

Ευνουχοάντοχος καρκίνος προστάτη

Μια νέα έννοια μπαίνει στην ουρολογία

Θ. ΚΑΛΟΓΕΡΟΠΟΥΛΟΣ, Α. ΘΑΝΟΣ

Ουρολογική Κλινική Νοσοκομείου Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»
Ιατρείο αντιμετώπισης ευνουχοάντοχου καρκίνου προστάτη

Τα τελευταία χρόνια όλο και συχνότερα εμφανίζεται στη διεθνή βιβλιογραφία ο όρος ευνουχοάντοχος ή ανθεκτικός στην ορκετομή (φαρμακευτική ή χειρουργική) καρκίνος προστάτη (CRPC-Castrate Resistant Prostate Cancer) και παρόλο που συχνά χρησιμοποιείται ως συνώνυμο των όρων ορμονοάντοχος ή ανδρογονοανεξάρτητος καρκίνος προστάτη υπάρχει ουσιαστική κλινική διαφορά μεταξύ των όρων αυτών.

Πράγματι, ο ορισμός ευνουχοάντοχος καρκίνος προστάτη φαίνεται πως είναι πιο κοντά στην κλινική πραγματικότητα αφού πλέον γνωρίζουμε ότι σε πολλούς ασθενείς που έχουν επιτευχθεί επίπεδα ευνουχισμού της τεστοστερόνης, οι οποίοι παλαιότερα χαρακτηρίζονταν ως ορμονοάντοχοι ή ανδρογονοανεξάρτητοι καρκίνοι προστάτη, η πρόοδος της νόσου εξακολουθεί να εξαρτάται από τον άξονα των ανδρογόνων και να ανταποκρίνεται σε επιπρόσθετους θεραπευτικούς χειρισμούς που στοχεύουν τον άξονα των ανδρογόνων.

Η βαθύτερη κατανόηση των βιολογικών μηχανισμών που συντελούν στην πρόοδο της προστατικής καρκινικής νόσου, η οποία επιτεύχθηκε τα τελευταία χρόνια με την πρόοδο της γενετικής επιστήμης, συντέλεσε στο να κατανοήσουμε πληρέστερα και τους μηχανισμούς ανάπτυξης της ανδρογονοαντοχής. Πλέον, οι περισσότεροι μελετητές συμφωνούν ότι οι μηχανισμοί αυτοί μπορούν να διαιρεθούν σε αυτούς στους οποίους συμμετέχει με κάποιο τρόπο ο ανδρογονικός υποδοχέας (π.χ. υπερειασθησία αυτού ή μετάλλαξή του) και σε αυτούς τους μηχανισμούς ανάπτυξης ανδρογονοαντοχής οι οποίοι παρακάμπτουν τον ανδρογονικό υποδοχέα.

Οι εξελίξεις αυτές ανέδειξαν νέους θεραπευτικούς στόχους και οδήγησαν στην παράλληλη ανάπτυξη πολλών νέων και υποσχόμενων θεραπευτικών μορίων στον ευνουχοάντοχο καρκίνο προστάτη.

Όπως αναφέρθηκε, ο ανδρογονικός υποδοχέας έχει αναδειχθεί σε ένα σημαντικό θεραπευτικό στόχο στον ευνουχοάντοχο καρκίνο προστάτη και επομένως πολλά από τα νέα θεραπευτικά μόρια που αναπτύσσονται στοχεύουν σε αυτόν. Η οξική αμπιρατερόνη¹ είναι ένας πολύ ισχυρός αναστολέας της εξωγοναδικής, κυρίως επινεφριδιακής, σύνθεσης των ανδρογόνων και η οποία επινεφριδιακή παραγωγή φαίνεται να παίζει έναν πολύ σημαντικό ρόλο στη διέγερση του ανδρογονικού υποδοχέα και στην πρόοδο της νόσου στη φάση της ευνουχοαντοχής. Το MDV3100² είναι ένας άλλος νέος πολύ ισχυρός μικρομοριακός ανταγωνιστής του ανδρογονικού υποδοχέα που εμποδίζει τη μετανάστευση του ανδρογονικού υποδοχέα στον πυρήνα του προστατικού κυττάρου, αναστέλλοντας έτσι τη δράση του. Και τα δυο παραπάνω νέα μόρια δοκιμάζονται σε κλινικές μελέτες φάσης II και έχουν δείξει υποσχόμενα αποτελέσματα.

Οδηγούμενη από τα εντυπωσιακά αποτελέσματα στον καρκίνο του νεφρού, η έρευνα και στον καρκίνο του προστάτη έχει στραφεί στο ρόλο της νεοαγγειογένεσης και στις στοχευμένες θεραπείες εναντίον συγκεκριμένων νεοαγγειογενετικών οδών και παραγόντων και κυρίως της οδού της νεοαγγειογένεσης μέσω του παράγοντα VEGF. Έτσι 3 νέοι παράγοντες που στοχεύουν στη νεοαγγειογενετική οδό του VEGF βρίσκονται ήδη σε κλινικές μελέτες φάσης III σε ασθενείς με ευνουχοάντοχο καρκίνο προστάτη: η γνωστή από τη χρήση της στον καρκίνο του μαστού Bevacizumab (Avastin)³, η επίσης γνωστή από τη χρήση της στον καρκίνο του νεφρού Sunitinib (Sutent)⁴ και ένας νεότερος αντι-αγγειογενετικός θεραπευτικός παράγοντας το Aflibercept⁵ καθιστώντας έτσι τα μόρια αυτά ένα βήμα μακριά από την καθημερινή κλινική πράξη.

Η θεωρία πως η διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος του οργανισμού με τη χρήση εμβολίων θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για να καταπολεμηθούν τα προστατικά καρκινικά κύτταρα έχει διατυπωθεί εδώ και αρκετό καιρό

και παρά τα αρχικά απογοητευτικά αποτελέσματα και τον τερματισμό αρκετών μελετών, όλο και νέα εμβόλια και συνδυασμοί εμβολίων δοκιμάζονται στον ευνουχοάντοχο καρκίνο προστάτη.

Έτσι, πρόσφατα παρουσιάστηκε στο AUA του 2009 μια μελέτη φάσης III με 500 ασθενείς, που ανέδειξε σημαντική αύξηση της επιβίωσης ασθενών με CRPC έναντι της ομάδας placebo, με τη χρήση του γνωστού από παλαιότερες μελέτες εμβολίου Sipuleucel-T⁶, ενός εμβολίου από δενδριτικά κύτταρα, αναγεννώντας έτσι ουσιαστικά το ενδιαφέρον της έρευνας γύρω από τη χρήση των εμβολίων στον CRPC. Επίσης, δοκιμάζονται πλέον και συνδυασμοί εμβολίων τα οποία, ενώ όταν χρησιμοποιήθηκαν ξεχωριστά δεν έδειξαν σημαντικά οφέλη, η συνδυασμένη χορήγησή τους φαίνεται να δίνει καλύτερα αποτελέσματα⁷.

Η αναστολή της απόπτωσης, δηλαδή του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου, έχει επίσης εννοποιηθεί ως ένας μηχανισμός πρόοδος της καρκινικής νόσου και ανάπτυξης αντοχής στην ορμονοθεραπεία και επομένως έχει μπει στο στόχαστρο της έρευνας στον CRPC. Πιο συγκεκριμένα ο στόχος είναι τα ογκογονίδια της οικογένειας BCL-2⁸, τα οποία και αναστέλλουν την απόπτωση των κυττάρων και ήδη είναι σε εξέλιξη κλινικές μελέτες φάσης II συνδυασμού χορήγησης δοσιταξέλης και παραγόντων αναστολής των BCL-2 ογκογονιδίων σε ασθενείς με CRPC.

Επίσης, στο στόχαστρο της έρευνας στον CRPC έχει μπει ο άξονας της δράσης του IGF στα προστατικά καρκινικά κύτταρα, καθώς και αυτός ο αυξητικός παράγοντας έχει βρεθεί πως ρυθμίζει τον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και την απόπτωση των κυττάρων. Ήδη βρίσκονται σε εξέλιξη εντατικές μελέτες με ανθρώπινα μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν στο διαμεμβρανικό υποδοχέα του IGF⁹ και τα πρώτα αποτελέσματα από τις μελέτες αυτές αναμένονται εντός του 2009.

Όπως ήδη ειπώθηκε, ο ανδρογονικός υποδοχέας είναι ένας σημαντικός θεραπευτικός στόχος της έρευνας στον CRPC και επομένως όλα τα μόρια και οι βιοχημικές οδοί που συνδέονται με τη δράση του, ερευνώνται διεξοδικά. Οι heat shock proteins 90 και 27 έχει βρεθεί ότι είναι απαραίτητες για τη σταθερότητα και την ωρίμανση του ανδρογονικού υποδοχέα και έτσι έχουν καταστεί στόχοι της έρευνας στον CRPC, χωρίς όμως ακόμη ενθαρρυντικά αποτελέσματα¹⁰.

Εκτός από την τοπική πρόοδο της νόσου και τα συμπτώματα που οφείλονται σε αυτή, ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών με CRPC πάσχουν και από οστική μεταστατική νόσο και εμφανίζουν κλινικά συμπτώματα που οφείλονται ακριβώς σε αυτή την οστική εντόπιση και τα οποία εκτός από επώδυνα είναι συχνά και η αιτία θανάτου αυτών των ασθενών.

Ήταν επόμενο λοιπόν η έρευνα στον CRPC να κατευθυνθεί και προς την αντιμετώπιση της πρόοδος της οστικής μεταστατικής νόσου. Εκτός από τα διφωσφονικά τα οποία αποτελούν εδώ και αρκετά χρόνια καθιερωμένη θεραπεία στην οστική νόσο στον καρκίνο του προστάτη, μελετώνται εντατικά και άλλοι παράγοντες, που στοχεύουν στην οστική νόσο μέσω άλλων βιοχημικών οδών από αυτή των διφωσφονικών. Ήδη η δενοσομύμη, ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύεται ισχυρά με τον υποδοχέα RANKL, και αναστέλλει την οστεοκλαστογενετική δράση αυτού^{11, 12} έχει ολοκληρώσει κλινικές μελέτες φάσης III σε ασθενείς που έχουν λάβει placebo ή ζολεδρονικό οξύ και είμαστε σε θέση να γνωρίζουμε ότι τα πρώιμα (μη ανακοινωμένα) αποτελέσματα της χρήσης της είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά, καθώς το κέντρο μας έχει συμμετάσχει στην μελέτη αυτή με σημαντικό αριθμό ασθενών.

Ο ρόλος της ενδοθηλίνης στην οστική νόσο στον καρκίνο του προστάτη έχει επίσης μελετηθεί εντατικά και ήδη ανταγωνιστές του υποδοχέα της ενδοθηλίνης A έχουν δοκιμασθεί

σε κλινικές μελέτες. Παρόλο που ο πρώτος αναστολέας του υποδοχέα της ενδοθηλίνης A που δοκιμάστηκε σε κλινικές μελέτες, το Atrasentan, δεν κατάφερε να δείξει βελτίωση στην επιβίωση ή την πρόοδο της νόσου¹³, λάθη στο σχεδιασμό των μελετών αυτών άφησαν ανοικτό το ενδεχόμενο θεραπευτικής χρήσης των μορίων αυτών, με αποτέλεσμα 3 νέες κλινικές μελέτες φάσης III που χρησιμοποιούν έναν άλλο ισχυρό ανταγωνιστή του υποδοχέα της ενδοθηλίνης A, τον ZD4054¹⁴, και αφορούν ασθενείς με CRPC με ή χωρίς οστικές μεταστάσεις, να βρίσκονται ήδη στη φάση εισαγωγής ασθενών, αφήνοντας έτσι ανοικτό το πεδίο της έρευνας και σε αυτή την οδό της οστικής νόσου στον καρκίνο προστάτη.

Τα μόρια και οι κλινικές μελέτες που περιγράφονται σε αυτή τη σύντομη αναφορά δεν αποτελούν παρά την κορυφή του παγόβουνου στην εντατική έρευνα που διεξάγεται στον CRPC.

Η εξέλιξη της γενετικής και της μοριακής βιολογίας έχουν ανοίξει το δρόμο σε νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις στον καρκίνο προστάτη και νέοι ορισμοί όπως ευνουχοάντοχος ή ανθεκτικός στην ορκετομή καρκίνος προστάτη πρέπει σταδιακά να αντικαταστήσουν τις παλαιότερες έννοιες του ορμονοάντοχου ή ανδρογονοανεξάρτητου καρκίνου προστάτη στην καθημερινή ουρολογική ορολογία.

Από την άλλη μεριά, αυτά τα νέα θεραπευτικά μόρια που εξελίσσονται ή ήδη βρίσκονται προ των πυλών της κλινικής χρήσης, όπως διαφαίνεται από τις έως τώρα μελέτες, δεν έχουν σημαντικές παρενέργειες και επομένως η χρήση τους θα πρέπει να παραμείνει στα χέρια των ουρολόγων, οι οποίοι και θα πρέπει να είναι οι επικεφαλής της ομάδας αντιμετώπισης των ασθενών με ευνουχοάντοχο καρκίνο προστάτη.

Βιβλιογραφία

- Attard G, Reid AH, Yap TA et al. Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *J Clin Oncol* 2008; 26:4563-71.
- Scher HI, Beer TM, Higano CS et al. Phase III study of MDV3100 in patients (pts) with progressive castration-resistant prostate cancer (CRPC). *J Clin Oncol* 2008; 26(Suppl), abstract 5006.
- Picus J, Halabi S, Rini B et al. The use of bevacizumab (B) with docetaxel (D) and estramustine (E) in hormone refractory prostate cancer (HRPC): initial results of CALGB 90006. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22, abstract 1578.
- Periman PO, Sonpavde G, Bernold DM, et al. Sunitinib malate for metastatic castration resistant prostate cancer following docetaxel-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008; 26, abstract 5157.
- Isambert N, Freyer G, Zanetta S, Falandry C, Soussan Lazard K, Fumoleau P. A phase I dose escalation and pharmacokinetic (PK) study of intravenous aflibercept (VEGF Trap) plus docetaxel (D) in patients (pts) with advanced solid tumors: Preliminary results. *J Clin Oncol* 2008; 26, abstract 3599.
- Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:3089-94.
- Gerritsen W, Van Den Eertwegh AJ, De Grijl T, et al. A dose-escalation trial of GM-CSF-gene transduced allogeneic prostate cancer cellular immunotherapy in combination with a fully human anti-CTLA antibody (MDX-010, ipilimumab) in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer (mHRPC). *J Clin Oncol* 2006; 24, abstract 2500.
- Sternberg CN, Dumez H, Van Poppel H, et al. Multicenter randomized EORTC trial 30021 of docetaxel + oblimersen and docetaxel in patients (pts) with hormone refractory prostate cancer (HRPC). *The Prostate Cancer Symposium (ASCO, ASTRO, SUO)* 2007; abstract 144.
- Renahan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 2004; 363:1346-53.
- Heath EI, Hillman DW, Vaishampayan U, et al. A phase II trial of 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin in patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14:7940-6.
- Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:4875-82.
- Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:2149-57.
- Nelson JB, Love W, Chin JL, et al. Phase 3, randomized, controlled trial of atrasentan in patients with nonmetastatic, hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2008; 113:2478-87.
- James ND, Caty A, Borre M, et al. Safety and efficacy of the specific endothelin-A receptor antagonist ZD4054 in patients with hormone-resistant prostate cancer and bone metastases who were pain free or mildly symptomatic: a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 2 trial. *Eur Urol* 2009; 55:1112-23. **IU**