

НЕДОУМИЦЕ И ПРОТИВРЕЧНОСТИ У ЛЕЧЕЊУ КАРЦИНОМА ПРОСТАТЕ

Милан Р. ЂОКИЋ

Клиника за урологију, Институт за урологију и нефрологију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Недоумице и противречности у поступку лечења карцинома простате постоје за сваки стадијум, а посебно за примену хормонске терапије у дисеминованим стадијумима болести, где је кључна дилема да ли применити сталну или повремену (интермитентну) хормонску терапију.

Циљ рада Циљ рада је био да се поређењем различитих хормонских поступака дође до закључка који је начин хормонског лечења или хормонске контроле дисеминованог карцинома простате најбољи, као и које одлике тумора утичу на успех лечења.

Метод рада Упоређиване су две групе болесника са дисеминованим карциномом простате које су лечене сталном хормонском терапијом (102 болесника), односно повременим применом антиандрогена у склопу тоталне андрогене блокаде (80 болесника). Статистичком анализом је испитивана разлика у ефикасности лечења ове две групе болесника.

Резултати Ефикасност хормонске терапије зависи од малигног потенцијала тумора, степена малигнитета и клиничког стадијума болести. Најмања је код тумора високог малигног потенција, где је у периоду надгледања од 39,1 месеца ($p < 0,05$) код 35,7% болесника утврђена примарна, а код 100% болесника секундарна хормонска резистенција. У групи где је антиандроген примењиван повремено за приближно исти временски период надгледања секундарна резистенција се јавила код 20% болесника, док се у групи болесника на сталној терапији јавила код 50% испитаника, што је било статистички значајно ($p < 0,05$).

Закључак Хормонска резистенција карцинома простате зависи од малигног потенцијала тумора, односно његовог степена малигнитета и стадијума развића. Интермитентна примена антиандрогена у склопу тоталне андрогене блокаде значајно утиче на продужење времена до настанка резистенције тумора на хормоне. Оваквим поступком смањују се нежељена дејства хормонске терапије, што повољно утиче на квалитет живота, а смањује се и цена лечења.

Кључне речи: аденокарцином простате; хормонска терапија; стална; повремена

УВОД

Карцином простате је међу најчешћим карциномима код мушкараца. По учесталости се налази на првом или другом месту у многим земљама, а такође је у врху узрока смрти. Учињен је велики напредак у дијагностиковању овог тумора, првенствено широким применом простата-специфичног антигена (PSA), који је показатељ простатичног ткива а индиректно и карцинома, затим применом трансректалног ултразвука (TRUS) и прецизним мултиплим биопсијама простате уз надгледање ултразвуком. Боље дијагностиковање је довело до откривања већег броја особа оболелих од карцинома и постављања дијагнозе у раном клиничком стадијуму, када је ово обољење могуће лечити. Међутим, избор начина лечења није једноставан. У раном стадијуму поставља се питање „биолошке“ активности тумора, тј. да ли ће случајно откривени тумор у асимптоматској или олигосимптоматској фази постати клинички значајан и да ли треба, имајући то на уму, приступити агресивним поступцима у лечењу. Код људи у дубокој старости такође се намеће питање оправданости лечења агресивним методима јер тумор може имати сасвим успорен развој, те болесници пре умиру са тумором него од њега.

Који је поступак курабилног лечења код интрапростатичног карцином бољи – радикално хируршко лечење или зрачна терапија – такође може да се разматра у целини, али и у вези са сваким случајем посебно. Да ли је потребна неодјуватна, односно

адјуватна хормонска терапија у склопу хируршког или лечења зрачењем исто тако је дилема.

Код дисеминованих тумора, где је метод избора лечења хормонско деловање или, прецизније, контрола тумора хормонима, намеће се питање почетка лечења – одмах или кад симптоми и компликације буду изражене, затим питање којим начином деловања хормона – стално или повремено, те шта чинити после настанка резистенције тумора на хормоне. Витмор (*Withmore*) [1] духовито примећује: „Да ли је лечење потребно кад је могуће?“, односно „Да ли је лечење могуће када је потребно?“. Смарт (*Smarth*) [2], пак, наводи да је за неке болеснике интезивно лечење хормонима праћено компликацијама некада горе и од саме болести.

Дакле, јасно је да постоје многе недоумице и противречности у погледу лечења карцинома простате: 1. лечити одмах или чекати; 2. који је радикални третман бољи и за које болеснике; 3. да ли је или не потребна неодјуватна, односно адјуватна хормонска терапија и када; 4. стална или повремена хормонска терапија код дисеминованих карцинома; и 5. шта чинити после настанка резистенције на хормоне, када карцином простате постаје тумор са незадрживим развојем и брзим фаталним исходом.

ЦИЉ РАДА

Од многих наведених недоумица у овом раду желели смо да испитамо који је значај хормонске рези-

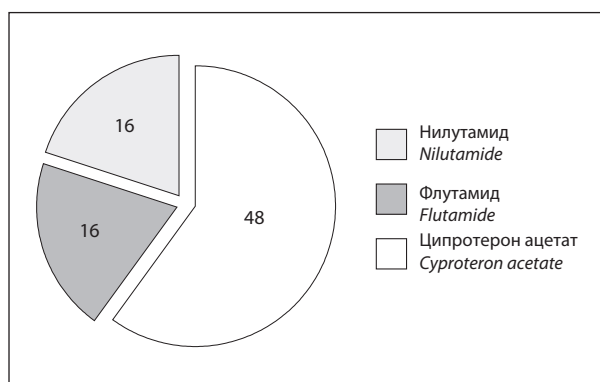
стенције карцинома простате и да ли зависи од малигног потенцијала тумора, степена малигнитета и стадијума развића, као и да ли има оправдање примена повременог хормонског деловања, тзв. интермитентна хормонска терапија, ради продужења осетљивости тумора на хормоне. Интермитентном применом хормонске терапије смањили би се њени нежељени ефекти, побољшао квалитет живота болесника и смањила цена лечења. Уколико се на овај начин продужи хормонска осетљивост карцинома простате, може се очекивати и продужење живота болесника у одмаклом стадијуму тумора.

МЕТОД РАДА

У раду су анализирани две групе болесника који су лечени хормонском терапијом. У првој групи су била 102 болесника која су лечена непрекидном (континуираном) хормонском терапијом. У другој групи било је 80 болесника код којих је урађена обострана орхиектомија и који су повремено примали антиандрогену терапију. У клиничком погледу групе су се могле поредити: болесници у стадијуму *C2*, *D1* и *D2*, са доминацијом тумора средњег и високог степена малигнитета.

Код испитаника прве групе (102 болесника) примењена је континуирана хормонска терапија која је подразумевала обострану хируршку орхиектомију или медикаментну кастрацију применом аналога лутеинизирајућих рилизинг хормона (*LHRH*) и примену неког антиандрогеног препарата *per os*. Време надгледања било је од шест месеци до 72 месеца (просечно, пет година). Средње време надгледања било је 39,1 месец. Болесници су у просеку били стари $66,2 \pm 6,8$ година. Код испитаника друге групе (80 болесника) примењивана је повремена или интермитентна тотална андрогена блокада. Болесници ове групе су у просеку били стари $67,1 \pm 5,3$ године, а просечно време надгледања било је 40 месеци (6–65 месеци).

Код свих болесника је урађена хируршка обострана орхиектомија, а повремено су болесници лечени неким од антиандрогена (Графикон 1). После хируршке орхиектомије антиандроген је примењиван најмање шест месеци. Када су вредности *PSA* постале



ГРАФИКОН 1. Антиандроген у тоталној андрогеној блокади код испитаника друге групе.

GRAPH 1. Antiandrogens in total androgen blockade in patients from the second group.

нормалне, примена антиандрогена се обустављала, а прва контрола *PSA* била је после два месеца. Антиандроген је поново увођен у терапију тек код повећања *PSA* изнад 10 ng/ml , а примењивао се до поновног постизања нормалних вредности *PSA* у серуму. Ако у току два месеца од увођења антиандрогена у лечење није дошло до смањења *PSA* у серуму, терапија је мењана. Тада се, по правилу, примењивао естарцит (*Estarcit*), препарат који представља комбинацију естрогена и цитостатика из реда азотних пликаваца, нитроген-мустарда.

Контролни прегледи болесника обе групе спроведени су свака два месеца, што је подразумевало дигиторектални преглед простате или ректални туше (PT), дозирање *PSA*, алкалне, киселе и киселе простатичне фосфатазе, уреје, креатинина у серуму и крвне слике. Допунски прегледи, као што су ЕХО, сцинтиграфија скелета и други, рађени су само код болесника код којих је то, на основу клиничких показатеља, било индиковано. Код болесника који су лечени стероидним антиандрогенима посебно је контролисана функција јетре. Није било прекида или мењања терапије због нежељених дејстава.

Тумори су класификовани према абецедној класификацији, која је изведена из Витморове класификације, а за степен малигнитета је коришћена међународна класификација у три степена малигнитета. У свакој групи испитаника оцењивани су време до настанка резистенције тумора на хормоне и преживљавање болесника, а затим су ти резултати упоређивани. Анализа је статистички обрађена коришћењем средњих вредности, стандардне девијације, χ^2 -теста и Фишевог (*Fisher*) теста.

РЕЗУЛТАТИ

Применом χ^2 -теста утврђена је значајна корелација између степена малигнитета и стадијума развића тумора код испитаника прве групе ($\chi^2=12,316$; $p<0,05$). Када се посматрају стадијуми између себе у односу на степен малигнитета, не налази се статистички значајна разлика у дистрибуцији степена малигнитета у *C2* и *D1* стадијуму ($p>0,05$). Статистички значајна разлика је утврђена између *D1* и *D2* стадијума, а високо статистичка значајна разлика између *C2* и *D2* стадијума ($p<0,01$) (Табела 1).

У другој групи болесника у стадијуму *C2* и стадијуму *D1* није било карцинома првог (најнижег) степена малигнитета (*G1*), а у *C2* стадијуму ни карцинома највишег степена малигнитета (*G3*). У *C2* стадијуму сви тумори су били другог степена малигнитета (*G2*). Применом Фишевог теста забележена је висока статистичка значајност између степена малигнитета и стадијума развића тумора за стадијум *C2* у односу на стадијум *D1* ($p=0,0001$), односно за однос стадијума *C2* према стадијуму *D2* ($p=0,00005$). Међутим, када се упореде стадијум *D1* и стадијум *D2* χ^2 -тестом, не налази се статистички значајна разлика у степену малигнитета (Табела 2).

Код 19,6% болесника прве групе забележена је примарна резистенција на хормонску терапију, али је њена заступљеност била различита у зависности од сте-

пена малигнитета. Највиша је била код тумора са највишим степеном малигнитета, а најнижа код најнижег степена малигнитета, са статистички значајном разликом ($p < 0,05$), што је приказано у табели 3. Између првог степена малигнитета (G1) и остала два степена малигнитета (G2 и G3) није утврђена статистички значајна разлика у осетљивости на хормоне ($p > 0,05$), али је забележена између степена G2 и G3.

У овој групи испитаника, која је надгледана од шест месеци до 72 месеца (просечно, 39,1 месец), јавила се секундарна резистенција код 51 болесника (50%) у посматраном периоду. Заступљеност секундарне хормонске резистенције била је различита код

тумора различитог степена малигнитета (Табела 4). Утврђена је висока значајност степена малигнитета за настанак секундарне хормонске резистенције ($\chi^2 = 36,674$; $p < 0,01$). Поређењем G1 и G2 степена малигнитета није забележена статистички значајна разлика у настанку секундарне резистенције на хормоне, али је утврђена високо значајна разлика између G1 и G3, односно G2 и G3 ($p < 0,01$).

Посебно је анализирана хормонска резистенција тумора у односу на клинички стадијум тумора. Примарна хормонска резистенција имала је највишу инциденцију у D2 стадијуму (23,9%), а најнижу у C2 стадијуму (12%), што је приказано у табели 5.

ТАБЕЛА 1. Стадијум и степен малигнитета тумора код испитаника прве групе.

TABLE 1. Stage and grade of tumour in patients from the first group.

Стадијум Stage	Степен малигнитета Grade of malignancy			Укупно Total
	G1	G2	G3	
C2	11	10	4	25
D1	9	14	8	31
D2	4	26	16	46
Укупно / Total	24	50	28	102

ТАБЕЛА 2. Стадијум и степен малигнитета код испитаника друге групе.

TABLE 2. Stage and grade of tumour in patients from the second group.

Стадијум Stage	Степен малигнитета Grade of malignancy			Укупно Total
	G1	G2	G3	
C2	-	16	-	16
D1	-	8	12	20
D2	4	16	24	44
Укупно / Total	4	40	36	80

ТАБЕЛА 3. Примарна хормонска резистенција тумора испитаника прве групе према степену малигнитета.

TABLE 3. Primary hormone resistance of tumour in patients from the first group according to grade.

Степен малигнитета Grade of malignancy	Број болесника Number of patients	Резистентно Resistance	%
G1	24	3	12,5
G2	50	7	14
G3	28	10	35,7
Укупно Total	102	20	19,6

ТАБЕЛА 4. Секундарна хормонска резистенција тумора код испитаника друге групе према степену малигнитета.

TABLE 4. Secondary hormone resistance of tumour in patients from the second group according to grade.

Степен малигнитета Grade of malignancy	Број болесника Number of patients	Резистентно Resistance	%
G1	24	7	29
G2	50	16	32
G3	28	28	100
Укупно Total	102	51	50

ТАБЕЛА 5. Примарна хормонска резистенција тумора код испитаника прве групе према клиничком стадијуму.

TABLE 5. Primary hormone resistance of tumour in patients from the first group according to stage.

Стадијум Stage	Број болесника Number of patients	Резистентно Resistance	%
C2	25	3	12
D1	31	6	19,3
D2	46	11	23,9
Укупно Total	102	20	19,6

ТАБЕЛА 6. Секундарна хормонска резистенција тумора код испитаника друге групе према клиничком стадијуму.
TABLE 6. Secondary hormone resistance of tumour in patients from the second group according to stage.

Стадијум Stage	Број болесника Number of patients	Резистентно Resistance	%
C2	25	7	28
D1	31	16	51.6
D2	46	28	60.8
Укупно Total	102	51	50

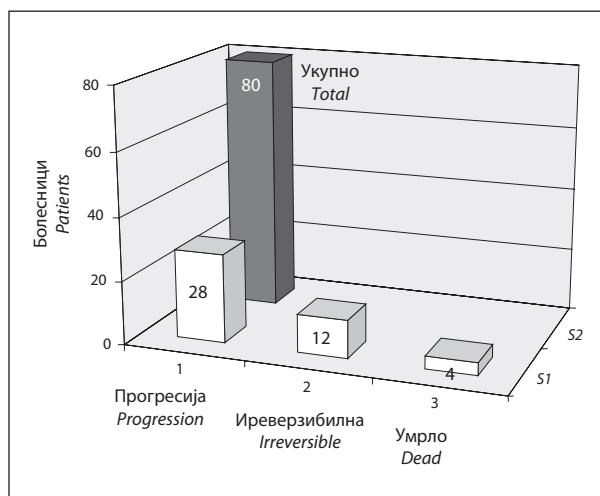
Статистичком анализом није утврђено да настанак примарне хормонске резистенције зависи од стадијума тумора. Секундарна хормонска резистенција најчешће се јављала у стадијуму D2 (60,8%), а најређе у стадијуму C2 (28%) (Табела 6). Овде је утврђено да стадијум има значајан утицај на настанак резистенције ($p < 0,05$). Није утврђена битна разлика у настанку секундарне резистенције ни између стадијума C2 и D1, нити између D1 и D2, али је она високо значајна између стадијума C2 и D2 ($p < 0,01$).

У другој групи болесника, код којих је урађена обострана орхиектомија, повремено, интермитентно, примењивани су орални антиандрогени, најчешће стероидни антиандроген ципротерон-ацетат, ређе нестероидни антиандрогени (нилутамид и флутамид), што је приказано на графикаону 1. Током периода надгледања (просечно, 40 месеци) код 28 испи-

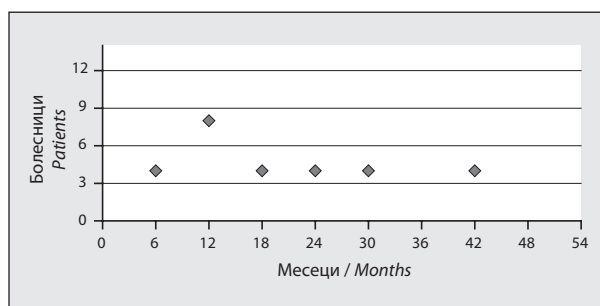
таника дошло је до напредовања болести: код 12 испитаника то је било ирверзибилно, четири болесника су умрла, док је код 12 болесника променом терапије, али и даље хормонским деловањем, дошло до ремисије (Графикон 2). Дакле, секундарна хормонска резистенција се код оваквог начина лечења јавила код 20% испитаника.

Време настанка прогресије тумора од тренутка када се обустави примена антиандрогена приказано је на графикаону 3. Код 12 болесника прогресија је настала током прве године лечења, а код 16 у току наредне три године, што говори о континуираној протрахованој појави, чији се ризик настанка временом повећава ($p < 0,05$).

Поређењем учесталости секундарне хормонске резистенције у две групе испитаника утврђена је статистички значајна разлика ($p < 0,05$). У првој групи јавила се код 51 болесника (од 102), а у другој код 16 болесника (од 80).



ГРАФИКОН 2. Успех интермитентне тоталне андрогене блокаде.
GRAPH 2. Effect of intermittent total androgen blockade.



ГРАФИКОН 3. Прогресија по обустављању примене антиандрогена код испитаника друге групе.

GRAPH 3. Progression after antiandrogen withdrawal in patients from the second group.

ДИСКУСИЈА

Велике су недоумице у лечењу карцинома простате у свим стадијумима, било да је у питању локализована интрапростатична неоплазма, или су у питању дисеминовани облици тумора. Код локализованог карцинома дилему у вези са клиничким надгледањем болесника, односно зрачним или хируршким лечењем решавамо према малигном потенцијалу тумора и у складу са животом болесника, његовим општим стањем, пратећим болестима и слично. Уопштено говорећи, у овом стадијуму болести код болесника млађих од 70 година код којих је дијагностикован низак или средњи степен малигнитета индикована је радикална хируршка интервенција. Зрачна терапија, као радикална, има исто индикацијско подручје у погледу клиничког стадијума тумора, али је боља за старе и болеснике са значајним коморбидитетом. Стриктном клиничком надзору подвргавају се људи у дубокој старости и без значајних сметњи које тумор ствара [3].

За примену хормонске терапије, која је палијативна – дакле, пролазног ефекта, без битног утицаја на преживљавање – тражи се најефикаснији третман, са најмање нежељених дејстава и са што дужим очувањем хормонске, андрогене сензитивности тумора. Хормонска терапија заснована на радовима Хагинса (Huggins) и Хоџиса (Hodges) [4, 5] најпре је за основни принцип лечења имала примену естрогена и уклањање производа андрогена у организму, што је подразумевало, пре свега, обострану орхиектомију. Естро-

гени су за неке болеснике, због својих нежељених дејстава, нарочито на кардиоваскуларни систем, били опаснији него само обољење [2]. Увођењем антиандрогена, препарата који блокира рецептор у простатичној ћелији за андроген и *LHRH* аналог, добијена је такође ефикасна терапија са значајно мање нежељених дејстава [6-10].

Нажалост, два кључна недостатка хормонске терапије су примарна и секундарна хормонска резистенција. Утврђено је да 15-20% карцинома простате од почетка има примарну хормонску резистенцију, док секундарна резистенција на хормоне настаје у току лечења пре или касније. Код око 20% наших болесника забележена је примарна резистенција, која је била заступљенија код тумора вишег малигног потенцијала, вишег степена малигнитета. Разумљиво је да већом недиференцијацијом ћелије – а такве доминирају код тумора високог степена малигнитета – губе особине нормалних ћелија, па, између осталог, и осетљивост на хормонске утицаје [11]. Овакав налаз наводи на закључак да је за неке болеснике са тумором високог степена малигнитета од почетка боље лечење агресивним методама, које, поред хормонских поступака, обухвата и примену цитостатика.

Када се процени примарна хормонска резистенција према стадијуму тумора, не бележи се статистичка значајност у односу стадијума и хормонске резистенције. Ово је разумљиво јер примарна резистенција управо зависи од туморског ткива, његове хормонске „удаљености” од нормалних, неизмењених ћелија простате, што је у вези са степеном малигнитета, али не и са укупном запремином тумора и његовом раширености. Међутим, код секундарне хормонске резистенције постоји статистички значајна веза са стадијумом тумора. Хормонска резистенција ће настати пре код тумора веће запремине и дисеминованости јер су потребне знатно веће концентрације антиандрогена у серуму да би биле делотворне, односно пад нивоа андрогена у организму на најмање вредности. Зато је и разумљиво да је тотална андрогена блокада (*TAB*) најделотворнија код најмање дисеминације тумора.

Секундарна хормонска резистенција је неминовност. Она настаје, како се то наводи, или мутацијом андрогених рецептора у ћелијама тумора, или негативном клонском селекцијом ћелијских клонова резистентних на хормоне [12]. Наиме, клонови осетљиви на хормоне су супримирани у свом развоју, а у тумору тим процесом долази до преминације ћелија резистентних на хормоне. Да би се избегао или одложио настанак секундарне хормонске резистенције, уведена је интермитентна хормонска терапија. У току лечења постоје периоди када се хормонски делује до настанка ремисије, као и периоди када је болесник без терапије. Периоди без терапије управо треба да омогуће да у тумору „опстану” ћелијски клонови осетљиви на хормоне и да не дође до мутација андрогених рецептора, што за последицу такође има хормонску резистенцију.

У нашем истраживању је испитана могућност примене повремене, интермитентне хормонске терапије, али не класично, како се то предлаже [13]. Према класичној схеми интермитентне хормонске

терапије, ова терапија се примењује до ремисије болести, са снижењем нивоа *PSA* у серуму на нормалне вредности, затим се болесник оставља без терапије док се ниво *PSA* не повећа за 50% изнад нормалних вредности. Обично се као гранична вредност узима 10 *ng/ml* [12]. Према овој процедури се као хормонски третман примењује тотална андрогена блокада (*TAB*) која укључује *LHRH* аналог и антиандроген, а током фазе без терапије болеснику се враћа нормалан хормонски миље у организму. Код наших испитаника хормонска терапија није била у потпуности интермитентна. Како је код свих болесника после кастрације ниво андрогена био сведен испод 50 *ng/ml* (кастрацијски ниво), интермитентно су примењивани само антиандрогени, који су имали задатак да на нивоу простатичне, туморске ћелије блокирањем андрогених рецептора спрече искоришћавање андрогена насталих у надбубрежним жлездама.

Колики је значај андрогена надбубрежних жлезда није до краја јасно, иако чине 10-20% андрогена у организму [14]. Наводе се запажања да је за успешно деловање хормона довољна и само орхиктомија, било хируршка, или медикаментна, која настаје применом *LHRH* аналога [15, 16]. Аутори који се залажу за тоталну андрогену блокаду, која подразумева орхиктомију и примену антиандрогена, посебно истичу успех овог лечења код болесника с најмањом дисеминацијом болести [17-21]. Код врло малих метастаза укупна маса тумора је значајно мања него код изражених метастаза, па је разумљиво да је терапија ефикаснија када су метастазе малобројније и мале. С друге стране, познато је да су метастазе резистентније на хормонске утицаје него примарни тумор, те њихова бројност смањује укупну осетљивост болести (у овом случају системске болести) на хормонске утицаје.

Током испитивања наших болесника с интермитентном применом антиандрогена запазили смо да код неких болесника и у периоду без примене антиандрогена долази до даљег снижења *PSA* у серуму, што је последица само урађене орхиктомије. То нас наводи на закључак да је код неких болесника орхиктомија вероватно довољан поступак у хормонској терапији или, боље рећи, контроли карцинома простате применом хормона. Може се претпоставити да код тих болесника туморске ћелије имају врло високу сензитивност на недостатак уобичајеног нивоа андрогена у организму, те је присуство андрогена из надбубрежних жлезда недовољно за њихов нормалан метаболизам.

Поређењем две групе испитаника – једне која је била на континуираној хормонској терапији и друге на интермитентној – утврдили смо да постоји статистички значајна разлика у заступљености хормонске резистенције у приближно истом посматраном периоду – 39,1 месец према 40 месеци. Код болесника код којих су антиандрогени примењивани повремено уочили смо за исти временски интервал значајно нижу стопу резистенције на хормоне. Групе су се могле поредити по онколошким параметрима, што је подразумевало стадијум и степен малигнитета тумора и просечну старост болесника, те смо за

кључили да је управо тактика повремене примене антиандрогена била одлучујући чинилац за дуже очување сензитивности карцинома на хормоне.

Имајући на уму сазнања о великој неуниформности и мултицентричности тумора, односно да је степен малигнитета одређиван у материјалу који је добијен помоћу биопсије иглом, сигурно је да постоји извесна непрецизност података о стварном малигном потенцијалу тумора, будући да патолог анализира добијени материјал који није увек и репрезентативан. Ово је мана свих студија које се заснивају на биопсијском материјалу, а не хируршким препаратима добијеним после радикалне простатектомије или обдукционог поступка. Ипак, несумњиво је да је интермитентна примена антиандрогена праћена и мањим нежељеним дејствима хормонске терапије, да је због тога и квалитет живота ових болесника бољи, као и да је цена лечења мања. Најважније је, међутим, да секундарна хормонска резистенција интермитентном применом антиандрогена настаје значајно касније него код стандардног континуираног лечења карцинома простате хормонима.

ЗАКЉУЧАК

Хормонска терапија, или, прецизније, контрола карцинома простате хормонима, јесте палијативни поступак чија ефикасност зависи од малигног потенцијала тумора и начина примене терапије. Тумори вишег малигног потенцијала, вишег степена малигнитета, значајно више показују примарну хормонску резистенцију него тумори нижег малигног потенцијала. Секундарна хормонска резистенција настаје такође у већем проценту и за краће време код тумора вишег малигног потенцијала, степена малигнитета и стадијума клиничког развића. Интермитентна примена антиандрогена у склопу тоталне андрогене блокаде (ТАВ) значајно продужава време до настанка секундарне хормонске резистенције, смањује нежељена дејства хормонске терапије и цену лечења. Ови закључци намећу интермитентну примену антиандрогена у склопу ТАВ као бољег терапијског поступка за лечење дисеминованог карцинома простате у односу на континуирану ТАВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Withmore WF Jr. Histoire naturelle du cancer de la prostate. Symposium Ipsen Biotech. Abstract Book 1990; 9-11.
2. Smarth DR. Carcinoma of the prostate. The Practitioner 1979; 5:223-8.
3. Djokić M. Karcinom prostate – savremena shvatanja. In: Nikolić J, Mičić S. Tumori urogenitalnih organa. Beograd; 2005. p.59-140.
4. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer I. The effect of castration, of oestrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res 1941; 1:293-7.
5. Huggins C, Stevens RE Jr, Hodges CV. Studies on prostatic cancer II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. Arch Surg 1941; 43:209-23.
6. Labrie F, Dupon A, Belanger A, et al. New hormonal therapy in prostatic carcinoma: combined treatment LHRH against an anti-androgen. Clin Invent Med 1982; 3:267-73.
7. Labrie F, Candas B. Androgen blockade in prostate cancer. Lancet 2000; 356:336-44.
8. Elmajian DA, Agha AA, Culkin DJ. Metastatic prostate cancer: an update. Hospital Medicine 1997; 33(8):48-52.
9. Keuppens F, Whelan P, Carneiro de Moura JL. Orchiectomy versus goserelin plus flutamide in patients with metastatic prostate cancer (EORTC 30853). Cancer 1993; 72(12):3863-9.
10. Keuppens F, Denis L, Smith P. Zoladex and flutamide versus bilateral orchiectomy: a randomized phase III (EORTC 30853) study. Cancer 1990; 66(5):1045-57.
11. Djokić M, Hadži-Djokić J, Marković V. Nediferencirani karcinom prostate. Urološki arhiv 1986; 27:49-53.
12. Brendler Ch B. Advances in research, diagnosis and treatment of cancer of the prostate. The Prostate 1995; 4:50-68.
13. Akakura K, Bruchovsky N, Goldenberg SL, Rennie PS, Buckley AP, Sullivan LD. Effect of intermittent androgen suppression on androgen dependent tumors, apoptosis and serum prostate specific antigen. Cancer 1993; 71(9):2782-90.
14. Geler J. Basis for hormonal management of advanced prostate cancer. Cancer 1993; 71:1039-45.
15. Dublino M. Il trattamento del carcinoma prostatico in stadio avanzato. Nostra esperienza. Minerva Urol Nefrol 1992; 4:195-9.
16. Haeffliger JM. Rndomized study comparing zoladex versus zoladex plus flutamide in treatment of advanced cancer of the prostate. Helv Chir Acta 1992; 52:477-83.
17. Crawford ED, De Antonio EP, Labrie F, Schroder FH, Geller J. Endocrine therapy of prostate cancer: Optimal form and appropriate timing. J Clin Endocrinol Metab 1995; 4:1062-6.
18. Denis L, Murphy GP. Overview of phase III trials on combined androgen ablation treatment in patients with metastatic prostate cancer. Cancer 1993; 72(12):3888-95.
19. Denis L, Smith P, Carneiro de Moura JL. Total androgen ablation: European experience. Urol Clin North Am 1991; 8:65-73.
20. Klotz LH, Newman NT. Total androgen blockade for metastatic prostate cancer: history and analysis of the PCTCG overview. Can J Urol 1996; 3:246-50.
21. Klotz L. Combined androgen blockade in prostate cancer: meta-analysis and associated issues. BJU International 2001; 87:806-13.

DILEMMAS AND CONTRADICTIONS IN THE TREATMENT OF PROSTATIC CANCER

Milan R. ĐOKIĆ

Clinic of Urology, Institute of Urology and Nephrology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

INTRODUCTION There are dilemmas and contradictions in the therapeutic approach to each stage of prostatic cancer, and particularly in the application of hormonal therapy during the disseminated stages of the disease, where the crucial dilemma is: whether to apply constant or temporary (intermittent) hormonal therapy.

OBJECTIVE The objective was to compare different hormonal procedures, to reach a conclusion about which mode of hormonal therapy or hormonal control of disseminated prostatic cancer is best, as well as about which tumour characteristics have an effect on the outcome of the treatment.

METHOD Two groups of patients with disseminated prostatic cancer were treated using two different methods. One group, of 102 patients, was treated using constant hormonal therapy, while the other group, of 80 patients, was treated with intermittent antiandrogen therapy with a total androgenic blockade (TAB). Statistical analysis was used to examine the relative therapeutic effectiveness in these two groups.

RESULTS The effectiveness of hormonal therapy depends upon the malignancy potential of the tumour, i.e., therapy is the least-effective in tumours with the highest malignancy potential, where primary hormonal resistance was recorded in 35.7% of the patients, and secondary resistance in 100% of the patients, during the follow-up period of 39.1 months.

In the group that was administered intermittent antiandrogen therapy during nearly the same time period, secondary resistance was reported in 20% of the patients, while in the group covered by constant therapy, it was reported in 50% of the patients, which represented a significant difference ($p < 0.05$).

CONCLUSION The hormonal resistance of prostatic cancer relates directly to the malignant potential of the tumour, i.e., its grade and stage of malignancy. Intermittent antiandrogen application with TAB has a significant effect on the time it takes for a tumour to develop hormonal resistance. Therefore, such a procedure reduces the side-effects and treatment costs of hormonal therapy.

Key words: prostatic adenocarcinoma; hormonal therapy; constant; intermittent

Milan R. ĐOKIĆ
Klinika za urologiju
Institut za urologiju i nefrologiju
Klinički centar Srbije
Resavska 51, 11000 Beograd
Tel.: 011 688 553
E-mail: m2909d@eunet.yu