

POLICHIMIOTERAPIA CA ALTERNATIVĂ DE TRATAMENT AL CANCERULUI DE PROSTATĂ METASTATIC REZISTENT LA HORMONOTERAPIE

**Liudmila Dudareva-Istru, prof. cercet., dr. hab. în med., conducătorul laboratorului științific,
Angela Munteanu, dr. în med., cercetător științific superior, Svetlana Sidorova, cercetător
științific, Alexandru Zabunov, dr. în med., cercetător științific coordonator, Iurie Bulat, dr.
hab. în med., profesor cercetător, Ivana Clipca, dr. în med., cercetător științific,
Laboratorul științific „Chimioterapie și Hematologie”,
IMSP Institutul Oncologic**

Rezumat

Cancerul de prostată (CP) reprezintă una din patologiile oncologice cele mai grave la bărbați de vârstă înaintată. Anual în lume se înregistrează până la 670000 cazuri noi de această patologie. În Republica Moldova morbiditatea prin CP constituie 12,9‰, dintre care 74,3% cu stadii inițial avansate (III-IV). În majoritatea cazurilor CP este o tumoră hormonodependentă. Cu părere de rău hormonoterapia are o eficacitate temporară cu durată medie nu mai mare de 12-18 luni. Totodată hormonoterapia este neefectivă în 15-20% cazuri, când tumora primară este rezistentă primar față de hormoni. Astfel, între timp, CP devine nesensibil la hormonoterapie și se stabilește diagnosticul de „cancer de prostată hormonorezistent”. Scopul investigației petrecute a fost în determinarea eficacității a 3 programe de polichimioterapie în tratamentul pacienților cu cancer de prostată metastatic hormonorezistent. Eficacitatea tratamentului a fost apreciată la 82 pacienți cu remisiune obiectivă de 31,7% cazuri și stabilizarea procesului la 46,3% cazuri, ce permite de a recomanda ultimul ca alternativă, de tratament în cancer de prostată metastatic hormonorezistent.

Cuvinte-cheie: cancer de prostată, hormonorezistent, polichimioterapie

Summary. Chemotherapy as an alternative treatment for metastatic hormone-refractory prostate cancer

Prostate cancer (PC) is one of the most serious cancer pathologies in older men. Annually in the world there are recorded 670000 new cases of this disease. In Moldova the PC morbidity is 12, 9‰, out of which 74, 3% are advanced stages (III-IV). In most cases, PC is a hormone-dependent tumor. Unfortunately, hormone therapy is of a temporary effect, lasting no more than 12-18 months in average. Hormone therapy is also inefficient in 15-20% of cases when the primary tumor is primarily resistant to hormone therapy. Thus, in the meantime, PC is non-sensitive to the hormone-therapy and is diagnosed as a "prostate cancer resistant to hormone therapy". The aim of the investigation is to establish the efficacy of 3 programs of polychemotherapy in the treatment of the patients with hormone resistant metastatic prostate cancer. The efficacy of the treatment was appreciated at 82 patients with objective remission in 31,7% of the cases and with the stabilization of the process in 46,3% of the cases. The results obtained permit to recommend chemotherapy as an alternative treatment for metastatic hormone-refractory prostate cancer.

Key words: prostate cancer, hormone resistant, polychemotherapy

Резюме. Полихимиотерапия как альтернатива в лечении метастатического гормонорезистентного рака предстательной железы

Актуальность исследования: Рак предстательной железы (РПЖ) относится к наиболее тяжелым онкологическим заболеваниям мужчин старшей возрастной группы. Ежегодно в мире регистрируются более 670 000 новых случаев заболевания. В Молдове заболеваемость РПЖ составляет 12,9‰, из них у 74,3% случаев диагностируются в III-IV стадиях болезни. РПЖ является в большинстве своем, гормонозависимой опухолью. К сожалению, гормонотерапия у этих больных обладает временным эффектом, средняя продолжительность ответа, как правило, не превышает 12-18 месяцев. Кроме того, гормональное лечение РПЖ неэффективно в 15-20% случаев, когда опухоль первично резистентна к гормонам. С течением времени, рак простаты становится нечувствительным к гормональной терапии, устанавливается диагноз – «гормоно-резистентный рак предстательной железы». Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности 3-х программ полихимиотерапии (ПХТ) в лечении гормонорезистентного рака предстательной железы. Оценив эффект ПХТ у 82 больных получены объективные ремиссии у 31,7% больных и стабилизация процесса у 46,3% больных позволяет рассматривать как альтернативу полихимиотерапию в лечении диссеминированного гормонорезистентного рака предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, гормона резистентный, полихимиотерапия

Introducere

Cancerul de prostată este în atenția multor savanți de diferite specialități medicale și actualmente poate fi considerată cea mai studiată localizare. Totodată unele particularități biologice ai CP nu au o lămurire adecvată și satisfăcătoare și chiar discutabile rămân a fi aspectele ce țin de profilaxie, diagnostic și tratament.

În majoritatea cazurilor CP este o tumoră hormonodependentă. La etapa inițială este efectivă hormonoterapia de prima linie, ce se confirmă prin scăderea nivelului PSA, regresiei focarului primar și metastazelor, scăderea în intensitate a durerilor osoase și îmbunătățirea calității vieții.

Cu părere de rău, hormonoterapia are o eficacitate temporară, cu durata medie nu mai mare de 12-18 luni (Iagoda e al., 1993). Între timp are loc avansarea procesului tumoral. Eficacitatea temporară a hormonoterapiei la bolnavi cu CP metastatic poate fi legat de faptul, că tumora primară este populată de trei feluri de celule:

1. Androgendependente – pentru dezvoltarea acestora este necesară stimularea androgenică;
2. Androgensensibile – ele nu se distrug în caz de lipsă a androgenilor, dar se dezvoltă evident mai încet;
3. Androgenindependente – pentru creșterea acestora nu sunt necesari androgeni.

Avansarea maladiei pe fond de hormonoterapie este condiționată de creșterea celulelor androgenindependente ai CP (Per-Anders Abrahamson, 1999).

Totodată hormonoterapia este neefectivă în 15-20% cazuri, când tumora primară este rezistentă primar față de hormoni.

Astfel între timp, CP devine nesensibil la hormonoterapie și se stabilește diagnosticul de „cancer de prostată hormonorefract” (CP-HR).

Cancerul de prostată (CP) reprezintă una din patologiile oncologice cele mai grave la bărbați de vârstă înaintată. Anual în lume se înregistrează până la 670000 cazuri noi de această patologie. În Republica Moldova morbiditatea prin CP constituie 12,9‰00 sau 222 cazuri timp de 1 an, dintre care 74,3% cu stadii inițial avansate st. III – IV, iar mortalitatea ajunge până la 5,8‰₀₀ sau aproximativ 99 bolnavi anual.

Tratamentul cancerului de prostată hormonorezistent nu este standardizat și scopul principal al acestuia constituie ameliorarea calității vieții pacientului.

Scopul investigației a fost determinarea eficacității polichimioterapiei în tratamentul pacienților cu cancer de prostată metastatic hormonorezistent.

Sarcinile:

1. Aprecierii eficacității a trei programe noi de polichimioterapie în tratamentul CP metastatic hormonorezistent.

2. Determinarea toxicității programelor de polichimioterapie aplicate în tratamentul CP metastatic hormonorezistent.

Drept criterii de eficacitate a tratamentului pe-

Tabelul 1

**Rezultatele tratamentului conform programelor
de polichimioterapie**

Programul de tratament	Numărul de pacienți		RP	Stabilizare	Avansare
	abs.	%			
EAP	28	34,1	9 – 32,1%	11 – 39,3%	8 – 28,6%
CAMF	25	30,5	11 – 44,0%	8 – 32,0%	6 – 24,0%
PC	29	35,4	6 – 20,7%	19 – 65,5%	4 – 13,8%
TOTAL	82	100	26 – 31,7%	38 – 46,3%	18 – 21,6%

trecut se considera îmbunătățirea stării generale, micșorarea sindromului algic și scăderea nivelului PSA. Proiectul de studiu a fost început din 01.2011. Rezultatele au fost evaluate până la 01.12.2014 (48 luni).

Material și metode

În perioada descrisă în proiectul „Posibilități noi în tratamentul cancerului metastatic de prostată rezistent la hormonoterapie” au fost incluși 84 pacienți cu CPM confirmat morfologic, cu semne clinice sau biochimice de avansare și care nu au administrat antiandrogeni cel puțin 6 săptămâni până la inițierea tratamentului. Repartizarea pe stadii: stadiul I – 7 pacienți, stadiul II – 6 pacienți, stadiul III – 31 pacienți, stadiul IV – 40 pacienți. Vârsta medie a pacienților a fost 63,5 ani (în intervalul cuprins între 50 – 77 ani, cu statut de performanță (după ECOG) – 1 – la 30 pacienți, 2 – la 54 pacienți. În toate cazurile diagnosticul a fost confirmat morfologic (puncția prostatei). În 82 cazuri a fost adenocarcinom (micro sau acinar) și la 2 pacienți a fost carcinom nediferențiat. Tuturor pacienților la prima etapă li s-a efectuat orhectomie bilaterală, radioterapie și hormonoterapie cu remedii din câteva grupuri, cu monitorizarea PSA. Ulterior la acești pacienți s-a constatat avansarea procesului clinic și paraclinic (creșterea repetată a nivelului PSA):

- Mts multiple în oasele bazinului, scheletului – 75 pacienți (confirmat scintigrafic și radiologic);
- Avansare locală cu afectarea g/l ai bazinului mic – 23 pacienți;
- Mts în ficat – 8 pacienți.
- Mts plămâni – 8 pacienți
- Mts creier – 1 pacient.
- Afectarea metastatică a câtorva organe – 32 pacienți.

Fiind stabilite cazurile descrise mai sus ca hormonerezistente, pacienților li s-a aplicat polichimioterapie:

Grupul I de studiu a aplicat schema EAP:

Doxorubicină – 20mg/m² – 1, 7 zi,
Cisplatin – 80mg/m² a 3 zi,
Etopozid – 120mg/m² – 4, 5, 6 zi de tratament.

Grupul II de studiu a administrat schema CAMF:

Ciclofosfamidă – 200mg i/m – 1, 3, 5, 7, 9, 11 zi,
Doxorubicină – 30 mg/m² i/v – 1, 8 zi,
Metotrexat 20mg/m² i/v – 1, 8 zi,
5-Fluoruracil – 300mg/m² i/v 1, 8 zi de tratament.

Grupul III de pacienți a administrat schema CP:

Paclitaxel 175mg/m² i/v 1 zi după premedicație,
Capecitabină 1000 mg/m² de 2 ori pe zi per os
1- 14 zile de tratament.

În cazurile de prezență a sindromului algic asociat cu MTS osoase, toți pacienții au administrat și bisfosfonați cu monitorizarea indicilor calciului seric.

Rezultate

Aprecierea eficacității a fost efectuată la 82 pacienții după criteriile RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Analiza toxicității după CTC NCIC (Common Toxicity Criteria NCIC).

Rezultatele tratamentului conform programelor de polichimioterapie sunt reflectate în tabelul nr. 1.

Programul EAP au administrat 28 pacienți. Intervalul dintre cure a constituit 3 - 4 săptămâni. În total s-au petrecut 67 cure de polichimioterapie.

În urma analizei eficacității tratamentului s-a constatat:

- Regresiunea completă și parțială a tumorii – 9 (32,1%) pacienți cu metastaze în ficat, oase;
- Stabilizarea procesului – 11 (39,3%) pacienți;
- avansare – 8 (28,6%) pacienți.

Schema dată s-a dovedit a fi mai toxică decât combinația CAMF și s-a manifestat prin anemie gr. I – 8 pacienți; gr. III – la 3 pacienți; leucopenie gr. II – la 9 bolnavi; greață, vomă gr. I a fost stabilită practic în toate cazurile – la 20 pacienți, indiferent de tratamentul antiemetic administrat.

Programul CAMF a fost aplicată la 25 pacienți. În total s-au petrecut 64 cure de polichimioterapie.

Eficacitatea tratamentului a fost:

- Regresiune parțială a tumorii – 11 (44,0%) pacienți, dintre care la 1 pacient regresiune completă a metastazelor cerebrale;
- Stabilizarea procesului – 8 (32,0%) pacienți;
- Avansarea procesului – 6 (24,0%) pacienți.

Toxicitatea schemei date este medie și s-a manifestat prin greață, vomă gr. I la 7 pacienți, leucopenie gr. II – 6 pacienți, anemie gr. I-II – la 8 pacienți, stomatită gr. I – 1 pacient, alopeție – majoritatea pacienților (21 pacienți).

Programul PC Paclitaxel + Capecitabină a fost administrată la 29 pacienți cu CPM. În total s-au pe-trecut 77 cure de polichimioterapie.

S-a constatat:

- regresiunea parțială la 6 (20,7%) pacienți,
- stabilizarea maladiei la 19 (65,5%) pacienți,
- avansare – 4 (13,8%) pacienți.

Toxicitatea schemei a fost reprezentată de mialgie – 7 pacienți, artralgie – 9 pacienți, mucozită – 5 pacienți, diaree gr. I – 3 pacienți, paraplegie periferică – 20 pacienți.

Astfel, schemele propuse au demonstrat eficacitate obiectivă de RP la 26 pacienți (31,7%), stabilizarea procesului s-a înregistrat la 38 pacienți (46,3%), iar la 18 pacienți (21,6%) procesul a avansat în continuare. Majoritatea cazurilor de efect pozitiv s-a corelat cu scăderea indicilor PSA și îmbunătățirea calității vieții.

Durata medie a remisiunii conform programelor de polichimioterapie a fost următoarea:

Tabelul 2

Durata medie a remisiunii (DMR) conform programelor de polichimioterapie și a eficacității

Pro-gramul de trata-ment	Numărul de pacienți		DMR luni RP	DMR luni stabili-zare	DMR luni avansare
	abs.	%			
EAP	28	34,1	8,77±3,5	6,41±3,4	7,59±3,4
CAMF	25	30,5	12,31±4,2	5,75±3,3	9,03±3,7
PC	29	35,4	10,75±3,6	7,89±4,4	9,32±4,0

- Programul EAP – 7,59 luni;
- Programul CAMP – 9,03 luni;
- Programul CP – 9,32 luni.

Analiza comparativă a rezultatelor la distanță a constatat o corelație între efectul obiectiv și durata medie a remisiunii. Așa, la programul EAP durata medie a remisiunii bolii în caz de regresiune parțială față de stabilizare a fost: 8,77 luni față de 6,41 luni; la programul CAMF – 12,31 luni față de 5,75; progra-mul CP – 10,75 față de 7,89 luni.

Analiza rezultatelor obținute ne permite de a con-chide că polichimioterapia în tratamentul cancerului de prostată diseminat, hormonorezistent, poate fi o al-ternativă de tratament la acest contingent de pacienți gravi.

Discuții

Rezultatele finale obținute în tratamentul canceru-lui de prostată metastatic rezistent la hormonoterapie

relevă o eficacitate de 31,7% cazuri. Procesul stabilizat a fost însoțit de efect subiectiv pozitiv a simptomelor bolii, micșorând gradul de performanță până la 1-0 puncte și îmbunătățind calitatea vieții acestor pacienți și a fost obținut la 46,3% cazuri. La 18 pacienți (21,6%) procesul metastatic a avansat în continuare pe fond de tratament specific. Toxicitatea schemelor de polichimi-oterapie administrate a fost moderată, ușor reversibilă cu terapia simptomatică de corecție.

Analiza comparativă a programelor de polichi-mioterapie aplicate în tratamentul CPM hormonore-zistent – EAP; CAMF; PC – cu diferite mecanisme de acțiune a remediilor incluse a relevat o eficacitate obiectivă similară acestora – 71,4%; 76% și 86,2%, cazuri, respectiv, ($P>0,05\%$), cât și a duratei me-dii a remisiunii – 7,59 luni; 9,03 luni și 9,32 luni ($P>0,05\%$).

Rezultatele studiului nostru prezintă interes, după părerea noastră și, pentru aplicarea polichimioterapiei cu hormonoterapie în tratamentul de I linie la pacien-ții cu cancer de prostată diseminat hormonosensibil cu țel de majorare a răspunsului pozitiv și a supravie-țuirii pacienților, ceea ce poate servi drept scop a unei cercetări științifice posibile pe viitor.

Concluzii:

1. Analiza rezultatelor nemijlocite și la distan-ță obținute și îmbunătățirea calității vieții pacienților cu CPM hormonorezistent în urma tratamentului po-lichimioterapie administrat ne permite de a conchide, că deși contingentul de pacienți tratați este destul de grav, în vârstă înaintată cu patologii concomitente asociate, ultimul este argumentat și necesar.

2. Aprecieria eficacității programului CAMF a constatat o eficacitate obiectivă de 44,0% cazuri cu un caz de regresiune completă a mts din creier și în 39,3% cazuri – stabilizarea procesului și durata medie a remisiunii de 9,03 luni.

3. Eficacitatea programului EAP a fost: $RP>50\%$ – 32,1% cazuri și stabilizarea procesului în 39,3% ca-zuri cu durata medie a remisiunii de 7,59 luni.

4. Tratamentul petrecut după programul PC a fost efectiv în 20,7% cazuri și cu stabilizare de proces în 65,5% cazuri, durata medie a remisiunii de 9,32 luni.

5. Toxicitatea programelor de polichimioterapie a fost moderată, ușor reversibilă cu terapie simptoma-tică de corecție.

6. Metastazele osoase a cancerului de prostată au avut o sensibilitate redusă față de polichimiotera-pie comparativ cu cele pulmonare, hepatice, cerebra-le, limfodenopatie.

7. S-a constatat o corelație veridică între efica-ci-tatea obiectivă și subiectivă, între eficacitatea obiec-tivă și calitatea vieții pacienților și între eficacitatea obiectivă și scăderea nivelului PSA.

Bibliografie

1. Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2003 г.//Онкоурология. - 2005. - № 1. - стр. 6 -9.
2. Fenton M.A., Rode P., Constantine M. et al. Bicalutamide for androgen-independent (AI) prostate cancer.// Proc.Am.Soc.Clin.Oncol. - 1996. - v. 15. - p. 262 (abstr.).
3. Hara T., Miyazaki J. Araki H. et al. Novel mutations of androgen receptor: a possible mechanism of bicalutamide withdrawal syndrome.//Cancer Res. - 2003. - 63:149-153.
4. Joyce R., Fenton M.A., Rode P. et al. High dose bicalutamide for androgen independent prostate cancer: effect of prior hormonal therapy.// J Urol. 1998 Jan;159(1):149-53.
5. Kasamon K.M., Dawson N. Update on hormone-refractory prostate cancer.//Current Opinion in Urology. - 2004. - 14. - 185-193.
6. Kojima S., Suzuki H., Akakura K. et al. Alternative antiandrogens to treat prostate cancer relapse after initial hormonal therapy.//J.Urol. - 2004. - V. 171. - pp. 679-683.
7. Petrylak D.P., Tangen C.M., Hussain M.H. et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer.//N. Engl.J.Med. - 2004. - v. 7 - N. 351 (15) - pp. 1513-20.
8. Sher H.I., Liebertz C., Kelly K. et al. Bicalutamide for advanced prostate cancer: the natural versus treated history of the disease.//J.Clin.Oncol. - 1997. - v. 15. - N. 8. - pp. 2928-2938.
9. Sher H.I., Steineck G., Kelly W.K. Hormone-refractory (D3) prostate cancer: refining the concept.//Urol. - 1995. - 46: 142.
10. Small E.J., Vogelzang N.J. Second-Line Hormonal Therapy for Advanced Prostate Cancer: A Shifting Paradigm.//J Clin Oncol. - 1997 - v. 15. - N. 1. - pp. 382-388.
11. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer.//N. Engl. J. Med. - 2004. - v. 7. - N. 351(15). - pp. 1502-12.
12. Visakorpi T., Hyytinen E., Koivisto P. et al. In vivo amplification of the androgen receptor gene and progression of human prostate cancer.//Nat.Genet. - 1995. - 9. - 401.