

Cancer de prostată metastatic hormono-refractor

D. Georgescu, P. Geavlete

Clinica de Urologie, Spitalul Clinic de Urgență „Sf. Ioan”, București, România

Abstract

We present the case of a 68 year old man with metastatic prostate cancer, asymptomatic at the moment of the initial diagnostic. After the histopathological confirmation, hormonal therapy based on complete androgen blockade was applied. PSA values first followed a decrease to 2.53 ng/ml, then, at 24 months, a rising shift to 31.34 ng/ml. Therefore, the treatment scheme was modified by replacing flutamide with bicalutamide 200 mg daily. After 6 months the PSA values raised to 45.23 ng/ml. As a consequence the antiandrogen therapy was stopped.

Key words: bone metastasis, hormonal resistance, prostate adenocarcinoma

Corespondență: Prof. Dr. Petrișor Geavlete
Clinica de Urologie, Spitalul Clinic de Urgență „Sf. Ioan”,
Șos. Vitan Bărzești 13, 042122, București, România
Tel: +4 021 3345000, Fax: +4 021 3345000
E-mail: geavlete@gmail.com

Introducere

Cancerul de prostată este recunoscut în prezent ca una dintre principalele probleme de sănătate care afectează populația masculină, reprezentând cea de-a doua cauză de deces prin cancer la bărbat [1]. Deși metodele de diagnostic permit decelarea afecțiunii într-un stadiu precoce, în țara noastră o proporție semnificativă din cazuri sunt depistate în faza metastatică.

Prezentarea cazului

Pacientul PM în vîrstă de 68 de ani, asimptomatic, fără tulburări de mișcare s-a prezentat la consultație în ambulatoriu de urologie cu trimitere de la medicul de familie. Examenul clinic a decelat la tușeu rectal o prostată cu consistență dură, neregulată, imprecis delimitată.

Examenele de laborator au evidențiat creatinină - 1,1 mg/ml, examen sumar de urină fără modificări patologice și urocultură sterilă, PSA seric 128 ng/ml. Examenul ecografic abdominal a decelat rinichi cu ecostructură normală, fără dilatația căilor urinare, vezică urinară cu pereți de grosime normală, fără formațiuni protrusive, prostată de 67 cc, cu ecostructură neomogenă.

S-a practicat ecografie prostatică transrectală cu punctie biopsie multiplă (8 punții) evidențindu-se adenocarcinom de prostată pe 7 specimene, scor Gleason 7 (4+3) (fig. 1).



Fig. 1 Aspect ecografic transrectal

În acest moment s-a considerat necesar, ținând cont de valoarea PSA, chiar și în condițiile absenței unei simptomatologii determinate de prezența eventualelor metastaze osoase, efectuarea unei scintigrafi osoase. Rezultatul acesteia a decelat prezența metastazelor osoase multiple (fig. 2).

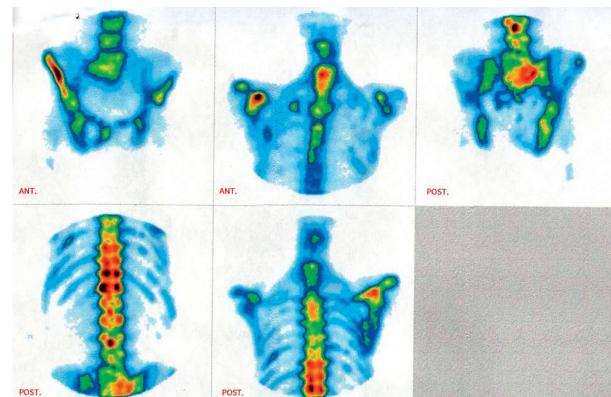


Fig.2. Scintigrafie ososă evidențind metastaze multiple

Alte investigații pentru evaluarea extensiei locale a cancerului de prostată nu au fost considerate necesare, pacientul nefiind eligibil pentru instituirea unui tratament cu intenție de radicalitate.

Ținând cont de stadiul neoplaziei s-a decis instituirea unui tratament hormonal. Au fost luate în calcul diferite alternative de hormonoterapie: castrare chirurgicală, castrare chimică cu analogi de LhRh, blocadă androgenică maximală, tratament hormonal intermitent.

Datorită rezultatelor ușor superioare în ceea ce privește supraviețuirea, în ciuda unor efecte adverse mai numeroase a fost aleasă ca tratament blocada androgenică maximală.

Pacientul a urmat tratament cu Zoladex asociat cu Flutamidă.

Protocolul de urmărire a inclus evaluări trimestriale cu examen clinic și tușeu rectal, determinarea PSA seric, a hemoglobinei, creatininei și a fosfatazelor alcaline.

Evoluția PSA pe perioada de urmărire este descrisă în tabelul 1.

Tabel 1. Evoluția PSA pe perioada de urmărire

Interval	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni	15 luni	18 luni	24 luni
PSA	4.83	2.53	2.78	2.48	4.32	11.52	31.34

Creșterea valorilor PSA, semnificând hormono-resistența cancerului a impus schimbarea atitudinii terapeutice. A fost alesă ca modalitate de tratament schimbarea antiandrogenului cu administrarea de bicaluamidă în doză de 200 mg/zi. La o lună s-a constatat o valoare a PSA de 18,45 ng/ml, la 3 luni 21,45 ng/ml iar la 6 luni 45,23%. În acest moment s-a decis oprirea antiandrogenului.

Discuții

Cancerul de prostată metastatic reprezintă o patologie gravă, cu o incidență crescută, în ciuda modalităților moderne de diagnostic care permit depistarea neoplaziei în forme incipiente. Depistarea activă a acestei afecțiuni prin examen clinic, tușeu rectal, determinarea PSA-ului seric și ecografie transrectală la bărbații în vîrstă de peste 45 de ani reprezintă elementul esențial al unei politici de sănătate publică care să conduce la reducerea morbidității și mortalității prin cancer de prostată [2].

Decelarea metastazelor osoase beneficiază ca modalitate diagnostică de elecție de scintigrafia osoasă [3].

Tratamentul hormonal constituie alternativa terapeutică de elecție al acestor pacienți. Tipul tratamentului hormonal este încă subiectul unor dezbatări, neexistând studii prospective, randomizate care să precizeze cu claritate terapia optimă [4]. Castrarea chirurgicală sau chimică au o eficiență terapeutică similară (nivel de evidență 1b conform ghidului Asociației Europene de Urologie - EAU). Blocada androgenică maximală, prin asocierea unui anti-androgen nesteroidian determină o creștere a suprviețuirii globale cu prețul creșterii efectelor adverse, a reducerii calității vieții și costuri mai mari (nivel de evidență 1a) [5].

Datele din literatură recomandă inițierea tratamentului hormonal imediat după diagnosticare, reducând astfel riscul de apariție a progresiei și a complicațiilor consecutive acesteia față de pacienții la care tratamentul se instituie mai târziu [6].

Deprivarea androgenică intermitentă reprezintă o alternativă care nu beneficiază de suficiente date clinice pentru a fi recomandată standard (nivel de evidență 3).

Asocierea bifosfonaților pentru reducerea riscurilor complicațiilor secundare metastazelor osoase ridică probleme legate în primul rând de momentul inițierii terapiei. Datele obținute până în prezent recomandă utilizarea acestora la pacienții cu metastaze simptomatice [7].

Datorită prezenței metastazelor osoase acești pacienți necesită o urmărire atentă, recidiva biochimică fiind asociată cu o progresie rapidă a simptomelor. Astfel, Ghidul EAU recomandă reevaluarea acestor pacienți la 3-6 luni. Procolul minim de evaluare include examenul clinic și tușul rectal, determinarea PSA-ului seric, la care se adaugă determinarea hemoglobinei, a creatininei serice și a fosfatazei alcaline.

La pacienții cu progresia bolii sub tratament hormonal Ghidul EAU sunt descrise mai multe alternative de abordare terapeutică.

O primă alternativă o reprezintă oprirea tratamentul cu antiandrogeni [8]. Aproximativ o treime din pacienți pot beneficia de această alternativă, rezultând o reducere cu peste 50% a nivelului PSA. Durata medie a acestui răspuns este de circa 4 luni.

O altă alternativă descrisă în literatură o reprezintă creșterea dozei de bicalutamidă la 200 mg/zi, într-un număr de cazuri obținându-se o reducere a valorilor PSA [9].

Studii prospective de fază a III-a au demonstrat că administrarea Doxetacel 75mg/m² la 3 săptămâni determină beneficii semnificative în ceea ce privește suprviețuirea (recomandare grad A conform Ghidului EAU). Conform acelorași date la pacienții cu metastaze osoase simptomatice administrarea de docetaxel sau mitoxantrone asociate cu prndison sau hidrocortizon reprezintă alternative terapeutice viabile [10].

La pacienții cu metastaze osoase simptomatice sau extensive tratamentul medicamentos nu aduce îmbunătățiri semnificative în ceea ce privește suprviețuirea, scopul terapiei fiind în primul rând îmbunătățirea calității vieții.

Concluzii

Cancerul de prostată metastatic beneficiază, ca terapie de primă intenție, de tratament hormonal. Din păcate, deși rata de răspuns initial la terapia hormonală este ridicată, perioada medie de suprviețuire până la progresia bolii este 18-20 de luni, cu o suprviețuire globală de 24-36 de luni. Virtual, toți pacienții cu cancer de prostată sub tratament hormonal vor dezvolta boala hormono-refractară.

Bibliografie

1. Jemal A, Siegel R, Ward E et al.: *Cancer statistics, 2008*. CA Cancer J Clin 2008;58(2):71-96
2. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW: *Cancer screening in the United States 2009: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening*. CA Cancer J Clin 2009;59:27-41
3. McGregor B, Tulloch AG, Quinlan MF, Lovegrove F: *The role of bone scanning in the assessment of prostatic carcinoma*. Br J Urol 1978;50(3):178-81
4. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S et al.: *Guidelines on prostate cancer*. in EAU Guidelines. 2009 edition. Arnhem: Drukkerij Gelderland bv; 2009. p. 1-138
5. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B et al.: *Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with*

5. *combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma.* Cancer 2002;95(2):361-76
6. Nair B, Wilt T, MacDonald R, Rutks I. *Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer.* Cochrane Database Syst Rev 2002;(1):CD003506
7. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ et al.: *Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel.* Ann Oncol 2008; 19(3):420-32
8. Kelly WK, Scher HI: *Prostate specific antigen decline after anti-androgen withdrawal syndrome.* J Urol 1993;149(3):607-9
9. McLeod DG: *Antiandrogenic drugs.* Cancer 1993;71(3 Suppl):1046-9
10. Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al.: *Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer.* New Engl J Med 2004;351(15):1502-12

Rezumat

Prezentăm cazul unui pacient în vîrstă de 68 de ani cu cancer de prostată metastatic, asimptomatic în momentul evaluării inițiale. După precizarea diagnosticului prin punctie biopsie prostatică s-a instituit tratament hormonal cu analog de LhRh asociat cu antiandrogen (flutamidă). Valorile PSA, reduse după inițierea terapiei la 2,53 ng/ml, au crescut după 24 de luni la 31,34 ng/ml. S-a decis modificarea schemei terapeutice cu înlocuirea flutamidei cu bilalutamidă în doză de 200 mg pe zi. După o reducere inițială a valorilor PSA, la 6 luni acestea au crescut la 45,23 ng/ml. În această situație s-a ales oprirea antiandrogenului.

Cuvinte cheie: adenocarcinom de prostată, metastaze osoase, hormono-rezistență