

# PRINCIPI HORMONSKEGA ZDRAVLJENJA RAKA PROSTATE

Janez Preželj

**Ključne besede:** rak prostate; androgeni; antiandrogeni

## Izvleček

Vzroka za nastanek raka prostate še ne poznamo. Med dejavniki, ki vplivajo na njegov potek, pa imajo androgeni pomembno mesto. Avtor v prispevku opisuje osnove fiziologije androgenov in možnosti antiandrogenega učinkovanja. Poznavanje teh dejstev je nujno za racionalen pristop k zdravljenju bolnikov s karcinomom prostate.

Vzroka za nastanek raka prostate ne poznamo. O vpletenosti onkogenov pri raku prostate je v primerjavi z nekaterimi drugimi vrstami raka razmeroma malo znanega. Prevalenca "nemega" raka prostate, ki ga dokažemo le histološko ("histological prostate cancer"), je med različnimi etničnimi skupinami in rasami primerljiva, močno pa se razlikuje prevalenca klinično izraženega raka prostate ("clinical prostate cancer") (1). To naj bi bil posredni dokaz, da so pri raku prostate zlasti pomembni dejavniki okolja, ki po začetni spremembi na genski stopnji, t. i. iniciaciji (2), spodbujajo nadaljnji neugodni razvoj (promocijo) v smeri rakave rašče (3). Zaradi tega so bili nevarnostni dejavniki za nastanek raka prostate predmet številnih raziskav. Med ugotovljenimi dejavniki tveganja še zlasti izstopajo androgeni (4, 5). Tudi delovanje nekaterih drugih nevarnostnih dejavnikov, kot npr. prehrabnih navad (6, 7), razlagajo prek delovanja na presnovo steroidnih hormonov (8, 9). Dolgotrajno dajanje testosterona povzroči pri podganah rak na prostati (10), predpubertetna kastracija pri moških pa prepreči tako kasnejšo hiperplazijo prostate kot tudi raka na prostati (11).

Prvo poročilo o posrednem ali neposrednem vplivu androgenov na razširjeni rak prostate (12) je bilo začetek hormonskega oziroma antihormonskega zdravljenja napredovalih oblik raka prostate. Za razumevanje možnih mehanizmov ugodnega vpliva tovrstnega zdravljenja in za njegovo racionalno uporabo je potrebno poznavanje osnov fiziologije androgenov in možnosti preprečevanja njihovega učinka.

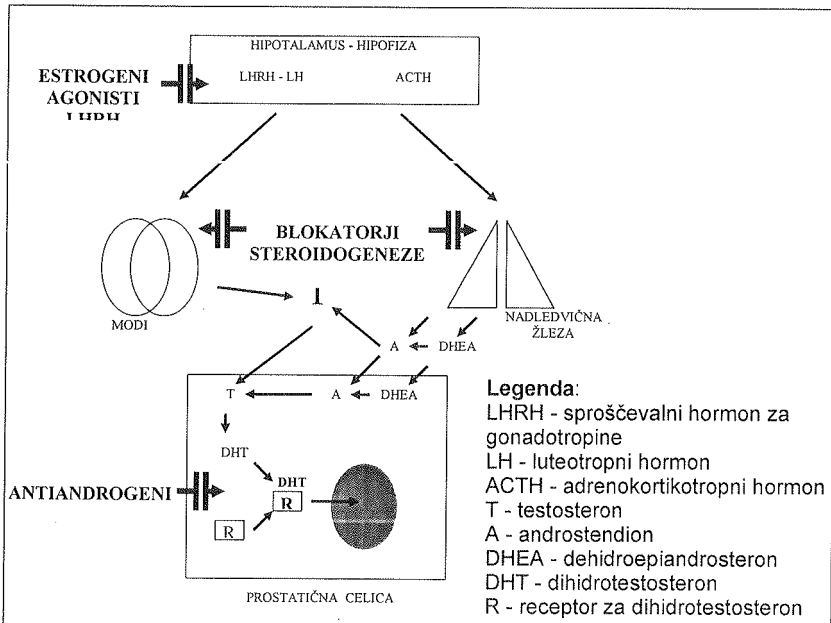
Glavni predstavnik moških spolnih hormonov je testosteron. Od celotne dnevne količine (okoli 7000 µg) ga izločijo Leydigove celice v modih 95%, preostalih 5% pa nadledvični žlezi. Ta podatek podaja le razmerje med deležem mod in nadledvične žleze z ozirom na serumsko koncentracijo testosterona. Razmerje pa se spremeni, če upoštevamo serumsko koncentracijo aktivne oblike testosterona - dihidrotesterona (DHT). Prispevek mod je 60%, prispevek nadledvičnih žlez pa 40% (13). Prostatično tkivo samo pa vsebuje encime (3 $\beta$  - hidroksisteroid dehidrogenaza, 17 $\beta$  - hidroksisteroid dehidrogenaza, 5 $\alpha$  - re-

duktaza), ki znotraj celic pretvarjajo nadledvične androgene (dehidroepiandrosteron, dehidroepiandrosteron sulfat, androstendion) v testosteron in DHT (14). Izločanje testosterona iz Leydigovih celic je vpeto v regulatorno zanko sprostilni hormon za gonadotropin (Luteotropni hormon (LH)) testosteron, ki deluje po načelu negativne vzratne zveze in zagotavlja ustrezno količino hormona v moškem organizmu. Testosteron potuje po krvi delno vezan na albumine, predvsem pa na globulin, ki veže spolne hormone. Hormonsko aktivna pa je le prosta, nevezana frakcija (1%). V ciljnih organih oziroma celicah testosteron kot vsi steroidni hormoni prosto prehaja prek celične membrane, v citoplazmi ali v jedru na receptor. Kompleks testosteron-receptor preide v jedro. V nekaterih tkivih (npr. mišice) se testosteron v nespremenjeni obliki veže na receptor, v drugih (npr. prostata) pa se predhodno pod vplivom encima 5- $\alpha$  reduktaze spremeni v aktivno obliko dihidrotestosteron (DHT) in se šele nato veže na receptor.

Kompleks testosteron-receptor oziroma DHT-receptor se v jedru veže na deoksiribonukleinsko kislino (DNK) in sproži prepisovanje beljakovin. Nekateri od produktov genske aktivacije sodijo v skupino rastnih dejavnikov, ki sodelujejo pri rasti in diferenciaciji celic.

Na izločanje androgenov in na njihovo učinkovanje lahko vplivamo na različnih ravneh (Slika 1).

**Slika 1.** Regulacijski mehanizmi izločanja in delovanja testosterona in možnosti posegov



Najbolj groba metoda za zmanjševanje androgenega učinka je **kastracija**. S tem posegom sicer dosežemo 95% znižanje serumske koncentracije testosterona, DHT, ki je zlasti pomemben za prostato, pa se zniža le za 60%. Preostala količina androgenov je pogosto dovolj za relativno neučinkovitost posega (15).

Za "medikamentozno" kastracijo imamo že široko paleto možnosti, ki kirurško kastracijo po učinku ne samo dosegajo ampak celo presejajo (Razpredelnica 1).

**Razpredelnica 1.** Zdravila za zmanjševanje izločanja in/ali učinka androgenov

ZDRAVILO	ODMEREK	STRANSKI UČINKI
LHRH	Goserelin 3.6 mg sc/28 dni	Vročinski valovi, impotenca visoka cena, začetna stimulacija
Ketokonazol	1200mg/d	Hepatotoksičnost, navzea, potreba po nadomeščanju kortizola
Metirapiron	500 - 1000 mg/d	Naveza, vrtoglavice potreba po nadomeščanju kortizola
Aminoglutetimid	500 - 1000 mg/d	Kožni izpuščaji, ataksija, letargija
Ciproteronov acetat	200 mg/d	Impotenca
Flutamid	750 mg/d	Vročinski valovi, navzea, diareja

Na hipotalamo-hipofizni ravni lahko zavremo izločanje LH z velikimi odmerki estrogenov. Estrogeni tudi zvečujejo koncentracijo vezalnega globulina za steroide in s tem še dodatno zmanjšajo koncentracijo prostega, biološko aktivnega testosterona. Vendar ima uporaba estrogenov precej neželenih stranskih učinkov (16), zato so jo pri zdravljenju karcinoma prostate že opustili.

Na ravni hipofize delujejo sintetični polipeptidi, **agonisti sproščevalnega hormona za gonadotropin** (17). Po začetni stimulaciji hipofizno-testikularne osi privedejo do desenzibilizacije hipofiznih celic, ki izločajo LH, in s tem do zavore izločanja testosterona iz Leydigovih celic. Začetno spodbujanje izločanja testosterona pa je za potek bolezni lahko neugodno, zato jih v začetni fazi zdravljenja kombinirajo z antiandrogeni v ožjem smislu, opisanimi v nadaljevanju. Pri nas je tak preparat goserelin (Zoladex®).

Z opisanimi terapevtskimi ukrepi dosežemo le zavoro izločanja testosterona in v manjši meri DHT iz testisov. Za doseg popolne zavore izločanja testosterona moramo zavreti tudi njegovo izločanje iz nadledvičnih žlez. To lahko dosežemo s snovmi, ki zavirajo steroidogenezo (18). Med **zaviralce steroidogeneze** spadajo metiropin (Metopiron®), ketokonazol (Oronazol®) in aminoglutetimid (Mamomit®). Poleg lastnih stranskih učinkov (glej razpredelnico 1) te

snovi zaradi neselektivnosti zavirajo tudi sintezo kortizola, ki ga je potrebno dodajati po shemi za nadomestno zdravljenje.

Problema zavore androgenih učinkov pa se lahko lotimo tudi na drugem koncu. Ne glede na izločanje testosterona in njegovo prisotnost v krvi mu lahko preprečimo pretvorbo v DHT in/ali vezavo na znotrajcelične receptorje in s tem dostop do jeder ciljnih celic. S tem preprečimo njegovo učinkovanje. Te snovi, ki preprečujejo vezavo testosterona in DHT na receptorje, imenujemo antiandrogene v ožjem smislu. Največ se uporabljata flutamid (Flucinom®) in ciprotteronov acetat (Androcur®).

Po rezultatih kliničnih raziskav je najuspešnejša uporaba kombinacije agonista gonadotropin sprostilnega hormona in antiandrogena v ožjem smislu (19, 20). V preizkusih pa že uporabljajo snovi, ki posegajo v delovanje androgenov na koncu verige njihovih celičnih produktov - na ravni rastnih dejavnikov (21).

## Literatura

1. Carter HB, Piantadosi S, Isaacs JT. Clinical evidence for and implications of the multistep development of prostate cancer. *J Urol* 1990; 143: 726-42.
2. Pienta KJ, Partin AW, Coffey DS. Cancer as a disease of DNA organization and dynamic cell structure. *Cancer Res* 1989; 49: 2525-30.
3. Kenneth J, Pienta MD, Esper PS. Risk factors in prostate cancer. *Ann Intern Med* 1993; 118: 793-803.
4. Ross KK, Bernstein L, Judd H, Hanisch R, Pike M, Handerson B. Serum testosterone levels in healthy young black and white men. *J Natl Cancer inst* 1986; 76: 45-8.
5. Ross KK, Bernstein L, Lobo RA, Shimizu H, Stanczyk FZ, Pike MC, Henderson BE. 5-alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. *Lancet* 1992; 339: 887-889.
6. Graham S, Haughey B, Marshall J, Priore R, Byers T. Diet in the epidemiology of carcinoma of the prostate gland. *J Natl Cancer Inst* 1983; 70: 687-92.
7. Kaul L, Hesmat MY, Kovi J, Jackson MA, Jackson AG, Jones GW. The role of diet in prostate cancer. *Nutr Cancer* 1987; 9: 123-8.
8. Hovie BJ, Schultz TD. Dietary and hormonal interrelationships among vegetarian Seven-Day Adventists and nonvegetarian men. *Am J Clin Nutr* 1985; 42: 127-34.
9. Whitten CG, Schultz TD. Binding of steroid hormones in vitro by water soluble dietary fiber. *Nutr Res* 1988; 8: 1223-35.
10. Noble RL. The development of prostatic adenocarcinoma in Nb rats following prolonged sex hormone administration. *Cancer Res* 1959; 19: 1125-39.
11. Griffiths K, Eaton CL, Harper ME, Turkes A, Peeling WB. Endocrine aspects of prostate cancer. In: James VHT, Reed MJ eds. *Reviews on endocrine cancer* 1993; 42: 5 - 23.
12. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: effect of castration, of estrogen, and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293-7.

13. Belanger A, Brochu M, Cliche J. Levels of plasma steroid glucuronides in intact and castrated men with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 812 - 15.
14. Labrie F, Dupont A, Simard J, Luu -The V, Belanger A. Intracrinology: the basis for the rational design of endocrine therapy at all stages of prostate cancer. In: Debruyne FMJ ed. *Proceedings of a symposium on future prospects in the management of prostatic carcinoma*. Barcelona: Karger 1993: 94 - 106
15. Blackard CE, Byar DP, Jordan WP jr. Orchiectomy for advanced prostatic carcinoma. A reevaluation. *Urology* 1972; 1: 553-60.
16. Blackard CE, Doe RP, Mellinger GT, Byar DP. Incidence of cardiovascular disease and death in patients receiving diethylstilbestrol for carcinoma of the prostate. *Cancer* 1979; 26: 249-56.
17. Swanson LJ, Seely JH, Garnick MB. Gonadotropin-releasing hormone analogs and prostatic cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 1988; 8: 1-26.
18. Geller J. Overview of enzyme inhibitors and anti-androgens in prostatic cancer. *J Androl* 1991; 12: 364-71.
19. The Canadian Anadron Study Group. Total androgen ablation in the treatment of metastatic prostatic cancer. *Semin Urol* 1990; 8: 159-65.
20. Eisenberger M, Crawford ED, McLeod D, Benson R, Dorr A, Blumenstein B. A comparison of leuprolide and flutamide vs. leuprolide alone in newly diagnosed stage D2 prostate cancer (Abstract). *Proc Am Soc Clin oncol* 1992; 11: 201.
21. Lopez-Lopez R, Langeveld CH, Pizao PE, Van Rijswijk RE, Wagstaff J, Pinedo HM, Peters GJ. Effect of suramin on adenylate cyclase and protein kinase C. *Anticancer Drug Des* 1994; 9: 279-90.