

MONOTERAPIA CU BICALUTAMID A ADENOCARCINOMULUI DE PROSTATĂ VERSUS CASTRAȚIA CHIRURGICALĂ

BICALUTAMIDE MONOTHERAPY VERSUS SURGICAL CASTRATION IN THE PROSTATE CANCER

Emil Ceban, Andrei Galescu, Pavel Banov, Vasile Botnari, Vitalie Ghicavii, Ion Dumbrăveanu

Catedra Urologie și Nefrologie Chirurgicală USMF „N. Testemitanu”

Summary

Prostate cancer is a major problem and is the focus of global medicine. It is the second most common cause of death caused by oncological diseases. In most patients with prostatic cancer (PC), the pathology is diagnosed in stage with local spread and indiscriminate spread when it is already impossible to implement a radical method of treatment. The basic method of treatment of local PC in the early stages of metastatic process is widespread and hormonal therapy aimed at stimulating the androgen suppression of tumor cells. The retrospective study included 48 patients where patients were histologically confirmed with PC and 28 of these patients followed Calumid 150mg monotherapy and 20 patients underwent surgical treatment orchiectomy. The Calumid drug was generally well tolerated. The most frequently observed symptoms were ginecomasty and pain in mammary glands and hot flashes in control group patients. It was also demonstrated efficacy and benefit of bicalutamide (Calumid) compared with patients who have bilateral orchiectomy who have sexual activity.

Introducere

Intensitatea modului contemporan de viață, stresul, malnutriția, calitatea joasă a alimentelor, interacțiuni ale factorilor și agenților toxici exogeni și endogeni, sunt printre cauzele cumulative ale degradării premature a sistemelor: central nervos, cardio-vascular, endocrin, reproductiv și imunitar ale organismului uman. În consecință, în ultimii ani, în toată lumea se atestă o prevalență înaltă a unui șir de afecțiuni, dintre care un loc aparte revine maladiilor canceroase. Conform datelor ONU pe planetă viețuiesc circa 685 mil. de persoane cu vârstă înaintată. Patologia prostatei este una din principalele afecțiuni gerontologice la bărbați, hiperplazia prostatică benignă (HPB) și cancerul de prostată (CP) sau adenocarcinomul de prostată (ADCP) reprezentând una din principalele cauze de deces a bărbaților de vârstă înaintată [1].

CP este o problemă majoră și se află în vizorul medicinei mondiale, maladia dată constituind a doua cauză a decesurilor provocate de patologii oncologice. Spre exemplu, în SUA incidența cazurilor diagnosticate de CP este de peste 200 mii persoane anual, ocupând locul doi după cancerul pulmonar și colorectal la bărbați [2]. În țările Uniunii Europene anual sunt diagnosticate mai mult de 83,5 mii cazuri noi de CP, mortalitatea constituind aproximativ 9% din totalul decesurilor la bărbații cu cancer. CP se situează pe locul I în cadrul incidenței neoplasmelor la bărbați, reprezentând circa 21% din totalitatea cancerelor masculine [3]. În Republica Moldova, în 2007 morbiditatea prin CP a constituit 12,9 la 100 mii, mortalitatea fiind 5,8 la 100 mii populație de sex masculin

Cancerul de prostată este în prezent recunoscut ca una din principalele probleme de sănătate care afectează populația masculină. Numărul de cazuri noi de cancer de prostată este în creștere în fiecare an. Anual sunt depistate până la 396 de mii de cazuri noi de cancer de prostată, care reprezintă aproximativ 9% din incidența patologiilor oncologice [4]. În țările dezvoltate, CP ocupa locurile 1-3 în structura maladiilor oncologice. O

răspândire atât de largă a cancerului de prostată, face această patologie una dintre cele mai importante probleme sociale ale actualității. Rata mortalității la 100 mii populație masculină reprezintă 9,86%. Creșterea mortalității din 1998 până în 2007 este de 35,79%, reprezentând o rată de creștere anuală de 3,11%. În prezent în structura mondială a mortalității de cancer CP la bărbați ocupa locul trei după cancerul pulmonar și gastric [5].

La majoritatea pacienților cu CP, patologia este diagnosticată în stadiul cu răspândire locală (39%) și cu răspândire generalizată (22%), atunci când este deja imposibil de aplicat o metoda radicală de tratament [6].

CP este o tumoare hormon dependentă. Celulele normale și malignizate sunt sensibile la androgeni. Încă Huggius și Hodges au demonstrat că orhectomia și administrarea de estrogeni pot influența creșterea acestor celule [7].

Metoda de bază de tratament a CP în stadiile local-răspândite și a procesului metastatic este tratamentul hormonal, având ca scop suprimarea stimulării androgenice a celulelor tumorale. Efectul tratamentului hormonal este realizat prin 2 mecanisme: inhibarea producerii androgenilor (deprivarea androgenică) sau blocării efectului androgenic la nivelul celulelor tumorale prin inhibare competitivă a receptorilor androgenici. Castrarea chirurgicală sau medicamentoasă (agoniștii GnRH) provoacă privarea de androgeni testiculari ca monoterapie sau în asociere cu antiandrogeni (blocada androgenică combinată sau maximală) - este în prezent tratamentul standard pentru cancerul de prostată diseminat. Având în vedere că tratamentul hormonal poartă un caracter paliativ, obiectivul principal al tratamentului este îmbunătățirea calității vieții alături de creșterea speranței de viață a pacienților. Însa reducerea testosteronului la valori postcastraționale conduce la dezvoltarea la o serie de efecte adverse semnificative, care afectează în mod evident calitatea vieții: impotența, scăderea libidoului, bufeuri de căldură, osteoporoză, atrofi musculară, dislipidemie, tulburări neuro-psihice. Reducerea activității sexuale și fizice la

pacienții cu privare de androgeni este un aspect negativ major al tratamentului, mai ales având în vedere creșterea numărului de pacienți de vârstă relativ tânără [8,9].

O serie de studii bazate pe chestionarea pacienților au arătat că unii pacienți sunt dispuși să-și mențină libidoul și funcția erectilă, chiar cu prețul reducerii speranței de viață. Într-un articol publicat de Centrul pentru Clinica Medicală de Etică la Universitatea din Chicago (SUA), s-a demonstrat că dintre 50 de pacienți cu cancer de prostată (vârsta 45-79 ani, în medie - 58 ani) 68% au refuzat un avantaj de 10% în supraviețuirea de 5 ani în favoarea menținerii activității sexuale [10]. Într-un alt studiu pe 230 de pacienți intervievați cu cancer de prostată (vârsta medie - 65 ani), 67% au preferat să păstreze potența prin reducerea speranței de viață cu 14% [11].

O alternativă la orhectomie sau blocarea androgenică combinată este utilizarea monoterapiei antiandrogenice nesteroidiene. Această metodă de hormonoterapie permite blocarea acțiunii testosteronului testicular și suprarenal la nivelul receptorilor androgenici situați în celulele tumorale, totodată concentrația testosteronului în plasmă nu scade, dar conform mecanismului de feed-back hipotalamo-hipofizaro-testicular chiar crește comparativ cu nivelul inițial. Prin urmare monoterapia cu antiandrogeni nesteroidizi ne permite păstrarea funcției sexuale a pacienților, libidoului și potenței de până la tratament.

Obiective

Evaluarea (aprecierea comparativa) eficacității și siguranței preparatului Calumid la pacienții cu adenocarcinom de prostată.

Material și metode

În studiul retrospectiv au fost incluși 48 pacienți cu CP histologic confirmat (T3/T4), local avansat (M0) sau metastatic (M1), cu nivelul seric al PSA mai mare de 20 ng/ml, care au urmat tratament hormonal paleativ. Vârsta medie a pacienților a constituit 60,4 ani (40-75 ani). Criteriile de excludere din studiu au fost: pacienții supuși anterior tratamentului pentru CP, patologii concomitente grave, prezența unei maladii oncologice în anamneză cu excepția CP.

Pacienților din lotul de studiu de bază (n=28) le-a fost administrat preparatul Bicalutamid (Calumid) produsul companiei Gedeon Richter în doza de 150 mg/zi în regim de monoterapie antiandrogenică. Toți pacienții au fost informați de riscurile posibile, complicațiile și avantajele tratamentului administrat, de asemenea a fost primit acordul personal la participarea în studiu.

Pacienții din lotul martor (n=20) au fost supuși tratamentului chirurgical prin orhectomie bilaterală.

Ulterior a fost elaborată fișa de examinare a pacienților incluși în studiu, în care au fost notate acuzele pacientului, anamnestical, examenul obiectiv și paraclinic, nivelul PSA. Pacienților supuși studiului li s-a efectuat USG transrectală a prostatei, prin care a fost apreciat volumul prostatei și urina reziduală.

Prezența sau absența metastazelor osoase a fost confirmată prin efectuarea scintigrafiei scheletului, examenului radiologic, tomografiei computerizate. Ulterior pacienții au fost examinați fiecare 3 luni, planul de examinare includea: PSA seric, tușeul rectal, evaluarea intensității simptoamelor și a efectelor adverse. La pacienții cu stadiul M1 adăugător s-a efectuat determinarea

nivelului Hb, creatininei și fosfatazei alcaline serice. La apariția simptoamelor de progresie a patologiei pacienții erau supuși investigațiilor suplimentare.

Criteriile de progresie a patologiei:

- Creșterea nivelului PSA seric
- Creșterea cu $\geq 50\%$ a dimensiunilor prostatei de la valorile minime fixate la începutul tratamentului
- Depistarea metastazelor osoase la examen radiologic și/sau scintigrafie osoasa (pentru M0)

Criteriile tratamentului ineficient (eșec):

- Deces din orice cauza
- Progresia bolii
- Utilizarea altor preparate pentru tratamentul CP
- Refuzul pacientului de la tratament și evidență
- Sistarea tratamentului cauzată de reacțiile adverse ale preparatului

Prelucrarea statistica a rezultatelor obținute a fost efectuată cu ajutorul pachetului de programe MS Excel 2003 și programului SPSS 17(StatSoft), au fost utilizate statistici descriptive și procentuale, analiza covariațională și graficele Kaplan-Meier.

Rezultate

Vârsta medie a pacienților lotului de bază și cel de control a fost de 62,7 și 65,1, respectiv ($p > 0,05$). Distribuția pacienților din loturile de studiu în funcție de stadiul bolii s-au repartizat în felul următor și este prezentată în tabelul 1.

Tabelul 1

Distribuția pacienților în grupurile de studiu în funcție de stadiul bolii

Stadiul după TNM	Lotul de bază		Lotul de control	
	Abs.	%	Abs.	%
T3-T4 NOM0	12	42,8	9	45
T3-T4 N1 M0	13	46,4	9	45
T3-T4 N1 M1	3	10,8	2	10

Din datele prezentate în tabel se atestă că loturile studiate au fost statistic comparabile. La toți pacienții din ambele loturi, la începutul observației, s-a depistat o scădere a nivelului PSA seric, reducerea simptomaticeii.

Tabelul 2

Reacțiile adverse înregistrate la administrarea Bicalutamidei și după orhectomie bilaterală

Reactii adverse	Lotul de bază		Lotul de control	
	Abs.	%	Abs.	%
Bufeuri de caldura	3	10,7	10	50
Mastalgii	11	39,3	1	5
Ginecomastie	13	46,4	1	5
Constipatie	2	7,1	2	10
Diaree	4	14,3	3	15
Dureri pelvine	3	10,7	2	10
Dureri lombare	3	10,7	2	10
Astenie	2	7,1	1	5
Impotenta	4	14,2	19	95
Lipsa libido	2	7,1	19	95

Preparatul Calumid în general a fost tolerat bine (tabelul nr. 2). Cel mai frecvent s-a observat ginecomastie și mastalgii,

iar la pacienții lotului de control - bufeuri de căldură. Doar un pacient din lotul de bază a sîstat tratamentul (tabelul nr.3) din cauza reacțiilor adverse (ginecomastie+mastalgii). Nu a fost depistată o diferență semnificativă statistic între grupurile de studiu după alte reacții adverse mai rar întâlnite.

De asemenea, a fost demonstrată eficacitatea și avantajul Bicalutamidei în comparație cu orhectomia bilaterală la pacienții care au o viață sexuală activă ($p < 0,001$). Lipsa libidoului și impotența pe fondul tratamentului cu Bicalutamid a fost observată doar la 4 (14,2%) și respectiv la 2 (7,1%) în comparație cu pacienții orhectomizați.

Tabelul 3

Monitorizarea tratamentului

Rezultatul tratamentului	Lotul de bază		Lotul de control	
	Abs.	%	Abs.	%
Esec	13	46,4	11	55
Progresia bolii	12	42,9	11	55
Deces	3	10,7	2	10

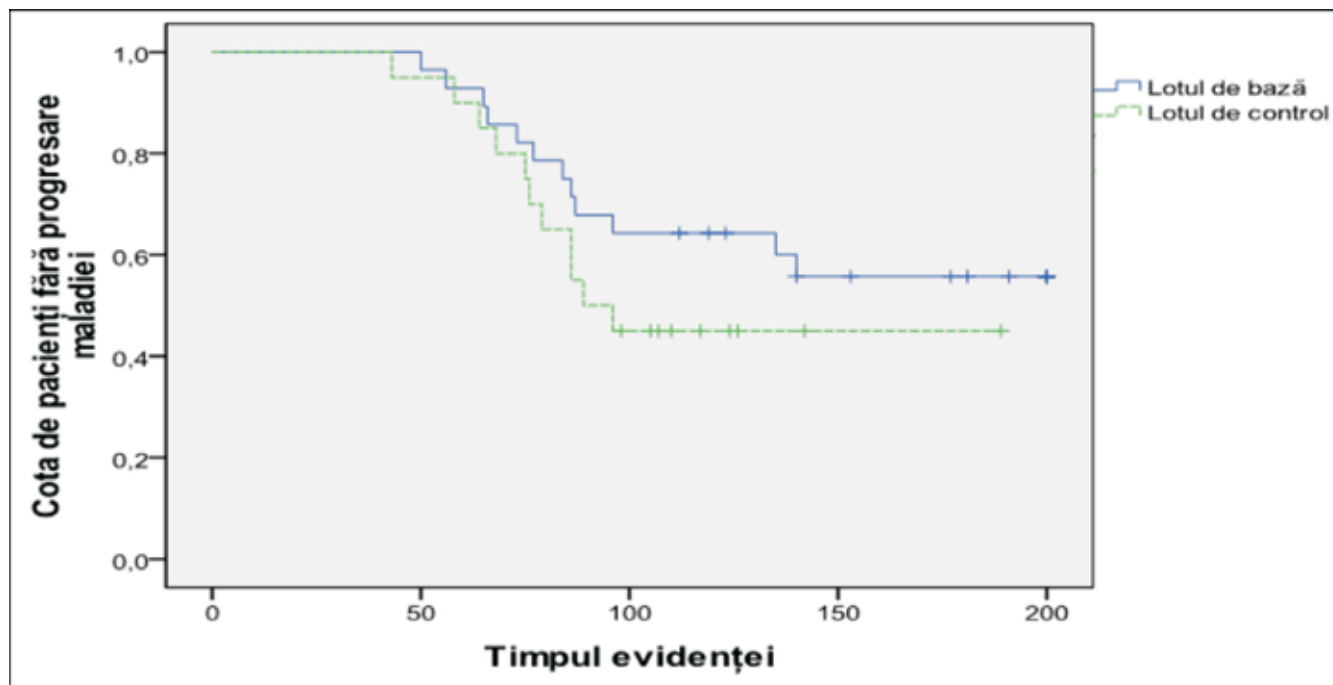


Fig. 1 Curba Kaplan-Meier pentru perioada de timp (saptamâni) pînă la progresia bolii.

Timpu mediu de observare în ambele loturi a fost de 120 săptămâni (43 - 200 săptămâni). Timpu mediu de progresie a bolii nu a fost atins. Rata de decese a fost prea mică pentru a evalua rata supraviețuirii generale (Tabelul 3). Potrivit criteriului log-rank diferență statistică între loturile de studiu după durata progresiei bolii nu a fost detectată ($p = 0,256$). Curba Kaplan-Meier reprezintă datele supraviețuirii și progresia tumorii pentru CP, în studiul efectuat aceste date sunt reprezentate în figura 1.

Concluzii:

1. Preparatul Calumid are toleranța bună și efecte secundare minimale.

2. Preparatul Calumid poate fi o alternativă castrăției în tratamentul CP cu păstrarea potenței și libidoului

3. Studiul nu a constatat nici o diferență semnificativă statistic în timpul până la progresul bolii între Calumid monoterapie și castrarea chirurgicală

Bibliografie

- KLEIN E. A., PLATZ E. A., THOMPSON I. A. Epidemiology, Etiology and Prevention of Prostate Cancer in Campbell-walsh Urology 2007, 3:2854-2873.
- KIRBY RS, CHRISTMAS TJ, BRAWER MK: Clinical diagnosis: Kirby RS, Christmas TJ, Brawer MK (red); Prostate cancer, Mosby, London 2001, p. 49-57.
- SINESCU I. Urologie clinică, București, 1998.
- ДАВЫДОВ М.И., АКСЕЛЬ Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2006 г. – М., 2006. – С. 7–10, 100–102.
- БУХАРКИН Б.В. Гормональное лечение местнораспространенного и диссеминированного РПЖ / В кн. под. ред. проф. Б.П. Матвеева. Клиническая онкоурология. – М., 2003. – С. 560–563
- ЧИССОВ В.И., СТАРИНСКИЙ В.В. (ред.) Состояние онкологической помощи населению России в 2003 году. Москва, 2004.
- HUGGINS C, HODGES CV. STUDIES ON PROSTATIC CANCER. I. THE EFFECT OF CASTRATION, OF ESTROGEN AND OF ANDROGEN INJECTION ON SERUM PHOSPHATASES IN METASTATIC CARCINOMA OF THE PROSTATE. CANCER RES 1941; 1: 293–7
- KIRBY R. Treatment options for early prostate cancer. Urology 1998 Dec;52(6):948–62.
- HEIDENREICH A., BOLLA M. et al. Guidelines on Prostate Cancer. EAU. 2007, 114p.
- SINGER PA, TASCH ES, STOCKING C. Sex or survival: trade-offs between quality and quantity of life J Clin Oncol 1991 Feb;9(2): 328–34.
- MAZUR DJ, HICKMAN DH. Patient preferences: survival vs quality-of-life considerations J Gen Intern Med 1993 Jul;8(7): 374–7.