



دانستنی‌هایی درباره هورمون درمانی سرطان پروستات

دکتر مرتضی شمینی

استاد فارماکولوژی

یا جلوگیری از تأثیر آندروژن‌ها روی سلول‌های سرطانی پروستات انجام می‌شود تا رشد پروستات آهسته شود. سلول‌های سرطانی برای نمو خود، نیاز به تستوسترون دارند. هورمون درمانی به اسامی ADT (androgen deprivation therapy) یا AST (androgen suppression therapy) نیز نامیده می‌شود.

۳ - آندروژن‌های اصلی موجود در بدن تستوسترون و دی‌هیدروتستوسترون (DHT)

۱ - سرطان پروستات معمول‌ترین سرطان در مردها بوده و از لحاظ ایجاد مرگ‌ومیر توسط بیماری‌ها، در مردها در درجه دوم قرار دارد. امروزه با انجام تست آنتی‌ژن ویژه پروستات (PSA)، تشخیص سرطان پروستات در مراحل اولیه بیماری امکان‌پذیر شده و باعث طولانی‌تر شدن عمر مردها شده است.

۲ - هورمون درمانی برای سرطان پروستات با هدف کاهش دادن غلظت آندروژن‌ها در خون

هستند. این هورمون‌ها سلول‌های سرطانی پروستات را تحریک به رشد می‌کنند. قسمت اعظم آندروژن‌ها در بیضه‌ها تولید و قسمت کمی از آن‌ها در قشر غدد فوق کلیوی تولید می‌شود. پایین آوردن غلظت آندروژن‌ها در خون یا ممانعت از رسیدن آن‌ها به داخل سلول‌های سرطانی پروستات غالباً برای مدتی باعث چروک شدن توده سرطانی یا آهسته شدن رشد آن‌ها می‌شود ولی هورمون‌تراپی به تنهایی سرطان پروستات را درمان نمی‌کند.

۴ - مکانیسم اثر ADT: Hodges و Huggins

در سال ۱۹۴۱ نشان دادند که محروم کردن سلول‌های پروستات از آندروژن (ADT) درمان مؤثری در سرطان پروستات متاستاتیک است، تحقیقات برای روشن شدن نقش گیرنده آندروژن ادامه یافته و معلوم شد که تستوسترون و DHT به منطقه C - ترمینال گیرنده آندروژن متصل شده و با ایجاد تغییر شکل فضایی در گیرنده باعث فعال شدن گیرنده می‌شوند. بنابراین، دانشمندان به دنبال کشف داروهایی بودند که گیرنده آندروژن را هدف قرار دهند. آنتاگونیست‌های گیرنده آندروژن با ممانعت از اتصال آندروژن‌ها به گیرنده خود، باعث جلوگیری از روند رشد سرطان پروستات توسط این هورمون‌ها می‌شوند. داروهای آنتی آندروژن که به گیرنده آندروژن متصل می‌شود شامل فلوتاماید، بیکالوتاماید، نیلوتاماید، انزالوتاماید و آپالوتاماید هستند.

۵ - انواع هورمون درمانی: برای درمان سرطان

پروستات انواع مختلف هورمون درمانی می‌تواند به کار گرفته شود.

الف - درمان‌هایی که غلظت آندروژن در خون

را کاهش دهند.

ب - استفاده از داروهایی که مانع از عمل کرد آندروژن‌ها شوند.

ج - استفاده از داروهای متفرقه برای کاهش دادن اثر آندروژن‌ها

۶ - درمان‌هایی که غلظت آندروژن‌ها را کاهش می‌دهند: به روش‌های مختلف می‌توان غلظت آندروژن‌ها را کم کرد:

الف - اخته کردن (Orchiectomy یا Surgical castration)

ب - استفاده از آگونیست‌های GnRH

ج - استفاده از آنتاگونیست‌های GnRH

د - استفاده از مهارکننده‌های CYP17

۷ - اخته کردن به وسیله جراحی: با این که این روش یک نوع جراحی است ولی اثر آن مثل هورمون درمانی است. در این عمل جراحی، بیضه‌ها که قسمت اعظم آندروژن‌ها در آن‌ها تولید می‌شوند توسط جراح برداشته شده و در اکثر سرطان‌های پروستات باعث قطع رشد یا چروک شدن بافت سرطانی می‌شود. این جراحی به صورت یک روش Outpatient انجام شده و احتمالاً ساده‌ترین و ارزان‌ترین نوع هورمون درمانی است ولی برخلاف درمان‌های دیگر، یک روش با اثر همیشگی و ماندنی است و بیشتر مردها با قبول خارج شدن بیضه‌های خود مشکل دارند.

۸ - استفاده از آگونیست‌های GnRH:

آگونیست‌های GnRH که به نام آنالوگ‌های LHRH نیز نامیده می‌شوند داروهایی هستند که مقدار تستوسترون تولید شده در بیضه‌ها را کم می‌کنند. درمان با این داروها، اخته کردن شیمیایی

۱۰ - روش اجتناب از flare ناشی از مصرف آگونیست‌های GnRH: مردهایی که سرطان آن‌ها به استخوان‌ها متاستاز داده باشد ممکن است درد استخوانی آن‌ها تشدید شده و اگر سرطان به نخاع منتشر شده باشد حتی افزایش رشد تومور در کوتاه‌مدت به علت flare، می‌تواند فشار روی نخاع شوکی ایجاد کرده و باعث ایجاد درد یا فلج شود. برای اجتناب از flare، داروهای آنتی‌آندروژن به مدت چند هفته هم‌زمان با آگونیست‌های GnRH مصرف می‌شوند ولی وقتی اثر آگونیست‌های GnRH تکمیل شد مصرف آنتی‌آندروژن‌ها معمولاً قطع می‌شود.

۱۱ - آنتاگونیست‌های GnRH: این داروها شامل ستروریلیکس، گانی‌ریلیکس، دگاریلیکس و آبارلیکس می‌باشند که با بلاک کردن گیرنده‌های GnRH، اثر GnRH را خنثی می‌کنند. این داروها غلظت تستوسترون را سریع‌تر پایین آورده و به علت ایجاد نکردن testosterone surge مثل آگونیست‌های GnRH باعث ایجاد tumor flare (شعله‌ور شدن اثر تومور) نمی‌شوند. درمان با این داروها را نیز می‌توان یک نوع Chemical castration به حساب آورد. این داروها از راه زیرجلدی برای درمان سرطان پروستات پیشرفته مصرف می‌شوند. اثرات جانبی معمول این داروها شامل ایجاد درد و التهاب در ناحیه تزریق، افزایش غلظت آنزیم‌های کبدی و عوارض ناشی از کم شدن غلظت تستوسترون می‌باشند.

۱۲ - مهارکننده‌های CYP17: سیستم آنزیمی سیتوکرم P450 علاوه بر متابولیسم کردن داروها در کبد، نقش اساسی در سنتز هورمون‌های استروئیدی

(Chemical Castration) نیز نامیده می‌شود زیرا غلظت آندروژن را به اندازه اخته کردن جراحی کاهش می‌دهد. این داروها با تحریک گیرنده‌های GnRH در شروع درمان باعث افزایش ترشح LH و FSH شده و در نتیجه باعث افزایش غلظت تستوسترون می‌شوند که این اثر flare یا شعله‌ور شدن علائم سرطان پروستات نامیده می‌شود ولی با توجه به این که تحریک طولانی مدت و مداوم گیرنده‌های GnRH توسط این آگونیست‌ها منجر به ایجاد Down regulation گیرنده‌های GnRH می‌شود نهایتاً تولید تستوسترون در بیضه‌ها به حد خیلی پایین می‌رسد. به عبارت دیگر این آگونیست‌ها نهایتاً اثر آنتاگونیستی ایجاد می‌کنند و به این ترتیب در درمان سرطان پروستات سودمند واقع می‌شوند. با این که هزینه درمان با آگونیست‌های GnRH بیشتر از اخته کردن با جراحی بوده و ویزیت‌های مکرر پزشکی نیاز دارد، اغلب مردها این روش را انتخاب می‌کنند. با مصرف این داروها، بیضه‌ها در جای خود می‌مانند ولی با گذشت زمان ممکن است خیلی کوچک شوند.

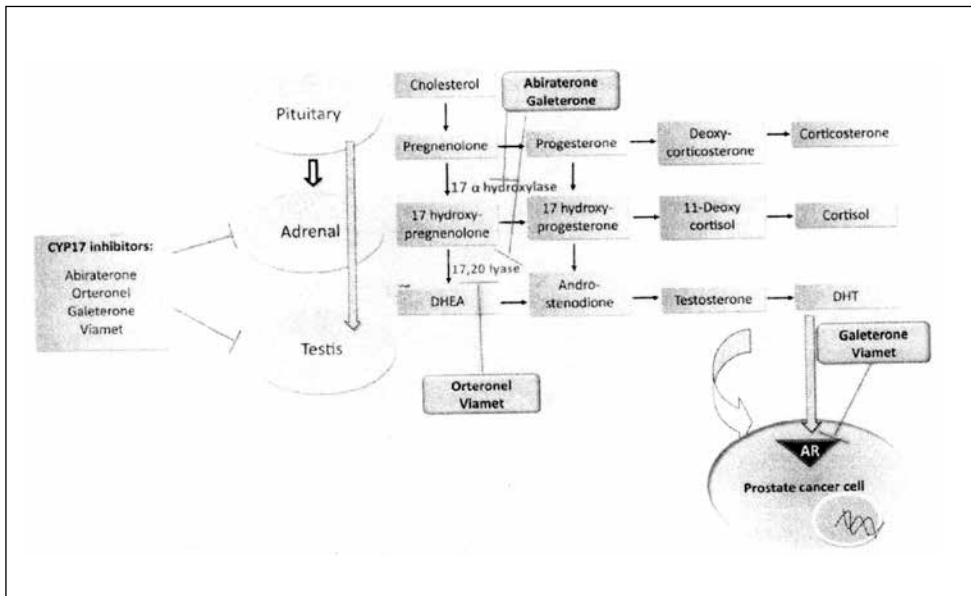
۹ - آگونیست‌های GnRH موجود در بازار مصرف شامل Buserelin، Goserelin، Triptorelin، Leuprolide و Histrelin هستند. این داروها از راه تزریقی مصرف شده و یا به صورت ایمپلنت‌های کوچک زیر پوست قرار داده می‌شوند. به‌عنوان مثال ایمپلنت‌های ۳/۶ میلی‌گرمی گوزرلین هر ۲۸ روز و ایمپلنت‌های ۱۰/۸ میلی‌گرمی آن هر سه ماه یک بار زیر پوست شکم کاشته می‌شوند. بسته به نوع این داروها، ایمپلنت از یک بار در ماه تا یک بار در سال در ناحیه‌ای از بدن زیر پوست کاشته می‌شوند.

آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های GnRH، تولید آندروژن‌ها در بیضه‌ها را متوقف می‌کنند ولی سلول‌های دیگر در بدن از جمله خود سلول‌های سرطانی پروستات، حتی در حضور این داروها مقدار کمی آندروژن تولید می‌کنند که می‌تواند به‌عنوان عامل رشد سرطان عمل کند. داروهای مهارکننده CYP17 با مهار سیستم آنزیم CYP17 باعث توقف تولید آندروژن‌ها توسط این سلول‌ها می‌شوند (شکل ۱).

از نمونه این داروها می‌توان به Abiraterone، Galeterone، Orteronel و Viamet اشاره کرد که در درمان سرطان پروستات پیشرفته مثل سرطان پروستات متاستاتیک مقاوم به اخته

دارد. از انواع مختلف CYP در انسان، گروه CYP1، CYP2 و CYP3 عمدتاً مسؤوَل متابولیسم دارو هستند. آنزیم‌های CYP17 نقش اساسی در سنتز آندروژن‌ها دارند و در پاتوژنز سرطان پروستات دخیل می‌باشند. افزایش CYP17 expression در سرطان پروستات نشان داده شده است.

به‌طوری که در شکل (۱) مشاهده می‌شود آنزیم‌های CYP17 مثل CYP17 hydroxylase و CYP17, 20lyase در تولید دو آندروژن ضعیف یعنی دی‌هیدرواپی‌آندروسترون (DHEA) و آندروستنودیون دخیل هستند که این آندروژن‌ها نهایتاً به تستوسترون و دی‌هیدروتستوسترون (قوی‌ترین آندروژن) تبدیل می‌شوند.



شکل ۱ - نقش سیستم CYP17 در تولید آندروژن‌ها و اثر داروهای مهارکننده CYP17

مصرف می‌شوند. داروهای نسل اول دو عیب دارند:

- ۱ - میل ترکیبی کم به گیرنده آندروژن
 - ۲ - تبدیل شدن به آگونیست، که می‌تواند باعث ادامه افزایش PSA و رشد تومور شود.
- کوشش برای تولید نسل دوم آنتاگونیست‌های گیرنده آندروژن منجر به کشف داروهایی مثل انزالوتاماید (Enzalutamide) و آپالوتاماید (Apalutamide) شده است. مورد مصرف آنتی‌آندروژن‌ها در درمان سرطان پروستات در دو مورد است:

- ۱ - استفاده چند هفته‌ای از آن‌ها برای جلوگیری از tumor flare، موقعی که بیمار تحت درمان با آگونیست‌های GnRH قرار می‌گیرد.
- ۲ - وقتی اخته کردن یا استفاده از آگونیست‌ها یا آنتاگونیست‌های GnRH نتوانند به تنهایی چندان مؤثر واقع شوند، یک آنتی - آندروژن می‌تواند به این داروها اضافه شود که به این نوع درمان Combined androgen blockad یا CAB اطلاق می‌شود.

۱۵ - انزالوتاماید و آپالوتاماید دو آنتی‌آندروژن نسل دوم هستند که در مردهایی که سرطان پروستات آن‌ها به سایر انواع هورمون درمانی جواب نمی‌دهد (CRPC) استفاده می‌شوند. در این نوع سرطان پروستات، وقتی غلظت تستوسترون در حدی است که بیضه‌ها در بدن نباشند، هنوز رشد تومور ادامه دارد. انزالوتاماید می‌تواند برای درمان سرطان پروستات متاستاتیک مقاوم به اخته کردن (mCRPC) و سرطان پروستات غیرمتاستاتیک مقاوم به اخته کردن (nmCRPC) مصرف می‌شود. آپالوتاماید برای درمان سرطان پروستات

کردن (یا Metastatic castration - resistant prostate cancer) یا MCRP مصرف می‌شوند. سرطان پروستات مقاوم به اخته کردن، علی‌رغم کم شدن تولید تستوسترون با مصرف آگونیست‌های GnRH، آنتاگونیست‌های GnRH و یا اخته کردن به‌وسیله جراحی هنوز رشد کرده و بزرگ می‌شود که شاید علت آن موتاسیون در ژن گیرنده آندروژن، افزایش تعداد گیرنده‌ها و همچنین سنتز داخل توموری آندروژن‌ها (intra - tumoral androgen synthesis) باشند.

۱۳ - ابی‌راترون (Abiraterone) دارویی است که از راه خوراکی مصرف می‌شود. این دارو باعث توقف ساخته شدن تستوسترون توسط بیضه‌ها نمی‌شود و بنابراین، مردهایی که بیضه‌های آن‌ها برداشته نشده باید همراه این دارو از داروهای آگونیست GnRH یا آنتاگونیست GnRH نیز استفاده کنند.

۱۴ - آنتی‌آندروژن‌ها: این داروها غلظت آندروژن‌ها را تحت تأثیر قرار ندهد، بلکه عملکرد آن‌ها را مانع می‌شوند. برای این که آندروژن‌ها اثر خود را ایجاد کنند لازم است که آن‌ها به گیرنده‌های خود در سلول‌های پروستات متصل شوند. با مصرف آنتی‌آندروژن‌ها، این داروها به گیرنده‌های آندروژن متصل شده و آن‌ها را بلاک می‌کنند و در نتیجه مانع تحریک گیرنده‌ها توسط آندروژن‌ها می‌شوند. داروهای آنتی‌آندروژن در دو نسل تقسیم‌بندی می‌شوند. داروهای نسل اول شامل فلوتاماید، نیلوتاماید و بی‌کالوتاماید می‌باشند که همراه با ADT در درمان سرطان پروستات حساس به اخته کردن (CSPC) از راه خوراکی

غیرمتاستاتیک مقاوم به اخته شدن استفاده می‌شود.

۱۶- عوارض جانبی انزالوتاماید و آپالوتاماید:

هر دو دارو می‌توانند اسهال، احساس خستگی، برافروختگی، اثرات مرکزی مثل سرگیجه و به‌ندرت تشنج ایجاد کنند. بیمار تحت درمان با این داروها ممکن است دچار سقوط شده و ممکن است صدمه ناشی از آن ایجاد شود. مزیت آپالوتاماید نسبت به انزالوتاماید این است که با دوز کمتر، فعالیت ضدتوموری بیشتر ایجاد می‌کند و در ضمن در سیستم عصبی مرکزی غلظت آن کمتر بوده و بنابراین، خطر ایجاد تشنج با آن کمتر می‌باشد.

۱۷- در بیماران مبتلا به سرطان پروستات، چه

موقع از هورمون - تراپی استفاده می‌شود؟ برای سرطان پروستات localised، درمان با رادیاسیون در بیش از ۹۵ درصد ایجاد بهبودی می‌کند. از هورمون تراپی در مواقعی استفاده می‌شود که پس از جراحی یا رادیاسیون تراپی، سرطان باقی مانده و یا برگشت کند. ضمناً در مواردی از هورمون تراپی استفاده می‌شود که سرطان به‌علت انتشار به دوردست، قابل درمان با جراحی یا رادیاسیون نباشد. گاهی برای ایجاد چروکیدگی در تومور به منظور تأثیر بهتر رادیوتراپی، قبل از رادیوتراپی از هورمون تراپی استفاده می‌شود.

۱۸- داروهای متفرقه کاهش‌دهنده اثر

آندروژن‌ها در سرطان پروستات: استروژن‌ها، کتوکونازول و پردنیزولون نیز گاهی در درمان سرطان پروستات برای کاهش اثر آندروژن‌ها همراه درمان‌های دیگر مصرف می‌شوند.

استروژن‌ها که آنتاگونیست فیزیولوژیک

آندروژن‌ها می‌باشند زمانی به‌عنوان آلت‌رناتیو اصلی اخته کردن برای مردهای مبتلا به سرطان پیشرفته پروستات مصرف می‌شدند. امروزه مصرف آن‌ها به‌علت بروز بعضی اثرات جانبی مثل ژینکوماستی، تغییر تون صدا و احتمال بروز ترومبوز با سایر انواع هورمون تراپی جایگزین شده است ولی اگر سایر درمان‌های هورمونی مؤثر واقع نشوند هنوز هم استروژن‌ها می‌توانند تجویز شوند.

کتوکونازول مثل ابیراترون تولید بعضی از هورمون‌ها از جمله آندروژن‌ها را بلاک می‌کند و به‌علت اثر سریع در پایین آوردن تستوسترون خون برای درمان سرطان پروستات در مردهایی که سرطان پیشرفته تازه تشخیص داده شده دارند مصرف می‌شود. در مواردی نیز که هورمون تراپی اثری ایجاد نمی‌کند می‌تواند تجویز شود. کتوکونازول هم‌چنین تولید هیدروکورتیزون را در بدن بلاک می‌کند و بنابراین، مردهایی که با کتوکونازول درمان می‌شوند نیاز به مصرف یک کورتیکواستروئید مثل هیدروکورتیزون یا پردنیزولون دارند.

پردنیزولون در صورت ناکارآمد شدن داروهای دیگر در درمان m-HRPC، همراه داروی شیمی‌درمانی مثل دوسه‌تاکسل تجویز می‌شود. در سرطان پروستات، کورتیکواستروئیدها، که سیستم ایمنی را تضعیف می‌کنند به‌صورت روتین همراه با داروهای شیمی‌درمانی مثل دوسه‌تاکسل و داروهای مهارکننده بیوستز آندروژن مثل ابیراترون تجویز می‌شوند. پردنیزولون در سرطان پروستات می‌تواند باعث پایین آمدن PSA، تحریک اشتها و کاهش اثرات جانبی داروهای دیگر مثل واکنش‌های

هیدروکورتیزون خون را نیز کاهش می‌دهد یک نوع جایگزین درمانی هم به حساب می‌آید.

آلرژیک و تهوع و استفراغ شود. مصرف آن همراه ابیراترون از این لحاظ که این دارو غلظت

منابع

1. American cancer society. Hormone therapy for prostate cancer. 2019; 1 - 8.
2. Anitha B. CYP17 inhibitors in prostate cancer: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol* 2016; 8(4): 267 - 275.
3. Bruno R. Targeting cytochrome P450 enzymes: a new approach in anti - cancer drug development. *Bioorg Med Chem* 2007; 15: 5047 - 5060.
4. Chong JT. Profile of apalutamide in the treatment of metastatic castration - resistant prostate cancer: evidence to date *dovepress. Oncol Targets Ther* 2018; 12: 2141 - 2147.
5. Rathkopf DE. Safety and antitumor activity of apalutamide (ARN-509) in metastatic castration - resistant prostate cancer with and without prior abiraterone acetate and prednisolone. *Cancer Ther.* 2017; 22: 1 - 8.
6. Gomella LG. Hormone therapy in the management of prostate cancer: evidence based approaches. *Ther Adv Urol* 2010; 2(4): 171 - 181.
7. Hotte SJ. Current management of castrate - resistant prostate cancer. *Curr Oncol* 2010; 17(suppl 2): S72 - S79.
8. Seattle WA. Hormonal therapy for prostate cancer. *Rev Urol.* 2006; 8(suppl 2): S35 - S47.
9. Vadim S. Apalutamide in the treatment of castrate - resistant prostate cancer: evidence from clinical trials. 2012; <https://doi.org/10.1177/1756287218811450>

