

# Kemoterapija raka prostate

**Pišu: mr.sc. Ivo Trogrlić i Dragan Trogrlić**

**Firma „ Dren „ Žepče**

**tel/fax: 00387-(0)32-881-774, 00387-61-461-517**

*Kemoterapija raka prostate koristi se kod tzv. hormonski neovisnih tumora. To su tumori čiji rast i razmnožavanje nisu ovisne o stimulaciji muških spolnih hormona. Osim toga i ćelije raka prostate koje su bile hormonski ovisne, vremenom razvijaju mehanizme koji im omogućuju rast bez bilo kakvog utjecaja muških hormona. Najčešće se radi o različitim faktorima rasta koje ćelije raka počnu proizvoditi i na taj način same sebe stimuliraju na rast i diobu. To je tzv autokrina stimulacija. Ova promjena u ponašanju karakteristična je i za druge hormonski ovisne tumore i redovita je pojava, osim kod raka prostate i kod zloćudnih tumora dojke. Kod ovako transformisanih tumorskih ćelija hormonsko liječenje je potpuno beskorisno, tako da se veliki broj oboljelih od hormonski ovisnih tumora potpuno nepotrebno nastavlja liječiti hormonskom terapijom, koja izaziva različite nuspojave, u manjoj ili većoj mjeri umanjuje im kvalitetu života i izlaže ih riziku za dobivanje drugih ozbiljnih oboljenja.*

## **Liječenje hormonski neovisnih tumora**

Koji su tumori prostate hormonski neovisni moguće je ustanoviti tek nakon hormonske terapije. Hormonskom terapijom moguće je postići pad koncentracije muških spolnih hormona na kastracijsku razinu što kod hormonski ovisnih tumora dovodi do propadanja tumorskog tkiva i pada razine PSA. Ako tumor, u prkos primjeni hormonskog liječenja nastavi rasti i/ili ako se nastavi rast PSA, to je siguran znak da se radi o hormonski neovisnom tumoru, što je indikacija za uvođenje kemoterapije. Kemoterapija raka prostate je posljednja linija odbrane koja stoji na raspolaganju suvremenoj medicini. Ovim liječenjem se ne može očekivati izlječenje, ali se kod dijela pacijenata može produžiti život. Kod svih hormonski ovisnih tumora hormonska terapija ima prednost, a razlog tome je taj što je kemoterapija, sve do nedavno, davala slabe rezultate u liječenju zloćudnih tumora prostate.

Prvi citostatici koji su korišteni kod liječenja raka prostate davali su rezultate u vidu smanjenja tumorske mase i djelomičnog smanjivanja razine PSA tek kod 7% liječenih. Estramustin je najčešće korišten citostatik i bio je jedan od prvih citostatika koji se koristio u liječenju raka prostate. Svaka stanica raka, kao uostalom i sve normalne stanice ( ćelija ) ima svoj skelet, koji je najvećim dijelom izgrađen od proteinskih vlakana koje stanici daje oblik i čvrstinu, a učestvuje i u staničnoj diobi. Estramustin djeluje tako da ulazi u stanice raka i razgrađuje stanični skelet, čime dolazi do njihovog propadanja. Često se koristi u kombinaciji sa vinblastinom koji na stanični skelet djeluje na isti način. Dok korištenje estramustina kao monoterapije dovodi do pada razine PSA kod oko 7% pacijenta, kombinacija estramustin i vinblastin izaziva pad PSA i povlačenje tumora kod oko 40% bolesnika.

Prednost estramustina je što se uzima na usta tako da za liječenje nije potrebno da bolesnici borave u medicinskim ustanovama. Daje se u ukupnoj dnevnoj dozi od 300-600mg/m<sup>2</sup>, podijeljen na dvije do tri dnevne doze. Ako se koristi sam ( monoterapija ) estramustin se u ovoj dozi uzima kroz duže vremensko razdoblje, dok njegovo korištenje u kombinaciji sa drugim citostaticima, zahtijeva korekciju doze, koja se prilagođava

svakom pacijentu pojedinačno. Estramustin se, osim sa vinblastinom, najčešće kombinira sa etopozidom, i karboplatinom. Korištenje estramustina pokazalo se puno učinkovitije u kombinaciji sa radioterapijom, nego u kombinaciji sa spomenutim citostaticima i to zbog činjenice da ovaj citostatik čeli je raka čini znatno osjetljivijim na zračenje. Najčešće nuspojave korištenja estramustina su mučnina, povraćanje, osip praćen povišenom temperaturom, tromboembolija, dok kod manjeg broja pacijenata dolazi do značajnog pada bijelih krvnih zrnaca, što je i najvažniji razlog za prekidanje terapije estramustinom.

## **Taksoli**

Posljednjih nekoliko godina objavljeni su rezultati višegodišnjih istraživanja koja su se bavila praćenjem rezultata liječenja novih kemoterapijskih protokola u liječenju raka prostate. Kemoterapijski protokoli su kombinacije različitih citostatika koji zajedno djeluju bolje nego ako se daju pojedinačno. Obično se koriste kombinacije citostatika koji imaju slično djelovanje kao u slučaju spomenute kombinacije estramustina i vinblastina. Osim, od ranije poznatih citostatika, ova istraživanja su u liječenje raka prostate uključivala i nedavno otkrivene citostatike dobivene iz iglica i kore crnogoričnog drveta tise. Ovi citostatici zovu se taksoli, a koriste se pod imenom paklitaksel i docetaksel. Mada su taksoli kao učinkoviti u borbi protiv timora otkriveni prije više od 10 godina, trebalo je dosta vremena da im se nakon višegodišnjih kliničkih istraživanja, odredi mjesto u različitim protokolima liječenja. To prije svega vrijedi za kombiniranje taksola sa drugim citostaticima.

| <b>Tabela 1</b> Rezultati smanjenja PSA novih kombinacija citostatika koje se koriste u liječenju uznapredovalog i hormonski neovisnog raka prostate |                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>Kombinacija citostatika</b>                                                                                                                       | <b>Procentualno sniženje PSA za više od 50%</b> |
| Estramustin + Docetaksel                                                                                                                             | 71%                                             |
| Estramustin + Paklitaksel                                                                                                                            | 65%                                             |
| Estramustin + Etopozid + Paklitaksel                                                                                                                 | 65%                                             |
| Estramustin + Paklitaksel+Karboplatin                                                                                                                | 63%                                             |
| Adriamicin + Ketokonazol                                                                                                                             | 55%                                             |
| Estramustin + Etopozid                                                                                                                               | 52%                                             |
| Estramustin + Vinblastin                                                                                                                             | 40%                                             |

Tako se pokazalo da paklitaksel korišten kao monoterapija ima zanemarljiv učinak na progresiju raka prostate i razinu PSA, dok u kombinaciji sa estramustinom i etopozidom kod oboljelih sa uznapredovalog i hormonski neovisnog raka kod oko 65% pacijenata dovodi do smanjenja PSA za više od 50%. Srednje vrijeme do ponovnog porasta PSA iznosilo je više od 3 mjeseca, dok je prosječno preživljavanje pacijenata iznosilo oko 13 mjeseci, što je značajno duže vrijeme preživljavanja nego što je postignuto bilo kojom drugom kombinacijom citostatika. Drugi taksan, docetaksel, korišten sam je doveo do povlačenja kod oko 30% oboljelih, što je bolje nego kod paklitaksela, dok je u kombinaciji sa estramustinom doveo do smanjenja PSA za više od polovine vrijednosti kod oko 50% oboljelih, dok je prosječno preživljavanje iznosilo oko 11 mjeseci, što je slabije nego kod korištenja paklitaksela.

Prije 6 godina objavljeni su rezultati velike studije rađene na 1006 muškaraca u kojoj su oboljeli liječeni kombinacijom docetaksel – pronizon. Liječenje je trajalo 10 ciklusa i ova kombinacija dala je do sad najbolje rezultate u liječenju uznapređovalog i hormonski neovisnog raka prostate. Oboljeli su u prosjeku živjeli nešto više od 17 mjeseci, tako da se ova kombinacija lijekova nametnula kao standard u liječenju ovog oblika raka. Treba napomenuti da je pronizon kortikosteroid čije je korištenje povezano sa ozbiljnim nuspojavama kao što su sklonost kožnim oboljenjima infekcijama zbog pada leukocita, krvarenjima zbog smanjenja trombocita i pojavi šećerne bolesti, što kod jednog broja oboljelih ograničava njegovu primjenu, tako da se mora davati u manjoj dozi ili se umjesto njega, uz docetaksel, liječenje nastavlja estramustinom.

Neki liječnici uz kemoterapiju koriste i hormonsko liječenje zbog eventualno prisutnih stanica raka prostate koje su još hormonski ovisne, što je dosta upitno obzirom da se hormonsko liječenje uvodi bez bilo kakvog uvida u postojanje ovih stanica, a ne postoje nikakvi parametri koji bi poslužili za praćenje djelotvornosti ovog dodatno uvedenog hormonskog liječenja.

Koliko god ovi rezultati liječenja, kod hormonski neovisnog i uznapređovalog raka prostate, bili nezadovoljavajući i daleko od želja oboljelih, ne treba zanemariti da je dužina preživljavanja nakon uvođenja taksana značajno veća nego u vrijeme prije uvođenja ovih lijekova.