

M. Matoušková, M. Hanuš

Urocentrum Praha
vedoucí lékař doc. MUDr. M. Hanuš, CSc.

INTERMITENTNÍ ANDROGENNÍ SUPRESE (IAS) V LÉČBĚ KARCINOMU PROSTATY

KLÍČOVÁ SLOVA

Hormonálně dependentní karcinom prostaty
Intermitentní androgenní suprese
Nadir PSA
Symptomy z nedostatku androgenů

SOUHRN

Adenokarcinomy prostaty zauímají druhé místo mezi zhoubnými nádory mužské populace. Endokrinní léčba představuje léčbu volby pro nemocné ve III. a IV. stadiu onemocnění. Odpověď k hormonální manipulaci je i u citlivých nádorů omezená a tumor se vymyká kontrole. Jistou možností k oddálení přechodu k hormonálně independentnímu karcinomu představuje intermitentní androgenní suprese.

Předkládáme soubor 33 mužů, léčených IAS. U 9 předcházela radikální chirurgická nebo radiační léčba, u 24 byl nádor lokálně pokročilý nebo generalizovaný bez předchozí léčby.

Hladiny prostatického specifického antigenu a testosteronu kolísaly podle časování léčby. Doba bez léčby byla v 1. cyklu průměrně 9,2 měsíce, ve 2. cyklu 6,7 měsíců, ve 3. cyklu 5,6 měsíce. Doba do progresu je u nemocných s generalizací shodná s kontinuální hormonální supresí, u ostatních se zdá být delší, ale pro omezený počet sledování nelze jednoznačně stanovit a vyžaduje další sledování.

Výhody IAS tedy spočívají v opakovaném navození apoptotického potenciálu zhoubného nádoru, zachování kvality života s vyloučením obtíží, provázejících dlouhodobou androgenní supresi. Srovnáme-li totální androgenní blokádu s IAS po stránce ekonomické, pak je výsledek jednoznačný.

KEY WORDS

Hormone-independent prostate cancer
Intermittent androgen suppression
PSA tumour
Lack of androgens symptoms

SUMMARY

INTERMITENT ANDROGEN SUPPRESSION IN THE TREATMENT OF PROSTATE CANCER

Prostate adenocarcinomas occupy the second position among the malignant carcinomas of male population. The endocrine therapy presents the choice therapy for stage III and IV patients. The response to the hormonal manipulation is limited even in sensitive tumours and the tumour is out of control. Certain possibility to take away the transition to the hormone - independent cancer is the intermittent androgen suppression.

We present the group of 33 men treated with IAS. 9 of them formerly underwent the radical surgical or radiation therapy, in 24 the tumour was locally advanced or generalised without precedent therapy.

The prostatic specific antigen levels varied according to the timing of the therapy. The average period without therapy was 9.2 months during the first cycle, 6.7 months in the second cycle, 5.6 months in third cycle. The period to the progression is the same as in the continual hormonal suppression in the patients with generalisations, in other patients it seems to be longer. Due to the limited number of observations it is not possible to determine it explicitly and it requires other follow-ups.

Thus the advantages of IAS are in repeated induction of apoptic potential of malignant tumour, the preservation of the quality of life with exclusion of the problems incidental to the long-term androgen suppression. If we compare the economic aspects of the total androgen blockage and IAS, the result is explicit.

ÚVOD1

Endokrinní léčba představuje léčbu volby u nemocných s lokálně pokročilým a generalizovaným zhoubným onemocněním prostaty. Princip a efekt hormonální ablace popsali v roce 1941 Huggins a Hodges [1,2]. Nejdůležitějším působkem, který ovlivňuje karcinom prostaty, je dihydrotestosteron (DHT), ostatní působky jej ovlivňují v míře významně menší. V době diagnózy bývá hormonálně dependentních nebo hormonálně senzitivních necelých 80 % nádorů, ostatní jsou hormonálně refrakterní. Trvání odpovědi hormonálně závislých nádorů k endokrinní léčbě dosahuje přibližně 18 měsíců. Ve smíšené nádorové populaci pak začínou převažovat hormonálně independentní klonny buněk, dochází k relapsu a nádor se vymkne kontrole. Hormonálně independentní nádory můžeme jen minimálně a pouze přechodně ovlivnit cytotoxickou léčbou.

Výsledkem endokrinní léčby je eliminace nebo blokování účinku androgenů. Androgenní deprivace bývá spojována v našich podmínkách nejčastěji s ablační chirurgickou léčbou, tedy orchiektomií. Její provedení vede k promptnímu ústupu obtíží, poklesu testosteronu ke kastracím hodnotám během 3 hodin po operaci. Mutilující zákrok vede k psychickým obtížím a postupně k rozvoji symptomů z nedostatku androgenů (osteoporóza, zvýšené riziko kardiovaskulárních chorob, snížení svalové síly, změny rozložení tuku, vazomotorické obtíže, anxieta, nespavost, zhoršení kognitivních funkcí, nechutenství, snížení libida, impotence a další), nazývaných nyní ADAM. Farmakologická eliminace androgenů (LH RH analoga, LH RH antagonisté, estrogeny nebo antiandrogeny) umožňuje moderní přístup k endokrinní léčbě a doplňuje její možnosti. Avšak dlouhodobá aplikace vede rovněž k rozvoji syndromu z nedostatku androgenů (s výjimkou nesteroidních antiandrogenů), rozvoji hormonálně independentního karcinomu a významnému ovlivnění kvality života.

Standardní odpovědi citlivé nádorové populace na supresi androgenů je v konečném důsledku apoptóza, programovaná smrt buňky. Adaptací kmenových nádorových buněk na prostředí chudé na androgeny dochází ke vzniku androgenně nezávislých buněk. Doplnění androgenů po cyklu apoptotické regrese vede k regeneraci diferencovaných nádorových buněk, které mají schopnost nové hormonální odpovědi [3,5,6]. Přerušení kontinuální suprese androgenů k zabránění progresu hormonálně nezávislých klonů buněk je principem intermitentní androgenní suprese (IAS).

Farmakoterapie IAS může využít každý přípravek, který snižuje hladinu androgenů v prostatické buňce jako monoterapii nebo kombinovanou léčbu. IAS zahájil podáváním estrogenů Klotz [4] již v roce 1986. V současnosti jsou nejčastěji používány přípravky LH-RH analoga [8,9,10], steroidní antiandrogeny nebo estrogeny. Nesteroidní antiandrogeny nebo inhibitory 5 α -reduktázy v monoterapii jsou zatím zkoušeny pouze v rámci klinických studií.

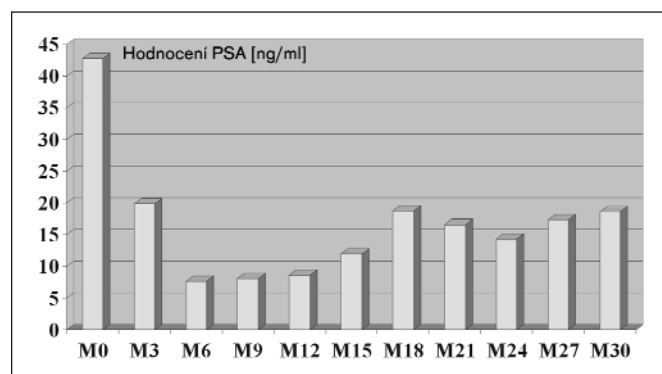
SOUBOR A METODIKA

Předkládáme sledování 33 mužů, kteří byli s diagnózou CaP (adenokarcinom prostaty) léčeni intermitentní androgenní supresí na našem pracovišti v letech 1997 až 2001. Zařazení byli nemocní s relapsem po základní léčbě, s primárně generalizovaným nebo lokálně pokročilým onemocněním s prognosticky nepříznivými faktory bez předchozí hormonální léčby. Kritériem pro zařazení byla rychlá odpověď po zahájení suprese. Tou je významný pokles PSA po nasazení hormonální léčby a během půl roku dosažení nadiru. Za nadir u našich nemocných jsme považovali pokles PSA

pod 4 ng/ml nebo o > 80 % z výchozí hodnoty [8,9,20,28]. Zařadili jsme 7 mužů s relapsem po radikální prostatektomii, 2 s relapsem po radioterapii; 11 nemocných mělo lokálně pokročilý nádor s vysokým *gradem* a Gleasonovým skóre, 13 pacientů bylo primárně generalizovaných (tab. 1).

RAPE	7
radioterapie	2
stadium III	11
stadium IV	13

Tab. 1. Pacienti zařazení do protokolu IAS.



Graf 1. Rozložení PSA v souboru 33 mužů během prvních 33 měsíců léčby.

Indukční léčba spočívala v podání antiandrogenu, obvykle cyproteronacetátu, a následném podání LH-RH analoga, goserelin acetátu. Po dosažení PSA nadiru jsme léčbu vysadili a sledovali nemocného jak laboratorně, tak i klinickým a ultrasonografickým vyšetřením. Součástí hodnocení je i sledování kvality života nemocných. Hodnotili jsme vždy po 3 měsících.

Reindukční léčbu začínáme při laboratorním relapsu, tedy vzestupu PSA nad 20 ng/ml nebo PSA nadir +50 %, nebo při zhoršení klinického stavu pacienta, především s nástupem algického syndromu. Farmakologicky je shodná s indukční fází IAS.

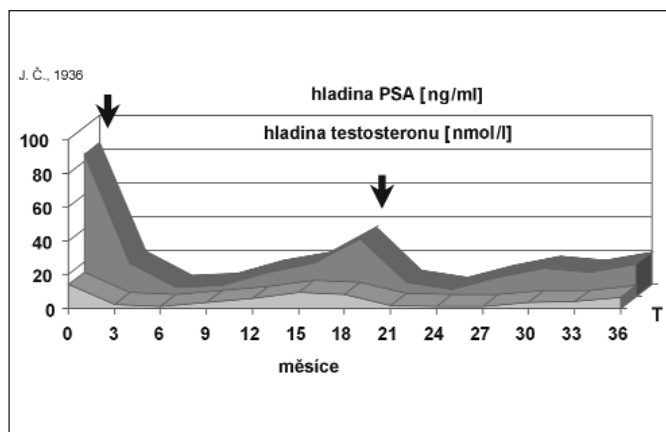
Při selhání IAS konvertujeme nemocného na jiný typ endokrinní nebo cytotoxické léčby.

VÝSLEDKY

Hodnotili jsme všech 33 nemocných s karcinomem prostaty.

Průměrný věk mužů byl v době zařazení 61 let <48;73>, všichni nemocní byli v biologicky dobrém stavu, vedli aktivní život. 17 z těchto nemocných žilo uspokojivým sexuálním životem. Algický syndrom potlačila ve všech případech nesteroidní antirevmatika.

Hladina PSA byla v době zahájení léčby průměrně 48,2 ng/ml <18,6;173>. Sledování hodnot PSA celého souboru 33 mužů předkládáme na grafu 1. Nejkratší doba do zahájení 2. cyklu byla 2 měsíce pro výrazné zhoršení bolesti u nemocného s generalizovaným CaP po vysazení léčby. Nejdelší trvání první cyklu bylo 31 měsíců, medián 18 měsíců. Doba bez léčby v 1. cyklu byla průměrně 9,2 měsíce, ve 2. cyklu jen 6,8 měsíců. Ve 3. cyklu zatím hodnotíme jen 15 nemocných, cyklus bez léčby je u nich 5,6 měsíců.



Graf 2a. Kolísání PSA a testosteronu v závislosti na časování léčby.

Hladina testosteronu před zahájením léčby byla průměrně 11,3 nmol/l <5,2;19,3>. Prudký pokles hladin testosteronu navodilo podání CPA a bylo udržováno LH RH analogy na kastrčních hodnotách. Vysazení léčby vedlo k pozvolnému vzestupu hladin testosteronu (graf 2a, 2b). V našem souboru u žádného z mužů nedosáhla hladina testosteronu hodnot před zahájením léčby, resp. léčebného cyklu.

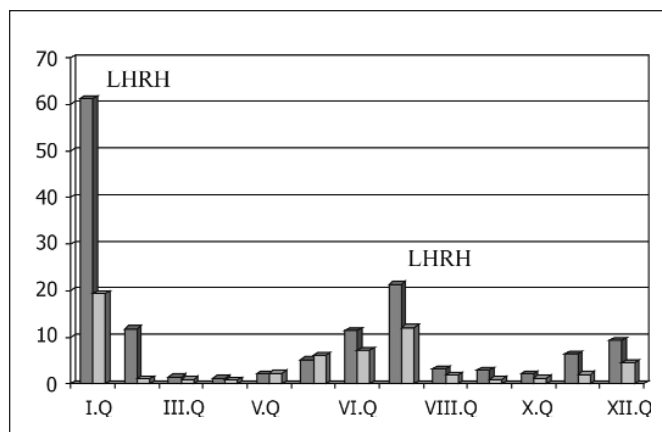
Ostatní sledované biochemické a hematologické parametry nevykazovaly významné odchylky v průběhu sledování. Pouze vzestup ALP a ICTP (I. collagen telopeptidáza) provázel rozvoj kostní generalizace. Karcinomatóza dřeně u 1 z nemocných reagovala na zahájení léčby, ale u nemocného došlo k rychlé progresi a exitu.

Ultrasonograficky jsme hodnotili velikost prostatické žlázy, stav horních močových cest a velikost postmiktického residua. Neprokázali jsme signifikantní závislost ve vztahu k podávané léčbě.

Rozvoj kostní generalizace jsme sledovali rozvojem počtu ložisek na scintigrafii skeletu a pomocí RTG snímků. Progrese nastala u nemocných s vyššími stadii onemocnění, především v souvislosti s rozvojem hormonálně independentního stadia u 9 nemocných. Kvalitu života jsme hodnotili z hlediska fyzického stavu, výskytu bolesti, urologických symptomů, včetně gynekomastie a návalů, sexuálního života, emočních prožitků a sociálního uplatnění. S progresí onemocnění dochází ke zhoršení fyzického stavu, emocí, následně i sociálního uplatnění pacienta. Mikční příznaky se zhoršily u 2 nemocných a si vyžádaly dezobstrukční výkon. U žádného z nemocných jsme nezaznamenali progresi obstrukce horních močových cest. Uspokojivý sexuální život vedlo před nasazením IAS 17 pacientů. V 1. cyklu bez léčby se obnovilo libido a později i sexuální život u 13 mužů, ve 2. cyklu u 8 mužů. S dalšími cykly již významně počet mužů se sexuálním aktivitami klesá, po 4. cyklu jen 1 muž obnovil sexuální styky se stálou partnerkou. Gynekomastie se objevila u 16 pacientů v souvislosti s léčbou LH RH analogy, nevyžadovala další léčbu. Výskyt *hot flushes* byl 38 %.

DISKUSE

Homeostáza buněk prostatického epitelu je výsledkem rovnováhy mezi apoptózou a proliferací. Bazální buňky prostatického epitelu jsou chráněny před apoptózou expresí bcl2, Ki 67, p27kip1 a prodlouženou senescencí. Tyto mechanismy nechrání karcinomové buněčné linie. Karcinom prostaty je považován primárně za androgen-dependentní a podání antiandrogenů vede k regresi tumoru, především buněk luminálních, terminálně dife-



Graf 2b. Kolísání hladin PSA a testosteronu v závislosti na podání LH RH analog v rámci intermitentní androgenní suprese.

rencovaných. Po delší remisi (měsíce až léta) při dlouhodobé androgenní supresi androgenních buněk s „bazálním“ fenotypem dochází ke stimulaci intermediálních buněk a vytvářejí se nádorové buněčné linie se schopností dělení i v prostředí na androgeny chudém. Intermediální buňky (i buňky neuroendokrinní) expandují v androgen-independentní populaci.

Dlouhodobá androgenní deprivace vede ke změnám androgen signální kaskády, dochází k androgenní hypersenzitivě [26,27]. V experimentu v linii LN karcinomu prostaty prokázána až 30krát vyšší transkripční aktivita androgenních receptorů. Karcinomové buňky získávají schopnost androgenní stimulace bez androgenů, respektive při jeho velmi nízkých hladinách [25]. Totální androgenní blokáda je pak neúčinná. Intermitentním podáváním lze tento proces alespoň částečně oddálit snížením selekce androgen-independentních linií buněk intermediálních.

V praxi musí léčba vést k remisi onemocnění a vymizení příznaků choroby. Její trvání nesmí však být tak dlouhé, aby umožnilo vznik klonů buněk nezávislých na androgenech. Doporučovaná doba léčby se pohybuje mezi 4 – 9 měsíci [3,5,12,21].

Dobu do progrese nelze v našem souboru pro jeho nehomogenost sledovat. Je zřejmé, že závisí na stadiu onemocnění, kdy byl pacient zařazen. Zatímco u generalizovaného onemocnění je doba do progrese prakticky shodná s pacienty, léčenými kontinuální léčbou [9], u nemocných v časnějších stadiích je trvání jednotlivých cyklů delší [13,15,16,17,28]. Se vzrůstajícím Gleasonovým skóre klesá trvání odpovědi [18]. Prodloužení doby bez léčby může umožnit podání inhibitoru 5a reduktázy, finasteridu [12]. V léčbě časných stadií onemocnění je doporučováno konkomitantní podávání IAS spolu s radioterapií [19].

Vysazení léčby vede k nárůstu hladin testosteronu během 8 až 10 týdnů [8], ale u části nemocných zůstávají hodnoty v kastrčním pásmu [14]. Hladiny PSA se u našich nemocných zvolna vracely k normálu, ale nedosahovaly hodnot před léčbou (graf 2) [23]. Restaurace hodnot testosteronu je pravděpodobně závislá na trvání doby hormonální suprese před vysazením léčby.

Snížení prakticky všech příznaků souvisejících s androgenní supresí při podání IAS popisuje Higano [11] a potvrzují další autoři [24]. Dává je do souvislosti s úpravou hladin testosteronu do 12 týdnů po vysazení medikace. Snížení zdravotních rizik a omezení nežádoucích účinků léčby vede ke zlepšení kvality života. K obnovení libida a erekce dochází během 30 – 60 dnů po vysazení léčby [22] u nemocných s bezproblémovou sexualitou před léčbou. V závislosti na počtu cyklů však počet odpovědí významně klesá [23]. Zdá se, že IAS představuje vhodnou modalitu pro vybranou skupinu nemocných s nemetastazujícím onemocněním [29].

ZÁVĚR

Léčba intermitentní androgenní supresí předpokládá teorii možného oddálení rozvoje hormonálně independentního stadia onemocnění při přerušení kontinuální suprese androgenů. Vychází z nových poznatků o kancerogenezi karcinomu prostaty a teoreticky byla ověřena na Shionogiho modelu hormonálně dependentního karcinomu prsu. Její podání steroidními antiandrogeny, estrogeny nebo LH RH analogy je bezpečné a nezkracuje dobu do progresu. Současně zabrání rozvoji symptomů spojených s nedostatkem androgenů. Tím vede ke zlepšení kvality života nemocných ve stadiu zhoubného onemocnění, které je za možnostmi kurativní léčby.

LITERATURA

- Huggins C, Hodges CV. Studies of prostatic cancer: The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293-297.
- Huggins C, Stevens RE, Hodges CV. Studies of prostatic cancer II: The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941; 43: 209-223.
- Sandfordt NL, Searle JW, Kerr JFR. Successive waves of apoptosis in the rat prostate after repeated withdrawal of testosterone stimulation. *Pathology* 1983; 16: 406-410.
- Klotz L H, Herr HW, Morse MJ, Whitmore WF. Intermittent Endocrine Therapy for Advanced Prostate Cancer. *Cancer* 1986; 58: 2546-2550.
- Rennie PS, Bruchovsky N, Coldman AJ. Loss of androgen dependence is associated with an increase in tumorigenic stem cells and resistance to cell-death genes. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1990; 71: 843-847.
- Akakura K, Bruchovsky N, Goldenberg SL et al. Effects of Intermittent Androgen Suppression on Androgen-Dependent Tumors. *Cancer* 1993; 71: 2782-2790.
- Goldenberg L, Bruchovsky N, Gleave ME et al. Intermittent androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *J Urol* 1994; 151 (Suppl Abs 49, 89th Annual Meeting AUA, San Francisco 5, 1994).
- Goldenberg SL, Bruchovsky N, Gleave ME, Sullivan LD, Akakura K. Intermittent androgen suppression in the treatment of prostate cancer: a preliminary report. *Urology* 1995; 45: 839-845.
- Bruchovsky N, Goldenberg L, Akakura K et al. Intermittent androgen blockade therapy in prostate cancer. *Cancer Investigation* 1995; 13 (Suppl Abs): 39.
- Tunn UW. Intermittent Endocrine Therapy of Prostate Cancer. *Eur Urol* 1996; 30: 20-25.
- Higano CS, Ellis W, Russell K, Lange PH. Intermittent androgen suppression with leuprolide and flutamide for prostate cancer: a pilot study. *Urology* 1996; 48: 800-804.
- Gleave M, Bruchovsky N, Goldenberg L, Rennie P. Intermittent androgen suppression: rationale and clinical experience. In: Kirby, RS, O Leary, MP: *Recent Advances in Urology*. Churchill Livingstone, Edimburg, 1998.
- Tunn UV. Clinical results of intermittent endocrine treatment in low-volume prostate cancer patients. In: Schroeder FH. *Recent Advances in prostate cancer and BPH*. 1997: 109-120.
- Irani J, Baumert H, Bon D et al. Minimum two-year treatment with LH-RH analogues: are low serum testosterone levels maintained after treatment interruption? *J Urol* 1997; 157 (Suppl Abs 1300, 92nd Annual Meeting AUA, New Orleans 4, 1997).
- Crook JM, Szumacher EF, Esche BA. Intermittent androgen suppression for locally recurrent or early metastatic prostate cancer. *J Urol* 1997; 157 (Suppl Abs 1257, 92 Annual Meeting AUA, New Orleans 4, 1997).
- Goldenberg L, Bruchovsky N, Gleave M, Sullivan L. Intermittent androgen suppression in the treatment of prostatic carcinoma: an update. *J Urol* 1997; 157 (Suppl Abs 1302, 92 Annual Meeting AUA, New Orleans 4, 1997).
- Olive RTD, Williams G, Paris AMI et al. Intermittent androgen deprivation after PSA - complete response as strategy to reduce induction of hormone resistant prostate cancer. *Urology* 1997; 49: 79-82.
- Crook JM, Szumacher S, Malone et al. Intermittent androgen suppression in the management of prostate cancer. *Urology* 1999; 53: 530-534.
- Farrugia D, Ansell W, Chingwundoh F et al. A possible role for intermittent androgen suppression (IAS) in the early management of localised prostate cancer. *Br J Cancer* 2000; 83 (Suppl Abs P182, British Cancer Research Meeting, Brighton 7, 2000).
- Albrecht W, Koriakine O, Whelan P et al. Intermittent maximal androgen blockade in patients with metastatic prostate cancer - a feasibility study. *Eur Urol* 2000; 37 (Suppl, Abs 506, 15th Congress EAU, Brusel 4, 2000).
- Goncalves F, Miklosi M, Breza J. Intermittent Androgen Suppression for Locally Advanced and Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol* 2000; 38 (Abs 44, 15th Congress of the European Society for Urological Research, Instambul 10, 2000).
- Levinson IP. Erectile Dysfunction and Quality of Life in Patients on Intermittent Combined Androgen Blockade for Stage C or D Carcinoma of the Prostate. *International Journal of Impotence Research* 2000; 12: 69-70.
- Matoušková M, Hanuš M. IAS (intermitentní androgenní suprese) LH-RH analogy v léčbě CaP. *Česká Urologie* 2001; 5 (Abs 72, Výroční konference ČUS ČLS JEP, Brno 10, 2001): 47-48.
- Bouchot O, Lenormand L, Karam G. Intermittent Androgen Suppression in the Treatment of Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol* 38, 2000: 543-549.
- Belldgrum A, Kirby RS, Newling DWW. *New Perspectives in prostate cancer*. Second Edition. ISIS Medical Media, Oxford 2000, 354 s.
- Cox ME, Deeble PD, Lakhani S, Parsons J. Acquisition of neuroendocrine characteristics by prostate tumor cells is reversible: implications for prostate cancer progression. *Cancer Res* 1999; 59: 3821-3830.
- Spiotto MT, Chung TD. STAT3 mediates IL-6-induced neuroendocrine differentiation in prostate cancer cells. *Prostate* 2000; 42: 186-195.
- Iversen P, Abrahamsson P-A, Mulders PFA. *Advanced Prostate Cancer*. *Eur Urol* 2001; 39 (Curric Urol): 1-10.
- Grossfeld GD, Chaudhary UB, Reese DM, Carroll PR, Small EJ. Intermittent androgen deprivation: Update of cycling characteristics in patients without clinically apparent metastatic prostate cancer. *Urology* 2001; 58: 240-245.

Michaela Matoušková, MUDr.
Urocentrum Praha
Karlovo nám. č. 3
120 00 Praha 2
hanus@bon.cz