

Klinički centar Vojvodine, Novi Sad  
Klinika za urologiju<sup>1</sup>  
Medicinski fakultet Novi Sad  
Zavod za fiziologiju<sup>2</sup>

Originalni naučni rad  
*Original study*  
UDK 616.65-006.6-085:615.35  
DOI: DOI:10.2298/MPNS1008479V

## UTICAJ HORMONSKE TERAPIJE NA NIVO PROSTATA-SPECIFIČNOG ANTIGENA KOD BOLESNIKA SA UZNAPREDOVALIM KARCINOMOM PROSTATE

### *INFLUENCE OF HORMONAL THERAPY ON THE LEVEL OF PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN IN PATIENTS WITH ADVANCED PROSTATIC CANCER*

Saša VOJINOV<sup>1</sup>, Goran MARUŠIĆ<sup>1</sup>, Ivan LEVAKOV<sup>1</sup> i Jelena POPADIĆ-GAČEŠA<sup>2</sup>

**Sažetak** – Cilj rada je bio da se ispita uticaj androgenih blokada na vrednosti prostata specifičnog antigena kod bolesnika sa lokalno uznapredovalim i metastatskim karcinomom prostate. Ispitivani uzorak se sastojao od 60 bolesnika. Grupa od 45 bolesnika sa karcinomom prostate bila je podeljena na tri podgrupe, u zavisnosti od primenjenog terapijskog protokola (15 bolesnika na monoterapiji agonistima luteinizirajućeg rilizing hormona, 15 bolesnika na totalnoj androgenoj blokadi i 15 bolesnika na monoterapiji antiandrogenom). Kontrolnu grupu činilo je 15 pacijenata sa benignom hiperplazijom prostate. Svim pacijentima su praćene vrednosti testosterona, luteinizirajućeg hormona i prostata specifičnog antigena neposredno pre, kao i tri, to jest šest meseci nakon uvođenja odgovarajućeg protokola. Sve tri vrste primenjenih terapijskih protokola u lečenju karcinoma prostate statistički su znatno snižavale vrednosti prostata specifičnog antigena u odnosu na početne vrednosti. Primena totalne androgene blokade i monoterapije agonistima luteinizirajućeg rilizing hormona dovela je do statistički znatnog sniženja vrednosti prostata specifičnog antigena u poređenju sa monoterapijom antiandrogenom. Iako prostata specifični antigen nije specifičan marker za karcinom prostate, dinamika njegove promene u toku androgene blokade predstavlja bitan pokazatelj terapijskog efekta.

**Ključne reči:** Hormonska terapija; PSA; Karcinomi prostate; Antagonisti androgena; Kastracija; Testosteron; Luteinizirajući hormon

#### Uvod

Karcinom prostate je danas jedan od glavnih medicinskih problema sa kojim se susreće muška populacija. Spada u najčešće neoplazme kod muškaraca, zajedno sa kolorektalnim i bronhopulmonalnim karcinomom. Procenjeno je da se godišnje u Evropi dijagnostikuje oko 2,6 miliona novih slučajeva. Incidencija karcinoma prostate je visoka, a u svetskim razmerama godišnje pokazuje široke varijacije 30–100 na 100.000 muškaraca. Učestalost pojave karcinoma raste sa starenjem. Najveća incidencija je između 65. i 75. godine [1,2].

Savremena terapija karcinoma prostate sprovodi se po određenim indikacijama, koje zavise od samog bolesnika (starost, opšte stanje, pridružena oboljenja) ili su u vezi sa osobinama primarnog tumora. Neophodan preduslov za sve metode lečenja jeste histopatološka verifikacija karcinoma prostate. Za svaki stadijum bolesti koriste se određene metode lečenja: praćenje, kurativni tretman (radikalna prostatektomija i radioterapija) i hormonska terapija.

Androgena zavisnost prostate i semenih kesica poznata je već nekoliko vekova. Pošto karcinom prostate potiče od adultnog epitela prostate, još su Huggins i Hodges 1941. godine izneli pretpostavku da je ovaj karcinom zavisian od hormonskog dejstva androgena. Endokrini terapija nema kurativno dejstvo. Oko 20–30% karcinoma prostate ne reaguje na endokrinu terapiju, zato što je metabolizam ovih kancerogenih ćelija nezavisian od androgena. Endokrini terapija se može podeliti u četiri grupe [3]: ablacija organa koje stvaraju androgene (hirurška kastracija – or-

hijektomija), inhibicija sinteze androgena (aminoglutetamid i ketokonazol), supresija hipotalamusa i hipofize (agonisti oslobađajućeg hormona za gonadotropine (LH-RH agonisti) – farmakološka kastracija, estrogeni) i inhibicija dejstva androgena u efektornim ćelijama (antiandrogeni, centralni i periferni).

U praćenju bolesnika nakon određene vrste terapije, glavni parametar predstavlja merenje vrednosti prostata specifičnog antigena (PSA). PSA je proteaza koju stvaraju isključivo epitelne ćelije prostate. On je organspecifičan, ali ne i tumor specifičan. Vrednosti PSA mogu biti povišene kod benigne hiperplazije prostate, prostatitisa i drugih nemalighnih oboljenja prostate. Ne postoji univerzalno prihvaćena gornja granica normalnih vrednosti PSA, iako je u mnogim studijama uzeto da vrednosti iznad 4 ng/ml predstavljaju povišene vrednosti. Vrednosti PSA veće od 30 ng/ml ukazuju na metastaze u regionalnim limfnim čvorovima, dok vrednosti PSA veće od 100 ng/ml sa velikom verovatnoćom ukazuju na skeletne metastaze [4].

Odgovor na endokrinu terapiju karcinoma prostate može biti procenjen određivanjem nivoa PSA u trećem i šestom mesecu po uvođenju terapije, i ove vrednosti PSA u korelaciji su sa prognozom bolesti. Redovno praćenje PSA nakon inicijalnog odgovora na endokrinu terapiju je važno, jer skok PSA ukazuje na biohemijski relaps, koji prethodi kliničkoj progresiji bolesti nekoliko meseci kasnije (u proseku šest meseci).

Cilj ovog rada je bio da se ispita uticaj androgenih blokada na vrednosti PSA kod bolesnika sa lokalno uznapredovalim i metastatskim karcinomom prostate.

**Skraćenice**

LH-RH – oslobađajući hormon za gonadotropine

PSA – prostata specifični antigen

TAB – totalna androgena blokada

LH – lutenizirajući hormon

**Materijal i metode**

Istraživanje je sprovedeno kao prospektivna studija i obuhvatilo je 60 ispitanika starijih od 50 godina, koji su lečeni na Klinici za urologiju, Kliničkog centra u Novom Sadu, kao ležeći ili ambulantni bolesnici sa karcinomom prostate, odnosno benignom hiperplazijom prostate, u periodu od januara 2003. do decembra 2005. godine. Ispitanici sa karcinomom prostate uključeni u ovo istraživanje imali su dijagnostikovani lokalno uznapredovali ili metastatski karcinom (T3-4, No-N1, Mo; T3-4, N1, M1).

Ispitanici su podeljeni u četiri grupe. Prva grupa je obuhvatila 15 ispitanika obolelih od karcinoma prostate koji su bili podvrgnuti monoterapiji LH-RH agonistima (farmakološka kastracija – goserelin acetat (3,6 mg) supkutano na svakih 28 dana tokom šest meseci). U drugoj grupi bilo je 15 ispitanika obolelih od karcinoma prostate koji su podvrgnuti totalnoj androgenoj blokadi (hirurška kastracija i antiandrogen – supkapsularna bilateralna orhiektomija u spinalnoj anesteziji, a zatim ciproteron acetat *per os* u dozi od 2x50 mg dnevno tokom šest meseci). Treća grupa je takođe obuhvatila 15 ispitanika sa uznapredovalim karcinomom prostate kojima je uključena monoterapija antiandrogenima (ciproteron acetat 2x50 mg dnevno tokom šest meseci). Četvrta grupa je predstavljala kontrolnu grupu od 15 ispitanika, kod kojih je dijagnostikovana benigna hiperplazija prostate. U svim posmatranim grupama, većina ispitanika bila je starosti 66–75 godina.

Ispitanicima svih grupa praćena je vrednost PSA: preterapijska, i u trećem i šestom mesecu. Sve analize vršene su u laboratoriji Specijalističke poliklinike Kliničkog centra u Novom Sadu, automatizovanom metodom elektrohemiluminescencije na aparatu *Elecsys* 2010.

Svi rezultati su izraženi kao srednja vrednost ± standardna devijacija. U statističkoj obradi podataka primenjeni su Studentov t-test i multivarijantna analiza varijanse (MANOVA).

**Rezultati**

Izmerene vrednosti PSA za sve grupe ispitanika pre, kao i tri, to jest šest meseci nakon primenjenog terapijskog protokola predstavljene su u **Tabeli 1**.

Dinamika srednjih vrednosti PSA kod ispitanika svih posmatranih grupa prikazana je na **Grafikonu 1**.

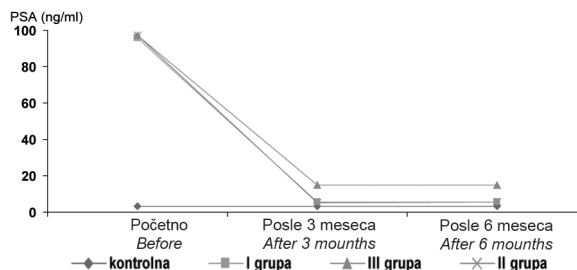
Poređenjem posmatranih vrednosti PSA između I (LH-RH agonisti) i II grupe bolesnika (hirurška kastracija i antiandrogen), nije utvrđena statistički značajna razlika. Vrednosti PSA su više u I grupi bolesnika u trećem i šestom mesecu terapije, ali razlika nije statistički značajna.

**Tabela 1.** Srednje vrednosti PSA ispitanika pre, kao i tri, to jest šest meseci nakon primenjenog terapijskog protokola

**Table 1.** Mean PSA values of participants before, three and six months after application of the therapy protocol

		Vrednosti PSA/PSA values (ng/ml)				
		$\bar{X}$	SD	CV	Min	Max
Početno Before	I grupa I group	96,03	54,88	0,57	26,00	243,00
	II grupa II group	97,21	56,46	0,58	25,00	251,00
	III grupa III group	97,26	58,86	0,60	27,00	281,00
	IV grupa IV group	3,07	1,36	0,44	0,30	5,00
Posle tri meseca After three months	I grupa I group	5,51	5,79	1,05	2,10	25,30
	II grupa II group	5,12	4,56	0,89	2,10	20,10
	III grupa III group	15,04	17,54	1,17	3,80	68,90
	IV grupa IV group	3,04	1,23	0,40	0,70	4,80
Posle šest meseci After six months	I grupa I group	5,87	5,77	0,98	2,80	26,40
	II grupa II group	5,48	3,43	0,62	3,00	15,70
	III grupa III group	15,05	17,46	1,16	3,60	68,80
	IV grupa IV group	3,15	1,20	0,38	0,60	5,00

Nema statistički značajne razlike između početnih srednjih vrednosti PSA kod bolesnika III (antiandrogen) i II grupe (hirurška kastracija i antiandrogen). Postoji statistički značajna razlika ( $t=2,120$ ;  $p<0,05$ ) između srednjih vrednosti PSA između bolesnika III i II grupe nakon tri meseca terapije, kao i nakon šest meseci terapije ( $t=2,082$ ;  $p<0,05$ ). Vrednosti PSA su znatno više kod bolesnika III grupe.



**Grafikon 1.** Dinamika srednjih vrednosti PSA kod svih posmatranih grupa

**Graph 1.** Dynamics of mean PSA values in all groups of patients

Poređenjem posmatranih početnih vrednosti PSA između ove III i I grupe bolesnika, nije utvrđena statistički značajna razlika. Razlika između srednjih vrednosti PSA statistički je značajna između ovih grupa bolesnika nakon tri meseca terapije, kao i na-

kon šest meseci terapije ( $t=1,933$ ;  $p<0,05$ ). Vrednosti PSA su znatno više kod bolesnika III grupe.

Za vrednosti PSA posle tri meseca postoji statistički značajna razlika (ANOVA,  $F=3,922$ ;  $p<0,05$ ), dok za PSA posle šest meseci takođe postoji statistički značajna razlika (ANOVA,  $F=3,771$ ;  $p<0,05$ ).

### Diskusija

Karcinom prostate je spororastući i hormonsko zavisni karcinom, koji u svojoj prirodnoj evoluciji prolazi od hormonski zavisnog ka hormonski nezavisnom oboljenju. Cilj endokrine terapije je da snizi vrednost testosterona na kastracioni nivo, čime dolazi do apoptoze ćelija i usporavanja rasta androgeno zavisnih karcinoma prostate. Praćenje efekata endokrine terapije postiže se monitoringom, pored ostalih parametara, testosterona, lutenizirajućeg hormona (LH) i PSA.

Kod bolesnika u našoj studiji praćene su vrednosti PSA u serumu u trećem i šestom mesecu nakon uvođenja LH-RH agonista (I grupa) u odnosu na preterapijske vrednosti. Iz rezultata se vidi da postoji statistički značajan pad vrednosti PSA u trećem mesecu u odnosu na početnu vrednost, a da između trećeg i šestog meseca ne postoji statistički značajna razlika PSA vrednosti. U šestom mesecu kod jednog bolesnika (6%) zabeležen je i skok PSA iznad vrednosti koje odgovaraju kompletnom odgovoru. Odgovor PSA (pad PSA za 90% i više ili pad ispod 4 ng/ml) zabeležen je u trećem mesecu kod svih bolesnika ove grupe. Vrednosti PSA je posle trećeg meseca opala za 94,26% u odnosu na početnu vrednost. Slične rezultate dobio je i Fernandez del Moral sa prosečnim padom PSA za oko 95% [5]. Sarosdy i Schellhammer imali su PSA odgovor kod 52 bolesnika [6], što čini ukupno 90% bolesnika i što se razlikuje u odnosu na naše ispitivanje, gde je taj procenat 100%. Uočena razlika mogla bi se objasniti većim stepenom homogenosti naše ispitivane grupe u odnosu na početnu vrednost PSA.

Prateći vrednosti PSA II grupe pacijenata (totalna androgena blokada – TAB), postoji statistički značajan pad PSA u trećem mesecu u odnosu na početne vrednosti, dok između trećeg i šestog meseca nema statistički značajne razlike. Vrednost PSA u trećem mesecu opala je za 94,73%. Između vrednosti PSA u trećem i šestom mesecu u grupi sa farmakološkom kastracijom (I grupa) i ove grupe ne postoji statistički značajna razlika, s tim što su vrednosti PSA nešto niže kod TAB. Vrednost PSA je u trećem mesecu kod TAB opala za 94,73%, dok je kod farmakološke kastracije opala za 94,26%. Približno iste vrednosti dobio je i Janknegt sa saradnicima u studiji u kojoj je PSA korišćen kao parametar praćenja pacijenata na maksimalnoj androgenoj blokadi [7]. Oni su u studiji došli do zaključka da TAB dovodi do bržeg i većeg pada nivo PSA u odnosu na farmakološku kastraciju. Ovo se u izvesnoj meri ne poklapa sa našim rezultatima, pošto je pad vrednosti u našem istraživanju približno isti između ove dve

grupe. Oefelein je, prateći vrednosti PSA kod farmakološke kastracije i TAB, došao do rezultata da obe terapije približno isto snižavaju nivo PSA, u trećem i šestom mesecu, bez značajne statističke razlike [8].

Posmatrajući rezultate koji se odnose na vrednosti PSA u III grupi (antiandrogen), postoji statistički značajan pad nivoa PSA u odnosu na početne vrednosti u trećem mesecu, dok između trećeg i šestog meseca ne postoji statistički značajna razlika. Vrednost PSA opala je za 84,54% u trećem mesecu u odnosu na početnu vrednost.

Kaisary i saradnici su u randomiziranoj studiji, kojom su poređena dva terapijska modaliteta, terapije antiandrogenom i farmakološka kastracija, na 126 pacijenta došli do rezultata da je prosečan pad PSA u trećem mesecu 84,6%, a kod farmakološke kastracije 96,3%, što odgovara našim rezultatima [9]. Neke druge studije ukazuju na redukciju PSA u proseku za oko 90% [10].

Posmatrajući pad vrednosti PSA u sve tri grupe (94,26%, 94,73%, 85,45%), znatno veći pad postoji u prve dve grupe sa statistički značajnom razlikom u odnosu na vrednosti PSA u trećoj grupi. Između prve i druge grupe postoji nešto veći pad PSA kod totalne androgene blokade, ali on nije statistički značajan. Ovakvo smanjenje nivo PSA potvrdili su brojni autori u svojim studijama [6–10].

Mnogi autori su istraživali prognostičke vrednosti PSA (pretpostavka dužine odgovora na endokrinu terapiju), bazirane ili na inicijalnim vrednostima (pre tretmana) ili na osnovu nivoa pada PSA nakon početka endokrine terapije, obično u trećem i šestom mesecu [11,12]. Prognostičke vrednosti preterapijskog nivoa PSA različito su tumačene u literaturi i ne treba ih koristiti za određivanje dužine trajanja odgovora na terapiju [13]. Sa druge strane, postoje brojne studije koje ukazuju da nivo PSA nakon uvođenja endokrine terapije, te na prognozu i preživljavanje bolesnika kod novodijagnostikovanog metastatskog karcinoma prostate.

Prema preliminarnom izveštaju randomiziranog istraživanja *Southwest oncology group*-a (SWOG) broj 9346, bolesnici sa novootkrivenim metastatskim karcinomom prostate koji u šestom mesecu nakon endokrine terapije postignu nedetektabilni nivo PSA imaju mnogo duže preživljavanje od onih kojima je PSA ispod 4 ng/ml, to jest onih koji nisu postigli nivo PSA ispod 4 ng/ml [14]. Njihovi preliminarni rezultati su sledeći:  $PSA \leq 0,2$  ng/ml – prosečno preživljavanje 75 meseci;  $PSA: 0,2-4$  ng/ml – prosečno preživljavanje 44 meseca;  $PSA > 4$  ng/ml – prosečno preživljavanje 13 meseci. Na osnovu naših rezultata može se reći da se najveći broj bolesnika čije su vrednosti PSA pale u šestom mesecu ispod 4 ng/ml nalazi u prvoj i drugoj grupi. U prvoj grupi vrednost ispod 4 ng/ml imalo je sedam bolesnika (46%), a u drugoj grupi ukupno šest bolesnika (40%) imalo je vrednosti ispod 4 ng/ml. U trećoj grupi samo dva bolesnika (13%) imala su vrednost PSA ispod 4 ng/ml. Niko od bolesnika iz našeg istraživanja nije po-

stigao nedetektabilne vrednosti PSA ( $\leq 0,2$  ng/ml). Ovo ukazuje na to da farmakološka kastracija i totalna androgena blokada efikasnije snižavaju vrednosti PSA, a samim tim utiču povoljnije na dužinu preživljavanja pacijenata.

### Zaključak

Pre terapije, u grupama bolesnika sa karcinomom prostate u odnosu na kontrolnu grupu, vrednosti prostata-specifičnog antigena su statistički znatno više. Sve tri vrste primenjenih terapijskih protokola u leče-

nju karcinoma prostate statistički su znatno snižavale vrednosti prostata-specifičnog antigena u odnosu na početne vrednosti. Primena totalne androgene blokade i monoterapije agonistima dovela je do statistički znatnog sniženja vrednosti prostata-specifičnog antigena u poređenju sa monoterapijom antiandrogenom. Iako prostata-specifični antigen nije specifičan marker za karcinom prostate, dinamika njegove promene u toku androgene blokade predstavlja značajan pokazatelj terapijskog efekta.

### Literatura

1. Marković V. Bolesti prostate. Službeni list SRJ 2000;3-21:277-587.
2. Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer* 1997;33:1075-107.
3. Anderson J. The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer. *BJU Int* 2003;91(5):455-61.
4. Marušić G, Vojinović S, Levakov I. Tretman lokalno uznaprevalog karcinoma prostate. *Med Pregl* 2010;63(9-10). (u štampi)
5. Fernandez del Moral P, Dijkman GA, Debruyne FMJ, Eijtes WJP. Three-month depot of goserelin acetate: clinical efficacy and endocrine profile. *Urology* 1996;48:894-900.
6. Sarodsy MF, Schellhammer PF, Soloway MS, Vogelzang NJ, Crawford ED, Presti J. Endocrine effects, efficacy and tolerability of a 10. 8-mg depot formulation of goserelin acetate administered every 13 weeks to patients with advanced prostate cancer. *Br J Urol* 1999;83:801-6.
7. Janknegt RA, Abbou CC, Bartoletti R, Bracken B, Brisset JM, Chishold G, et al. Orchiectomy and nilutamid or placebo as treatment of metastatic prostatic cancer in a multinational double-blind randomized trial. *J Urol* 1993;149:77-83.
8. Oefelein GM, et al. Serum testosterone-based luteinizing hormone-releasing hormone agonist redosing schedule for chronic androgen ablation: a phase I assessment. *Urology* 1999;54:694-9.
9. Kaisary AV, Tyrrell CJ, Beacock C, Lunglamayr G, Debruyne F. A randomized comparison of monotherapy with Casodex 50 mg daily and castration in the treatment of metastatic prostate carcinoma. *Eur Urol* 1995;28:215-22.
10. Blackledge G. Casodex-mechanisms of action and opportunities for usage. *Cancer* 1993;72:3830-3.
11. Ercole CJ, Lange PH, Mathisen M, Chiou RK, Reddy PK, Vessella RL. Prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer. *J Urol* 1987;138:1181-4.
12. Mecz Y, Barak M, Lurie A. Prognostic importance of the rate of decrease in prostatic specific antigen (PSA) levels after treatment of patients with carcinoma of prostate. *J Tumour Marker Oncol* 1989;4:323-8.
13. Petros JA, Andriole GL. Serum PSA after antiandrogen therapy. *Urol Clin North Am* 1993;20:749-56.
14. Hussain M, Tangen CM, Schellhammer PF, et al. Absolute PSA value after androgen deprivation (AD) is a strong predictor of survival in new metastatic (D2) prostate cancer (PCa): data from the Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006;24:3984-90.

### Summary

#### Introduction

The aim of this study was to investigate the influence of androgen blockades on prostate specific antigen (PSA) values in patients with locally advanced and metastatic prostatic cancer.

#### Material and methods

The research was conducted on 60 patients. The group of 45 patients with prostatic cancer was divided into 3 subgroups, based on the type of the applied treatment protocol (15 patients on monotherapy with luteinizing hormone-releasing hormone agonists, 15 patients on total androgen blockade and 15 patients on monotherapy with antiandrogen). The control group consisted of 15 patients with benign prostatic hyperplasia. For all patients, the values of testosterone, luteinizing hormone and prostate specific

antigen were monitored before as well as after 3 and 6 months during the treatment protocol.

#### Results

All types of the applied treatment protocols in the therapy of prostatic cancer decreased the values of prostate specific antigen significantly. The application of total androgen blockade and monotherapy with luteinizing hormone-releasing hormone agonists decreased the levels of prostate specific antigen significantly in comparison with monotherapy with antiandrogen.

#### Conclusion

Although prostate specific antigen is not a prostatic cancer specific parameter, the dynamics of its decrease during the therapy of androgen blockade represents a significant marker of the therapy effect.

**Key words:** Hormone Replacement Therapy; Prostate-Specific Antigen; Prostatic Neoplasms; Androgen Antagonists; Castration; Testosterone; Luteinizing Hormone

Rad je primljen 28. X 2008.

Prihvaćen za štampu 25. XII 2008.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:7-8:479-482.