

HORMONÁLNÍ REGULACE A MOŽNOSTI JEJÍHO OVLIVNĚNÍ V LÉČBĚ KARCINOMU PROSTATY

MUDr. Kamil Belej, FEBU, MUDr. Ondřej Kaplan

Urologické oddělení Ústřední vojenská nemocnice, Praha

Od provedení prvních studií ve 40. letech 20. století se hormonální léčba stala základem péče o nemocné s lokálně pokročilým a metastatickým karcinomem prostaty. V poslední době nastává posun a hormonální léčba se více používá u mladších mužů s menším rozsahem onemocnění nebo při recidivě po definitivní lokální léčbě. Často se rovněž používá v kombinaci s jinými způsoby lokální léčby.

Klíčová slova: prostata, karcinom, hormony, androgeny.

HORMONAL REGULATIONS AND POSSIBILITIES OF INTERVENTION IN PROSTATE CANCER TREATMENT

Since pivotal studies in 40's of 20th century, hormonal therapy become the mainstay for the management of patients with locally advanced and metastatic prostate cancer. In recent years, however, there has been an evolution towards increasing hormonal treatment of younger men with lower stage of disease or recurrent disease after definitive treatment. It is frequently used as a part of a multimodality approach.

Key words: prostate, carcinoma, hormones, androgens.

Urolog. pro Praxi, 2008; 9(1): 10–15

Úvod

Karcinom prostaty je v současné době považován za jeden z hlavních medicínských problémů mužské populace. V zemích Evropské unie v roce 2004 onemocnělo 237 800 mužů a karcinom prostaty tvořil v EU 15,5% všech zhoubných nádorů u mužů. V ČR bylo ve stejném roce dle ÚZIS hlášeno 4 289 nových onemocnění (incidence 86,3/100 tis. mužů/rok), což znamená 12,3% všech malignit u mužů. Ve Spojených státech je karcinom prostaty nejčastější malignitou, u nás setrvává na 3. místě v pořadí nedermatologických nádorů po karcinomu plic (incidence 156/100 tis./rok) a kolorektálním karcinomu (incidence 92/100 tis./rok). V léčbě karcinomu prostaty se uplatňují všechny modalit onkologické léčby – chirurgická léčba, aktinoterapie, hormonální léčba, chemoterapie, podpůrná a symptomatická léčba.

Hormonální léčba karcinomu prostaty vychází ze znalosti hormonální regulace prostatické tkáně. Vývoj, diferenciace a růst prostaty je závislý na koncentraci androgenů v plazmě. První zmínka o použití hormonální léčby pochází od Whitea z roku 1895, který provedl orchiektomii u mužů s benigní hyperplazií prostaty (15). Vliv androgenů na karcinom prostaty je znám již od třicátých let minulého století, kdy bylo poprvé provedeno ozáření varlat v rámci paliativní léčby karcinomu prostaty. Huggins a Hodges roku 1941 prokázali úspěšnost léčby metastazující-

ho karcinomu prostaty oboustrannou orchiektomií a později supresí estrogenu (5). Za své objevy byli oceněni v roce 1966 Nobelovou cenou za medicínu.

Fyziologie hormonální regulace androgenů

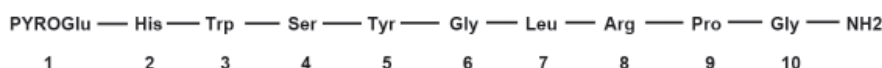
Sekrece mužských pohlavních hormonů je komplexní proces, na kterém se podílí několik orgánů a regulačních vazeb, zabezpečujících vývoj a správnou funkci mužského organismu. Mezi orgány ovlivňující sekreci pohlavních hormonů u muže patří hypotalamus a hypofýza, kde se vylučují látky regulující sekreci androgenních hormonů v cílových orgánech. Největší část androgenů se tvoří ve varlatech a menší část v kůře nadledvin a periferních tukových tkáních. Jedním z cílových orgánů je i prostata, kde se nachází tkáň citlivá na změny hladiny androgenů v krvi. Rozhodujícím faktorem pro působení androgenů na tkáň prostaty je androgenní receptor. Zjistilo se, že hraje významnou roli v hormonální regulaci a v poslední době byla upřena pozornost právě na něj.

Regulace sekrece androgenů

Nejvyšší etáž regulačních vazeb ovlivňujících sekreci pohlavních hormonů je hypotalamus. V hypotalamu se tvoří několik látek regulujících sekreci hormonů z adenohipofýzy. Významný pro regulaci sekrece androgenů je LH-RH (luteinizing hormone-re-

leasing hormone), nazývaný též Gn-RH (gonadotropin-releasing hormone). LH-RH je dekaeptid (obrázek 1), tvoří se v cytoplasmě buněk nuclei tuberis a prostřednictvím axonálního přenosu se dostává do nervových zakončení v oblasti infundibula hypofýzy, odkud se vylučuje do portálního kapilárního systému hypofýzy. LH-RH se z hypotalamu uvolňuje v pulzech po 1–4 hodinách a stejným způsobem se vylučují FSH a LH. LH-RH se váže na specifické receptory v předním laloku hypofýzy. V současnosti jsou známy dvě formy LH-RH. Stejně tak existují dva druhy receptoru pro LH-RH (typ I a II). LH-RH příslušného typu se váže na svůj typ receptoru. Oba mají odlišný způsob stimulace sekrece. Receptor typu I má strukturu umožňující rychlejší desenzitizaci. Receptor typu II výrazněji zvyšuje sekreci FSH než LH, a to v poměru 4–5 : 1. Receptory pro LH-RH byly u muže zjištěny nejen v hypofýze a hypotalamu, ale také v prostatě a varlatech. Rozložení jednotlivých receptorů v určitých orgánech může spolu s různou afinitou a reaktivitou na vazbu LH-RH hrát roli v endokrinních regulacích (6). Za tvorbu látek ovlivňujících sekreci pohlavních hormonů jsou odpovědné bazofilní gonadotropní buňky, ve kterých se tvoří folikuly stimulující hormon (FSH) a luteinizační hormon (LH). Méně významnou roli v regulaci pohlavních hormonů má adrenokortikotropní hormon (ACTH), který se tvoří v kortikotropních bazofilních buňkách hypofýzy. I když se LH i FSH tvoří v jednom typu buněk, vylučují se často nerovnoměrně. ACTH se vylučuje nezávisle na LH a FSH. Cílovými buňkami LH jsou Leydigovy buňky varlete. Testosteron vytvořený ve varlatech působí zpětnou vazbou útlum sekrece LH. Cílovými buňkami FSH jsou Sertoliho buňky varlete. Pod vlivem FSH produkují Sertoliho

Obrázek 1. Struktura dekaeptidu LH-RH



buňky peptid inhibin umožňující útlum sekrece FSH pomocí zpětné vazby. ACTH zvyšuje syntézu a výdej nadledvinových steroidů a má trofický účinek na kůru nadledvin. Ovlivňuje i vylučování pohlavních hormonů v zona reticularis (80 % adrenální sekrece androgenů) a zona fasciculata (20 %) kůry nadledvin.

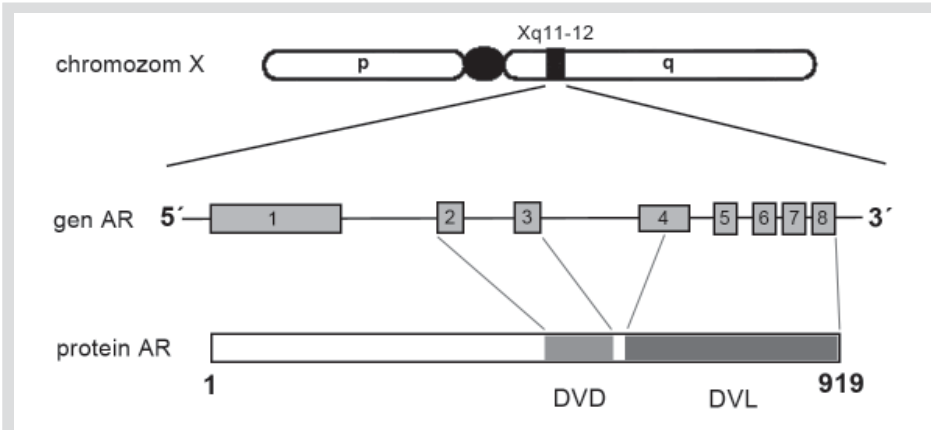
Tvorba androgenů

Za tvorbu androgenů odpovídají Leydigovy buňky varlat a buňky zona reticularis a zona fasciculata kůry nadledvin. Leydigovy buňky tvoří 90–95 % cirkulujícího testosteronu, což je hlavní sérový androgen. Testosteron se v oběhu primárně váže na globulin vážící pohlavní hormony (SHBG – sex hormone-binding globulin) a v menší míře na albumin nebo globulin vážící kortikosteroidy. SHBG má nejvyšší afinitu k testosteronu a hraje důležitou roli v regulaci množství volného testosteronu dostupného pro cílové tkáně. Biologicky dostupný volný testosteron, tzn. schopný vazby na androgenní receptor, tvoří méně než 3 % z celkové koncentrace testosteronu v plazmě (3). Z kůry nadledvin pochází 5–10 % cirkulujících androgenů a kromě testosteronu a malého množství estrogenů (jedná se ale o 60–70 % všech estrogenů u muže) tvoří i dihydroepiandrosteron (DHEA) a dihydroepiandrosteronsulfát (DHEA-S). Tyto látky mají v séru 200–1000x vyšší hladinu než testosteron. Z hlediska hormonální regulace je významné, že v periferní tukové tkáni se DHEA a DHEA-S aromatizuje na testosteron a DHT. Dalším důležitým metabolitem DHEA je androstendion, partiální agonista androgenního receptoru. Metabolity nadledvinových androgenů tak mohou působit na tkáně citlivé na mužské pohlavní hormony, včetně buněk karcinomu prostaty.

Androgenní receptor

Účinek androgenů na buňky cílových tkání je zprostředkován androgenními receptory. Androgenní receptor (AR) má 919 aminokyselin a řadí se do skupiny steroidních receptorů, kam patří receptory pro estrogeny, progesteron, glukokortikoidy, mineralokortikoidy, hormony štítné žlázy, vitamin D a kyselinu retinovou. Gen pro AR se nachází na dlouhém raménku chromozomu X v poloze Xq11–12 a má přibližně 90 kb. Skládá se z 8 exonů, které kódují tři funkční součásti receptoru, tzv. domény (1) (obrázek 2). První doména slouží k aktivaci transkripce (TD – transkripční doména), druhá doména váže DNA (DVD – doména vážící DNA) a třetí doména váže androgen (DVL – doména vážící ligand). AR bez navázaného ligandu se nachází v cytoplazmě a jádře buněk v komplexu s hsp („heat shock“ proteiny) 90, 70 a 56, které zabraňují změnám tvaru receptoru (2). Nedávno se prokázalo, že se AR vysky-

Obrázek 2. Struktura genu lidského androgenního receptoru ve vztahu k funkčním částem bílkoviny receptoru. DVD – doména vážící DNA, DVL – doména vážící ligand a TD – transkripční doména. DVD je kódována exony 2 a 3. DVL, rovněž nazývaná doména vážící androgeny, je kódována částí exonu 4 a exonu 5–8



tuje ve dvou různých izoformách s odlišnou expresí v jednotlivých tkáních. Častěji se vyskytuje izoforma B (80 %) s molekulovou hmotností 110 kDa, zatímco izoforma A se vyskytuje ve 20 % a má molekulovou hmotnost 87 kDa. Na AR se může vázat testosteron i DHT. DHT má 3–10x vyšší afinitu k receptoru (10) a vytváří stabilnější komplex, což vede k výraznější transkripční aktivitě a silnějšímu účinku DHT. Navázání androgenu na receptor vede k odloučení hsp a způsobuje typickou změnu konformace v oblasti domény vážící ligand (7). Vytvořením androgen-receptorového komplexu se receptor dostává do aktivní formy. Androgenní receptory mohou vytvářet homodimery nebo heterodimery s jinými proteiny, které ovlivňují jejich biologický účinek. Androgenní receptor mění tvar po navázání ligandu tak, aby se mohl navázat na určité části DNA nazývané elementy citlivé na androgeny. Tato interakce umožňuje aktivaci genů ovlivňovaných androgeny. Změny androgenního receptoru v buňkách karcinomu prostaty jsou dávány do souvislosti se vznikem hormonální rezistence karcinomu prostaty. Působení androgenů v buňkách s androgenními receptory spočívá ve zvýšení aktivity cyklin-dependentních kináz a stimulaci vstupu buněk do S-fáze buněčného cyklu, což znamená podporu proliferace buněk a anabolický účinek. Nejvíce androgenních receptorů se nachází v epiteliálních buňkách prostaty. Androgeny tak nepřímou působí na metabolismus, proliferaci a diferenciaci tkáně prostaty a většinou působí stimulačně na sekreci růstových faktorů. V epiteliálních buňkách prostatických žlázek se tvoří pod vlivem androgenů množství růstových faktorů, jako např. EGF (epithelial growth factor), TGF-beta (transforming growth factor-beta), FbGF (fibroblast growth factor) nebo IGF-I, II (insulin-like growth factor) (8). Z toho vyplývá i účinek androgenní deprivace, která způsobuje urychlení apoptózy normálních i nádorových buněk citlivých na androgeny.

Metabolismus testosteronu v prostatě

Volný testosteron se dostává krví do prostaty. Po vstupu do buňky se mění na účinnější DHT pomocí enzymu 5 α -reduktázy (δ 4, 3 ketosteroid, 5 α -reduktáza). Existují dvě izoformy 5 α -reduktázy. Typ I se nachází v kůži (mazové žlázy, vlasové folikuly), v játrech a epitelu prostaty, zatímco typ II především v prostatě, méně pak v játrech a v kůži. Je známo, že epiteliální buňky prostaty exprimují pouze typ I, zatímco stromální buňky typ I i II. Sérová hladina DHT je zajištěna oběma typy enzymu. DHT se váže na androgenní receptor a má k němu několikanásobně vyšší afinitu než testosteron. Procesy vznikající na základě vazby testosteronu a DHT na receptor se poněkud liší a mohou mít vliv na odlišné funkce tkání. Na základě výzkumu rozložení enzymů v těle se zjistilo, že DHT má systémové a lokální účinky v prostatických žlázách. Největší část DHT působícího v těle pochází z jater (izoenzym I). Autokrinní účinek DHT je zabezpečen pomocí enzymu typu II, který se nachází v bazálních a stromálních buňkách prostaty, a vytvořený DHT působí na okolní epiteliální buňky ve žlázových acinech (13). Byla prokázána zvýšená exprese enzymu typu I u buněk karcinomu prostaty a zároveň nebyla nalezena aktivita izoformy typu II (9). Naopak u benigní hyperplázie prostaty je známa zvýšená aktivita obou izoform. Celkové účinky DHT jsou podobné testosteronu.

Hormonální léčba karcinomu prostaty

Principem hormonální léčby karcinomu prostaty je zabránit působení androgenů na nádorovou buňku karcinomu prostaty. Toho lze dosáhnout dvěma způsoby. Zaprvé je to vytvoření prostředí s nízkou hladinou testosteronu, která zabezpečí léčebný účinek. V praxi se uplatňuje chirurgická (orchiektomie) nebo medikamentózní kastrace (LH-RH agonisté, estro-

geny, nověji LH-RH antagonisté). V současnosti se za kastraci hladinu považuje hodnota $< 0,7 \text{ nmol/l}$ ($< 20 \text{ ng/dl}$) (11). Zadruhé se jedná o blokádu vazby androgenů na androgenní receptor buněk karcinomu prostaty. Tento mechanismus se uplatňuje u antagonistů androgenního receptoru (antiandrogenů).

Všechny způsoby kastrace mají stejný účinek na snížení hladiny testosteronu. Způsobují příznaky z nedostatku androgenů – akceleraci osteoporózy, anémie, ztrátu libida a potence, metabolický syndrom, ztrátu svalové hmoty, obezitu, deprese a poruchy kognitivních funkcí. Velmi obtěžující komplikací jsou návaly horka. Lze je vysvětlit sekundárním hypogonadizmem, který vede k nízké hladině inhibičních opioidních peptidů, které jsou za normálních okolností uvolňovány v hypothalamu v přítomnosti androgenů. To vede k vysokým koncentracím katecholaminů v hypothalamu. Katecholaminy nestimulují jen neurony produkující LH-RH, ale i blízké termoregulační centrum. Pocit návalu horka vzniká na základě generalizované inadekvátní vazodilatace, odpovídá pocitu polítlé teplou vodou a je doprovázený zčervenáním kůže a pocením. I když se návaly horka vyskytují spontánně, mohou být vyprovokovány změnou polohy, příjmem horkých tekutin nebo změnami teploty okolního prostředí. Proto se nemocným doporučuje vyhýbat se vyvolávajícím faktorům. Návaly horka lze farmakologicky léčit několika způsoby. Používá se perorální nebo transdermální aplikace nízkých dávek estrogenů. Transdermální aplikace je výhodnější z hlediska výskytu nežádoucích účinků, protože se ruší efekt prvního průchodu játry a vstřebaný estradiol se nemetabolizuje v kůži na estron odpovídající za gynekomastii. Mezi další používané látky s hormonálním účinkem patří megestrol acetát, medroxyprogesteron acetát nebo cyproteron acetát. Tyto látky mají díky svému gestagennímu působení pozitivní vliv na zpětnou vazbu v hypothalamu, a tak snižují vyplavování katecholaminů. Další možností ovlivnění je podávání látek ovlivňujících metabolismus serotoninu a zvyšujících jeho hladinu v CNS. Tyto látky se obvykle používají v léčbě depresivních poruch. Obvykle se používá maprotilin nebo venlafaxin. Méně účinné je podání centrálních α_2 -sympatomimetik, která tlumí změny cévního tonu antagonistickým účinkem na katecholaminových α_2 -receptorech (autoreceptory) v hypothalamu. U rezistentních případů lze použít antiepileptikum gabapentin. V minulosti se používal fenobarbital, ergotamin nebo extrakt z rulíku. Dávku všech výše uvedených léků je potřeba vytitrovat podle klinické odpovědi a výskytu nežádoucích účinků.

LH-RH agonisté

Přirozený LH-RH se v klinické praxi nevyužívá pro krátký biologický poločas (2–4 minuty). LH-RH

agonisté byly syntetizovány v roce 1971 Schellym nahrazením glycinu na 6. pozici jinou aminokyselinou a dalšími substitucemi na 6. a 10. aminokyselině v decapeptidovém řetězci. Výsledkem bylo prodloužení biologického poločasu a možností vytvořit stabilnější komplex s LH-RH receptory, vysokou odolností proti degradaci endopeptidázami a zvýšení účinku 50–100× (superagonisté) (12). Hypofýza je fyziologicky stimulována pulzním uvolňováním LH-RH z hypothalamu. Při kontinuálním podávání LH-RH agonistů se hypofýza stává refrakterní k hypothalamické regulaci. Při trvalém obsazení LH-RH receptorů dochází k snížení jejich počtu (down-regulation) což vede k snížení tvorby LH a testosteronu. Úvodní dávky ovšem zpočátku stimulují uvolňování LH a během prvních 3–5 dnů tak dochází ke zvýšení sekrece testosteronu s možnou klinickou odezvou tzv. syndrom vzplanutí nemoci („flare up“ fenomén). U těchto pacientů byl popsáno přechodné zvýšení PSA, nebo zhoršení klinických projevů – ztížení mikce z obstrukce močových cest, zhoršení bolestí kostí nebo kostní komplikace (komprese míchy, bolest). V průběhu 21–28 dní dochází k progresivnímu snížení hladiny testosteronu na kastraci hodnoty, sekrece adrenálních steroidů zůstává nezměněná. Kastraci účinek léčby LH-RH analogy je srovnatelný s chirurgickou kastrací. Považuje se za standardní způsob hormonální léčby karcinomu prostaty a poskytuje výhody reverzibilní kastrace. Přesto byly prokázány některé problémy související s dosažením a udržením kastracích hodnot testosteronu.

1. Aplikace LH-RH analog nevede u části pacientů k dosažení kastracích hodnot testosteronu ($< 20 \text{ ng/dl}$) (14).
2. Hladiny testosteronu při aplikaci LH-RH agonistů nejsou konstantní. Po aplikaci dochází k přechodnému zvýšení hladiny testosteronu (tzv. miniflare fenomén).
3. Při dlouhodobé aplikaci (cca 3 roky) dochází k postupnému růstu hladin testosteronu v důsledku desenzitizace receptorů.

Změny hladin testosteronu závisejí na molekulárních charakteristikách androgenního receptoru a na rezistenci vůči androgenům, kterou indukují růstové faktory. Nejdůležitější podmínkou hodnocení účinnosti medikamentózní kastrace při léčbě LH-RH analogy musí být tedy sledování hladin testosteronu a dosažení trvalého snížení pod kastraci hodnotu. Léčba LH-RH analogy vyžaduje zvládnutí „flare up“ fenoménu v úvodu léčby. Doporučuje se nejméně 1 týden před podáním látky zahájit léčbu antiandrogenem a pokračovat v současném podávání 3–4 týdny. Výhody LH-RH agonistů zahrnují absenci psychologického vlivu orchiektomie, reverzibilitu kastrace, dobrou toleranci, neprokázané

farmakologické interakce a minimální toxicitu. Hlavními nevýhodami je dosažení a udržení kastracích hodnot testosteronu, „flare up“ fenomén, nemožnost perorální aplikace, časté návaly horka a v neposlední řadě i cena.

V ČR jsou v současnosti registrovány přípravky obsahující triptorelin, leuprorelin, buserelin a goserelin. Jsou k dispozici v depotních formách umožňující aplikaci po 1, 2 nebo 3 měsících. Aplikují se subkutánně nebo intramuskulárně. Nejnovějším preparátem na trhu je depotní forma leuprorelu (tzv. LH-RH agonista 2. generace), který díky originálnímu transportnímu systému umožňuje rychlý a dlouhodobý pokles testosteronu pod kastraci hodnoty, nemá „mini flare“ a únik z hormonální kontroly se vyskytuje zhruba v 1%. K dispozici je v depotní 1, 3 a 6měsíční formě.

LH-RH antagonisté

LH-RH antagonisté se v hypofýze okamžitě vážou na LH-RH receptory. Důsledkem je rychlý pokles hladiny LH, FSH a testosteronu bez „flare up“ fenoménu. Nevýhodou byly u některých sloučenin popsány anafylaktické reakce způsobené uvolněním histaminu. Jejich podání přináší stejný fyziologický účinek jako orchiektomie, mají málo nežádoucích účinků a na trhu jsou dostupné i retardované lékové formy. Pro ověření možnosti použití LH-RH antagonisty u nemocných s karcinomem prostaty probíhají v současnosti klinické studie.

Estrogeny

Estrogeny jsou historicky nejstarší formu medikamentózní kastrace. Principem působení estrogenů je regulace účinku hormonů na několika úrovních: v hypothalamu způsobují inhibici uvolňování LH-RH a zpětnovazebné snížení sekrece LH a FSH. Estrogeny mají kastraci účinnost srovnatelnou s bilaterální orchiektomií a LH-RH analogy. Přímý účinek na varlata spočívá ve snížení sekrece testosteronu a v nadledvinách v inhibici syntézy androgenů. Estrogenní receptory se v nízkém počtu nacházejí také ve stromatu prostaty. Není však jasné, zda estrogeny používané v léčbě karcinomu prostaty mohou ovlivňovat malá množství jejich receptorů v prostatě. V současnosti je ve světě používán diethylstilbestrol dipropionát/difosfát (DES), etinylestradiol isopropylsulfát (EED) a polyestradiolfosfát (PEP). Léčba je relativně levná, umožňuje zachování libida, nedostavují se návaly horka ani osteoporóza a způsobuje jen nevýraznou gynekomastii a bolesti prsou. Nejzávažnější nežádoucí účinek perorálního DES spočívá ve významném zvýšení kardiovaskulární morbidity, což omezilo jeho použití v léčbě karcinomu prostaty. DES je spojen se zvýšeným výskytem kardiovaskulárních a tromboembolických komplikací, jako je

hluboká žilní trombóza, embolie arteria pulmonalis a srdeční dekompenzace. Podstata hyperkoagulačního stavu po perorální aplikaci spočívá v tom, že vysoká koncentrace estrogenů v portálním řečišti naruší koagulační rovnováhu. Zvyšují se koncentrace koagulačních faktorů VII a X a snižuje se hladina antitrombinu III. Dále mohou estrogeny způsobit migrenózní bolesti, hypertenzi, retenci tekutin a zvýšený výskyt cholelitiázy. Účinek podávání estrogenů je srovnatelný s bilaterální orchiektomií, problémem zůstává kardiotoxicita. Snaha o její snížení vyústila v parenterální aplikaci estrogenů a podávání v kombinaci s antiagregancii a antikoagulancii. Parenterální podání estrogenů zabránilo z větší části nežádoucímu účinku prvního průtoku játry (first pass effect) po perorálním podání, a tím i vlivu estrogenů na koagulaci. Parenterální aplikaci polyestradiofosfátu lze považovat za klinicky ověřenou a levnou alternativu maximální androgenní blokady u metastatického karcinomu prostaty.

Antiandrogeny

Antiandrogeny jsou antagonisté androgenního receptoru. Ke kompetitivní inhibici dochází nejenom v periferní cílové tkáni, ale i v hypothalamu. Potlačením negativní zpětné vazby stoupá sekrece LH a důsledkem je zvýšení hladiny testosteronu a následnou hyperplazii Leydigových buněk. Testosteron je ve zvýšené míře aromatizován v tukové tkáni na estradiol, takže jeho hladiny zůstávají normální, nebo mírně zvýšené. Tento mechanismus účinku se uplatňuje u tzv. nesteroidních antiandrogenů (flutamid, bicalutamid, nilutamid). V případě steroidních antiandrogenů, které jsou syntetickými deriváty hydroxyprogesteronu (cyproteron acetát) se navíc uplatňují progesteronové a antigonadotropní vlastnosti. Inhibují uvolňování LH a FSH a tím snižují hladinu testosteronu. Hlavními výhodami léčby nesteroidními antiandrogeny je nepřítomnost „flare up“ fenoménu, návalů horka a příznaků z nedostatku androgenů. Ve srovnání s DES má léčba nesteroidními antiandrogeny minimální nežádoucí účinky

na kardiovaskulární systém. Hlavními nežádoucí účinky jsou bolesti prsou a gynekomastie, gastrointestinální potíže (dyspepsie, průjem) a hepatotoxicita, které často vedou ke změně užívání léku nebo přerušení medikace. Flutamid a bicalutamid mají výraznou vazbu na bílkoviny plazmy, mohou vytěšňovat jiná léčiva, např. warfarin, a zesilovat tak jejich účinek. Léčba by neměla být započata u pacientů, u nichž hodnoty transamináz převyšují 2–3× horní hranici normálu. U všech pacientů musí být soustavně sledovány jaterní testy, v průběhu prvních 4 měsíců každý měsíc, těžší porucha funkce jater je kontraindikací k podávání nesteroidních antiandrogenů. U nilutamidu byl popsán disulfiramový efekt (intolerance alkoholu) a dále poruchy vidění (pokles rychlosti adaptace na přechod světlo – tma). Nežádoucí účinky jsou však reverzibilní a po přerušení léčby rychle vymizí. Před léčbou musí být znám stav respiračních funkcí nemocného; může dojít k rozvoji intersticiální pneumonie s možnou progresí v plicní fibrózu. Steroidní antiandrogeny, vzhledem k tomu, že snižují hladinu testosteronu, vedou ke ztrátě libida a potence. Nedochází k návalům horka ani k rozvoji symptomů z nedostatku androgenů, které obvykle doprovází chirurgickou nebo medikamentózní kastraci, gynekomastie se vyskytuje vzácně. Významné jsou u cyproteron acetátu kardiovaskulární nežádoucí účinky, které se však vyskytují v menším rozsahu než při léčbě DES. Mezi další účinky hepatotoxicita a alopecie.

S rozšiřujícím se použitím hormonální léčby, kdy se kromě metastatického karcinomu používá i jako doplněk lokální léčby nebo v monoterapii, je důležité připomenout problematiku gynekomastie. Gynekomastie může vzniknout u nemocných s hormonální léčbou karcinomu prostaty. Různé druhy léčby vedou ke vzniku gynekomastie různým mechanismem. Kastrace vede k relativnímu zvýšení poměru estrogenů a androgenů. Po kastraci se estrogeny tvoří v nadledvinách a vznikají aromatizací androstendionu v periferních tkáních (4). Podobná situace vzniká při užívání léků obsahujících estrogeny, které přímo

stimulují růst prsních žláz. Antiandrogeny blokují androgenní receptory v prsních žlázách a umožňují působení estrogenů. Nesteroidní antiandrogeny navíc blokují androgenní receptory v CNS, snižují zpětnovazební účinek androgenů, vedou ke zvýšení hladiny testosteronu a jeho zvýšené přeměně na estrogeny v periferních tkáních. Účinnou možností léčby gynekomastie je ozáření prsů. Nejúčinnější je profylaktické ozáření před zahájením hormonální léčby. V medikamentózní léčbě gynekomastie se používají androgeny, antiestrogeny, inhibitory aromatázy a danazol. V této indikaci není registrován ani jeden z uvedených léků a dávkování vychází z klinických zkušeností. Nemocní s karcinomem prostaty nemohou užívat androgeny. Antiestrogeny blokují androgenní receptory v cílových tkáních a jsou nejúčinnější. Slabší účinek mají inhibitory aromatázy, které snižují periferní přeměnu androgenů na estrogeny. Danazol je syntetický steroidní hormon působící jako inhibitor sekrece gonadotropinů, antagonist steroidních receptorů a inhibitor C1-esterázy. Chirurgická léčba gynekomastie spočívá v podkožní mastektomii, ale v praxi se provádí vzácně.

Závěr

Hormonální léčba má i přes určitá omezení pevné místo v léčbě karcinomu prostaty. Do doby, než budou k dispozici výsledky dalších studií, je vždy potřeba pro nemocného zhodnotit potenciální výhody terapie a nežádoucí účinky dlouhodobé léčby. Podobně jako při výběru ostatních variant léčby musí být nemocný poučen nejen o její onkologické účinnosti, ale také o vlivu na kvalitu života.

Převzato z Klin Farmakol Farm 2007; 21(3–4): 114–118.

MDr. Kamil Belej, FEBU

Urologické oddělení, Ústřední vojenská nemocnice
U Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6-Střešovice
e-mail: belejka@uvn.cz

Literatura

1. Brinkmann AO, Faber PW, van Rooj HJ et al. The human androgen receptor: domain, structure, genomic organization and regulation of expression. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1989; 34: 307–310.
2. Culig Z, Hobisch A, Bartsch G, Klocker H. Androgen receptor – an update of mechanisms of action in prostate cancer. *Urol Res* 2000; 28: 211–219.
3. Dehm SM, Tindall DJ. Androgen receptor structural and functional elements: role and regulation in prostate cancer. *Mol Endocrinol* 2007; v tisku (doi: 10.1210/me.2007–0223).
4. Dobs A, Darkes MJ. Incidence and management of gynecomastia in men treated for prostate cancer. *J Urol* 2005; 174 (5): 1737–1742.
5. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293–297.
6. Huirne JAF, Lambalk CB. Gonadotropin-releasing-hormone-receptor antagonists. *Lancet* 2001; 358: 1793–1803.
7. Ip C, Hall SJ. Hormonal implications in the development and treatment of prostate cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36 (2): 421–434.
8. Labrie F. Multiple intracrine hormonal targets in the prostate: opportunities and challenges. *BJU International* 2007; 100 (s2): 48–51.

9. Luo J, Dunn TA, Ewing CM, Walsh PC, Isaacs WB. Decreased gene expression of steroid 5 alpha-reductase 2 in human prostate cancer: Implications for finasteride therapy of prostate carcinoma. *Prostate* 2003; 57: 134–139.
10. Martin AW, Coffey DS. The molecular biology, endocrinology, and physiology of the prostate and seminal vesicles. In: Walsh PC, Retik A, Vaughan ED, Wein AJ (Eds.). *Campbell's Urology*, W. B. Saunders, Philadelphia, PA, 1998, 1381–1428.
11. Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ et al. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology* 2000; 56: 1021–1024.
12. Rossi D, Cornu JN, Roupret M. LHRH agonists in prostate cancer. *Prog Urol* 2007; 17 (2 Suppl 1): 287–290.
13. Steers WD. 5 alpha-reductase activity in the prostate. *Urology* 2001; 58 (6 Suppl 1): 17–24.
14. Tombal B, Jasienski S, Debie B et al. Is there a significant difference in testosterone level after surgical castration, goserelin or triptorelin? *Eur Urol* 2007; 6 (2): 29, abstr. 260.
15. White JW. The results of double castration in hypertrophy of the prostate. *Ann Surg* 1895; 22: 1–80.