

Hormonsko liječenje raka prostate

Pišu: mr.sc. Ivo Trogrlić i Dragan Trogrlić
Firma „Dren „Žepče
tel/fax: 00387-(0)32-881-774, 00387-61-461-517

U prkos velikim naporima i ulaganjima u istraživanja koja bi dala odgovor kako tačno nastaje rak prostate, do danas nema odgovora na to pitanje i samo su djelomično poznati mehanizmi koji dovode do pretvaranja normalne ćelije u zloćudnu. Ono što je sigurno je to da je za nastanak i posebno razvoj raka prostate u manjoj ili većoj mjeri odgovorna hormonska stimulacija. Ta spoznaja je otvorila mogućnost da se u borbi protiv raka prostate blokira hormonska stimulacija čime bi se spriječio rast i dioba zloćudnih ćelija.

Hormonsko liječenje raka prostate

Princip na kojem se zasniva hormonsko liječenje je blokiranje muškog spolnihog hormona - testosterona, čime dolazi do prestanka stimulacije ćelija raka prostate, što posljedično dovodi do prekida njihovog rasta i propadanja. Treba, međutim imati u vidu da se rak prostate sastoji od više vrsta ćelija koje su različitog stepena zrelosti i koje su različito ovisne o hormonskoj stimulaciji. Tako razlikujemo ćelije raka koje se ne mogu rasti bez utjecaja muških spolnih hormona, preko onih koje nedostatak hormona usporava u rastu, pa do onih koji uopće ne zavise od hormonske stimulacije. Zastupljenost pojedinih tipova ćelija bitni utiče na ishod hormonskog liječenja. Zbog činjenice da se rak prostate sastoji od heterogene grupe ćelija koje su u različitoj mjeri ovisne o hormonskoj stimulaciji, samom hormonskom terapijom nije moguće postići potpuno izlječenje oboljelih.

Treba naglasiti da stanice raka zbog genske nestabilnosti i brojnih mutacija vremenom postaju sve manje ovisni od testosteronu, tako da ovaj način liječenja poslije određenog vremena postaje nedjelotvoran. Hormonska terapija se, kao prvi izbor liječenja, koristi kod uznapređovalog raka prostate sa ili bez udaljenih metastaza, kod oboljelih kojima se ne radi radikalna operacija prostate. Liječenje je palijativno i ima za cilj maksimalno redukovati tumorsku masu čime se produžava preživljavanje i poboljšava kvaliteta života. Kod bolesnika sa ovim stadijima raka uz hormonsko liječenje često se koristi i radioterapija sa ili bez kemoterapije.

Kod oboljelih kod kojih je rak dijagnosticiran u početnoj fazi kad je još ograničen samo na prostatu, hormonsko liječenje se uvodi nakon kirurškog odstranjenja prostate. Ovdje se hormonskim liječenjem žele ubiti tumorske stanice koje su eventualno ostale nakon operacije. Kod ovih bolesnika se nakon operacije i hormonskog liječenja koristi i radioterapija. Ovakav pristup u liječenju raka u početnoj fazi povećalo je izlječenje za oko 15 %, što je dokazano brojnim studijama koje su poredile rezultate kod pacijenata liječenih samo operacijom i onih koji su osim operacije imali dodatno liječenje.

Mada liječnici u različitim centrima imaju različit pristup u liječenju raka prostate, sve je više onih koji zagovaraju hormonsko liječenje raka prostate u svim fazama liječenja. Najvažniji razlog zbog kojeg se dio liječnika teško odlučuje uvesti hormonsku terapiju su nuspojave koje izaziva ovaj način liječenja.

Najčešće nuspojave hormonske terapije su gubitak libida, ginekomastija, anemija, ubrzan gubitak koštane mase i razvoj osteoporoza, gubitak mišićne mase, depresija. Zbog toga je važno prilikom uvođenja hormonskog liječenja svakom pacijentu pristupiti

pojedinačno i procijeniti da li će pacijent od ovog načina liječenja imati veću korist ili štetu. Važan problem je i to što se nikad sa sigurnošću ne može procijeniti koliko dugo pacijent ima koristi od hormonskog liječenja, odnosno kad ćelije raka prestaju biti ovisne o stimulaciji testosterona, tako da pacijent često biva izložen nepotrebnom hormonskom liječenju i trpi nuspojave, a bez bilo kakve koristi od liječenja.

Antiandrogeni

Postoje nekoliko načina na koji se hormonsko liječenje uvodi pacijentima. Prvi je da se već sintetizirani testosteron spriječi da djeluje na ciljnu stanicu, u ovom slučaju na stanicu raka. Učinak testosterona se ostvaruje vezivanjem za receptor stanice koji se nalazi u ćeliji. Vezivanjem za receptor dolazi do njegove aktivacije i pokretanja niza procesa koji u konačnici dovode do diobe ćelije. Na ovaj način ćelije raka koje su ovisne o testosteronu povećavaju svoj broj što dovodi do stalnog rasta tumorske mase. Antiandrogeni su lijekovi koji se vezuju za receptor testosterona, ali nemaju sposobnost da ga aktiviraju. Zauzimanjem receptora ovi lijekovi sprječavaju testosteron da se vezuje za njih, čime se blokira njihova aktivnost.

Najčešće korišteni antiandrogeni su **Flutamid**, **Nilutamid** i najnoviji antiandrogen **Bikalutamid**. Flutamid je prvi proizveden antiandrogen. Nedostatak mu je što se za oko pet sati razlaže, tako da ga pacijenti moraju uzimati tri puta na dan. Nilutamid se u organizmu zadržava oko 2 dana, tako da je za pacijenta prihvatljiviji. Bikalutamid ima najveći afinitet prema tkivu tumora, a daje se u dnevnoj dozi od 50mg ako je pri tome izvršena kirurška kastracija ili se koristi skupa sa LH-RH agonistima (lijekovi kojima se postiže kemijska kastracija). Ako se Bikalutamid koristi kao monoterapija onda je dnevna doza 150mg. Antiandrogeni imaju malu kardiotoksičnost, a najčešće nuspojave su ginekomastija, proljev, gubitak apetita i navale vrućine. Od ostalih antiandrogena treba spomenuti i **Ciproteron – acetat**. Ovaj lijek djeluje dvojako. Prvo djelovanje je na hipotalamus – hipofiznu osovinu gdje ometa lučenje LH, pa samim tim smanjuje i razinu testosterona. Osim toga djeluje i kao antiandrogen i blokira receptore muških spolnih hormona. Procenat ginekomastija kod uzimanja ovog preparata je za oko tri puta manji nego kod tretmana estrogenima, stoga je preporuka da se kod nekih oblika raka prostate Ciproteron – acetat uzima kao glavni lijek uz minimalne doze estrogena.

Liječenje raka prostate estrogenima

Najveća količina androgena stvara u testisima pod uticajem luteinizirajućeg hormona (LH) kojeg luči hipofiza. Davanjem ženskih spolnih hormona – estrogena postiže se blokiranje lučenja LH, a samim tim i blokiranje sinteze androgena u testisima. U konačnici postiže se da stanice raka propadaju zbog nedostataka stimulacije muškim spolnim hormonima. Na žalost uzimanje estrogena ima i svoje kontraindikacije. Kod muškaraca dolazi do pojave impotencije i ginekomastije (rast grudi). Ove ginekomastije mogu biti vrlo bolne, a kod nekih dolazi i do pojave mliječnih iscjedaka. Ako se grudi zrače prije početka tretmana estrogenima, smanjuje se jačina ginekomastije, međutim ovakav pristup je dosta problematičan. Osim toga estrogeni su izrazito kardiotoksični, tako da oko 15% oboljelih koji se liječe na ovaj način umiru od srčanih smetnji. Sve su to razlozi zašto se estrogeni moraju davati u malim i strogo doziranim količinama, što umanjuje efikasnost terapije. Najčešće korišten estrogenski pripravak je **dietilstibesterol (DES)** i daje se u količini od 1 – 3 mg na dan, s tim da 3 mg

DES-a povećava smrtnost zbog srčanih problema na oko 20% , dok je smrtnost od kardiovaskularnih komplikacija kod kirurške kastracije svega oko 3%.

Totalna androgena blokada

Najradikalniji način hormonskog liječenja je kastracija ili uklanjanje testisa koji proizvode gotovo sav testosteron kod muškaraca. Sa prvim saznanjima o ovisnosti raka prostate o testosteronu uvedena je kirurška kastracija oba testisa i to je bio početak hormonskog liječenja ove bolesti. Ovaj način liječenja, koliko god bio radikalan, značajno je produžavao život oboljelih tako da je vremenom postao standardni dio liječenja. Tako je bilo sve dok jedno slučajno otkriće nije dovelo do stvaranja lijeka koje je zamijenio kiruršku kastraciju i koji je danas nezamjenjiv u liječenju hormonski ovisnog raka prostate, a koristi se i u terapiji drugih hormonski ovisnih zloćudnih tumora, kao što je rak dojke sa pozitivnim hormonskim receptorima.

Do otkrića lijeka je došlo kad se pokušala liječiti neplodnost koja je bila uzrokovana nedostatkom ili smanjenom sintezom spolnih hormona. Znalo se da je za sintezu testosterona odgovorna hipofiza koja izlučuje tzv. gonadotropne hormone koji stimuliraju testise i jajnika da sintetiziraju muške i ženske spolne hormone. Hipofiza je pod neposrednom kontrolom dijela mozga zvanog hipotalamus koji, između ostalog izlučuje gonadoliberine, koji oslobađaju gonadotropne hormone hipofize (FSH i LH) čime počinje sinteza spolnih hormona. Cilj liječnika je bio stvoriti sintetski hormon hipotalamusa koji bi zamijenio gonadoliberin čime bi se, neovisno od hipotalamusa stimulirala hipofiza na sintezu i izlučivanje gonadotropnih hormona. Nakon što je stvoren ovaj sintetski hormon, on je davan pacijentima koje je mučila neplodnost, ali je na veliko iznenađenje došlo do potpunog prekida stvaranja muških i ženskih spolnih hormona. Tek nekoliko godina kasnije je utvrđeno da hipotalamus gonadoliberin izlučuje pulsacijski odnosno periodično i to u rasponu od 4-15 minuta svakog sata i da samo ovakav način stimulacije hipofize dovodi do izlučivanja gonadotropnih hormona, dok trajna izloženost hipofize stimulaciji gonadoliberina dovodi do potpunog prekida izlučivanja gonadotropnih hormona, što izaziva blokadu jajnika kod žena i testisa kod muškaraca.

Otkriće da kontinuirano davanje sintetskog gonadoliberina potpuni blokira sintezu spolnih hormona kod muškaraca i žena čime se praktično vrši hemijska kastracija, uvelo je ovaj lijek u liječenje svih hormonski ovisnih tumora kod ljudi. U BiH jedini lijek iz ove grupe koji je dobio dozvolu za prodaju je Zoladex, dok u svijetu postoje i lijekovi drugih proizvođača (Vantas), ali mehanizam djelovanja svih njih je isti.