano učinkovito pri raku prostate, utemeljeno pa pričakujemo, da bodo tarčna zdravila v prihodnje še izboljšala učinkovitost zdravljenja raka prostate.



Slika 3. Tarčna zdravila v preizkušnji pri karcinomu prostate (prirejeno po 15).

Sklep

Najučinkovitejše sistemsko zdravljenje je za večino bolnikov z rakom prostate še vedno hormonsko zdravljenje, vendar postane bolezen sčasoma neodzivna na hormonska zdravila. Za te bolnike je učinkovito zdravljenje kemoterapija z docetakselom, vendar pa ostaja veliko vprašanj. Kdaj je najprimernejši čas za začetek kemoterapije? Kaj po ponovnem napredovanju? Številne raziskave, ki preučujejo druge citostatike, bodo zelo verjetno ponudile nove možnosti zdravljenja tudi po napredovanju po predhodnem zdravljenju z docetakselom. V obdobju molekularne onkologije, ki prinaša s sabo velike premike v zdravljenju mnogih rakov in ki ga mnogi opisujejo kot novo ero onkologije, pa se tudi bolnikom z HNRP obetajo učinkovita biološka zdravila.

Viri

- Cooperberg MR, Moul JW, Carroll PR. The Changing Face of Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8146–8151.
- Incidenca raka v Sloveniji 2002. Ljubljana: Onkološki Inštitut-Register raka za Slovenijo, 2002.
- Denis L. Role of maximal androgene blokade in advanced prostate cancer. *Prostate Suppl* 1994; 5: 17–22.
- Sternberg C. Hormone refractory metastatic prostate cancer. *Ann Oncol* 1992; 3: 331–5.
- Pienta KJ, Smith DC. Advances in prostate cancer chemotherapy: A New Era Begins. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 300–318.
- Tannock IF, Osoba D, Stochler MR et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone resistant prostate cancer: a Canadian randomised trial with palliative endpoints. *J Clin Oncol* 1996; 14:1756–64.
- Kantoff PW, Halabi S, Conaway et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol*. 1999; (8): 2506–13.
- 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, 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: 1531–20.
- Saad F, Gleason DM, Murray R et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1458–68.
- Michaelson MD, Smith MR. Bisphosphonates for Treatment and Prevention of Bone Metastases. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8219–24.
- Sternberg CN, Whelan P, Hetherington J et al. Phase III trial of satraplatin, an oral platinum plus prednisone vs prednisone alone in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Oncology* 2005; 68: 2–9.
- Galsky MD, Small EJ, Oh WK et al. Multiinstitutional randomized phase II trial of the epitolone B analog ixabepilone (BMS-247550) with or without estramustine phosphate in patients with progressive castrate metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1439–46.
- http://www.cancer.gov/clinical_trials
- Loberg RD, Logothetis CJ, Keller ET, Pienta KJ. Pathogenesis and Treatment of Prostate Cancer Bone Metastases: Targeting the Lethal Phenotype. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8232–41.