Współczesna Onkologia (2001) vol. 5; 6 (269–272)

Miejscowo zaawansowany rak gruczołu krokowego: radioterapia w połączeniu z hormonoterapią

Localised, advanced prostate cancer: combined hormonal treatment and radiotherapy

Piotr Milecki[1], Sergiusz Nawrocki[1], Tomasz Stachowski[2], Grażyna Stryczyńska[1], Zbigniew Kwias[2]

Najwięcej kontrowersji wzbudza leczenie raka stercza w zaawansowaniu T3, gdzie leczenie chirurgiczne jest nieefektywne. Autorzy w poniższej pracy przedstawili przegląd skojarzonego leczenia (radioterapia + hormonoterapia) w miejscowo zaawansowanym raku stercza. Rak gruczołu krokowego jest klasycznym przykładem nowotworu hormonalnie zależnego. Androgeny w znacznej mierze utrzymują w równowadze liczbę komórek dzielących się do liczby komórek umierających w gruczole krokowym. Testosteron jest krytycznym czynnikiem biorącym udział w inicjacji i promocji rozwoju raka stercza.

Leczenie hormonalne w skojarzeniu z nowoczesną radioterapią może stanowić pewną opcję leczenia dla tej grupy chorych. Jakkolwiek nadal istnieje szereg nierozwiązanych problemów, które są omawiane w poniższej pracy, takich jak optymalny czas rozpoczęcia hormonoterapii przed radioterapią, kiedy leczenie hormonalne powinno być prowadzone w trakcie radioterapii oraz jak długo kontynuowane. 7

Jednym z pierwszych badań oceniających wyniki leczenia skojarzonego było badanie przeprowadzone przez ośrodek onkologiczny z Houston, MD Anderson Cancer Centre. W badaniu tym porównano wyniki leczenia radioterapią w skojarzeniu z dietylostilbestrolem vs samodzielna radioterapia. W podsumowaniu tego badania stwierdzono zmniejszenie niepowodzeń w grupie chorych leczonych w sposób skojarzony, jednak nie stwierdzono wydłużenia przeżyć ogólnych. Kolejnym ważnym badaniem, które oceniało wyniki leczenia skojarzonego było badanie RT0G 86-10, które wykazało zysk terapeutyczny w wyniku zastosowania leczenia skojarzonego. Jednym z bardziej istotnych badań oceniających wpływ skojarzonego leczenia na wyniki leczenia było badanie przeprowadzone przez Bolla i współpracowników. W ramieniu badanym zastosowano długotrwale leczenie hormonalne (3 lata), które spowodowało znaczącą poprawę wyników leczenia.

W posumowaniu należy stwierdzić, że zastosowanie leczenia skojarzonego (hormonoterapia + radioterapia) w grupie chorych o wysokim ryzyku niepowodzenia może w istotny sposób wpłynąć na poprawę wyników leczenia.

Słowa kluczowe: rak gruczołu krokowego, leczenie hormonalne, radioterapia.

[1] Zakład Radioterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu

[2] Katedra i Klinika Urologii Akademii Medycznej w Poznaniu

WSTĘP

W dojrzałym gruczole krokowym proporcje pomiędzy liczbą dzielących się komórek nabłonka a liczbą komórek ulegających śmierci pozostają w równowadze, która jest utrzymywana dzięki regulacyjnym funkcjom androgenów. Testosteron ulegając konwersji do alpha-dihydrotestoteronu (DHT) formuje kompleks z wewnątrzkomórkowym receptorem. Ten z kolei, oddziałując na specyficzny odcinek DNA powoduje ekspresję genów odpowiedzialnych za proliferację, śmierć oraz dojrzewanie komórek. Podstawowym celem hormonoterapii stosowanej w raku stercza jest wyeliminowanie stymulującego działania androgenów na komórki nowotworowe. Nie jest nadal jasne, czy oporność na leczenie hormonalne jest wywołana obecnością opornych komórek klonogennych, czy procesem selekcji. Pierwsza teoria zakłada obecność w guzie 2 populacji komórek, z których jedna jest wrażliwa na działanie androgenów, a druga oporna. Leczenie hormonalne eliminuje populację wrażliwą, ale po pewnym czasie *dochodzi do głosu* populacja oporna, co prowadzi do progresji choroby. Według drugiej teorii, w wyniku zmian funkcjonalnych w receptorach, w odpowiedzi na przedłużony brak DHT lub też w wyniku mutacji w tych receptorach może dojść do oporności na leczenie.

Jak dotychczas etiologia raka stercza nie jest jednoznacznie ustalona, jakkolwiek wiadomo, że testosteron stanowi jeden z kluczowych elementów w procesie inicjacji oraz rozwoju procesu nowotworowego. Powszechnie uważa się, że tylko w raku ograniczonym do gruczołu krokowego (T1-T3N0M0) jest możliwe wyleczenie pacjenta. Spośród metod leczenia w pierwszej kolejności wymienia się radykalną prostatektomię, aczkolwiek w stadium choroby bardziej zaawansowanym (T3) chirurgia nie pozwala już uzyskać zadowalających rezultatów. W związku z tym zastosowanie pooperacyjnej radioterapii lub niekiedy samodzielnej radioterapii może poprawić wyniki leczenia. Pojawia się pytanie, czy skojarzenie radioterapii z leczeniem hormonalnym może w istotny sposób przyczynić się do poprawy przeżyć?

PRZEGLĄD SPOSOBÓW LECZENIA HORMONALNEGO W RAKU STERCZA

Terapia estrogenowa

Po raz pierwszy hormonoterapię estrogenową zastosowali w 1940 r. Huggins i Hodges. Niespełna rok później przeprowadzono chirurgiczną kastrację (obustronną orchidektomię) w leczeniu zaawansowanego raka stercza. Oba sposoby leczenia niosły ze sobą sporą liczbę powikłań, takich jak spadek popędu płciowego, impotencję, uderzenia gorąca, przyrost masy ciała, przerost gruczołów piersiowych. Ze wzrostem zbieranych doświadczeń stwierdzono, że diethylostylbestrol (DES) powoduje szereg groźnych działań ubocznych w układzie krążenia (zawał serca, głębokie zapalenie żył, zator płucny, a nawet zgony), co spowodowało stopniowe wycofywanie się z tej formy terapii. Natomiast kastracja chirurgiczna jest nadal szeroko stosowaną formą hormonoterapii z uwagi na niski koszt i względnie dobrą tolerancję.

Agoniści LHRH

W latach 80. pojawia się nowa forma terapii antyandrogennej, jaką jest kastracja farmakologiczna. Jej przewaga nad kastracją chirurgiczną wynika z możliwości jej odwracalności oraz uniknięcia zabiegu operacyjnego, który nie zawsze jest akceptowany, zwłaszcza przez młodszych pacjentów. Jakkolwiek działanie antyandrogenne tej grupy leków jest ograniczone do jąder, podobnie jak w kastracji chirurgicznej należy pamiętać, że we wstępnym etapie działania tej grupy leków dochodzi do czasowej stymulacji uwalniania LH, co może prowadzić do wzrostu stężenia testosteronu. Aby temu zapobiec należy zastosować leczenie skojarzone z CPA lub flutamidem przez ok. 4 tyg. przed rozpoczęciem podawania LHRH.

Antyandrogeny (CPA, niesterydowe – flutamid, nilutamid, bicalutamid)

Powyższa grupa leków od ok. 20 lat stanowi jedną z istotnych form hormonoterapii.

Group Trial 86: Gosoreline acetate plus flutamide vesus orchiectomy in advanced prostate cancer. Cancer 1993; 72: 3851-4.
5. Bocardo F, Pace M, Rubagotti A, et al. *Gosorelin acetate with or without in the treatment of patients with locally advanced or metastatic prostate cancer.* Eur J Cancer 1993; 29: 3851-4.
6. *Prostate Cancer Trialists Collaborative Group: Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overiew of 22 randomized trials with 3283 deaths in 5710 patients.* Lancet 1995; 346: 265-9.
7. Klotz LH, Kerr HW, Morse MJ, et al. *Intermittent endocrine therapy for advanced prostate cancer.* Cancer 1986; 58: 2546-50.
8. Debruyne FM, Witjes WP. *Neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy: the European experience.* Mol Urol 2000; 4(3): 251-7.
9. Stenberg CN. *Hormonal therapy and radiation therapy in the treatment of locally advanced prostate cancer.* Molecular Urol 1999; 3 (3): 227-9.
10. Zagars GK, Johnson DE, von Eschenbach AC, et al. *Adjuvant estrogen following radiation therapy for stage C adenocarcinoma of the prostate: Long-term results of a prospective randomized study.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 14: 1085-91.
11. Pilepich MV, Krall JM, Al-Sarraf M, et al. *Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: a randomized comparative trial of the Radiation Therapy Oncology Group.* Urology 1995; 45: 616-23.
12. Laverdiere J, Gomez JL, Cusan L, et al. *Beneficial effect of combination therapy administered prior and following externel beam radiation therapy in localized prostate cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37: 247-52.
13. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, et al. *Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and gosorelin.* N Engl J Med 1997; 337: 247-52.
14. Hanks GE, Lu JD, Machtay M, et al. *RTOG protocol 9202: a phase III trial of the use of long term total androgen suppression following neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate.* ASTRO 2000, October 2000; volume 48, issue 3, 112.
15. Geller J, Albert J. *Adrenal androgen blockade in relapsed prostate cancer.* Eur J Cancer Clin Oncol 1985; 21: 1127-31.
16. Garnick MB. *Hormonal therapy in the management of prostate cancer: From Huggins to present.* Urology 1997; 49 (3A suppl); 5-15.

ADRES DO KORESPONDENCJI
dr n. med. **Piotr Milecki**
Zakład Radioterapii
Wielkopolskie Centrum Onkologii
ul. Garbary 15
61-866 Poznań

WSKAZÓWKI DLA AUTORÓW

Współczesna Onkologia publikuje prace oryginalne z dziedziny onkologii doświadczalnej i klinicznej (w tym opisy przypadków), artykuły przeglądowe, streszczenia ze zjazdów i konferencji oraz listy do redakcji. Oryginalny manuskrypt, dwie kopie oraz 3,5 in. dyskietka zawierająca tekst pracy powinny być przesłane pod adresem redakcji lub pod adresem:

prof. Andrzej Mackiewicz
Zakład Immunologii Nowotworów
Wielkopolskie Centrum Onkologii
ul. Garbary 15, 61-866 Poznań
tel. (0-61) 854 06 65; fax (0-61) 852 85 02
e-mail: amac@amu.edu.pl

Artykuły powinny być napisane w języku polskim i być zorganizowane w następujący sposób:
1) tytuł (w języku polskim i angielskim);
2) imiona, nazwiska i tytuły naukowe autorów;
3) instytucja, w której praca została wykonana;
4) streszczenia w języku polskim (150 słów) i angielskim (350 słów);
5) słowa kluczowe (polskie i angielskie);
6) wstęp;
7) materiał i metody;
8) wyniki;
9) omówienie wniosków;
10) podziękowania;
11) piśmiennictwo;
12) pełny adres głównego autora (również numer telefonu, faksu i e-mail).

Objętość tekstu wraz z rycinami nie powinna przekraczać 6 stron maszynopisu. Listy do redakcji nawiązujące lub nie do zamieszczonego artykułu nie powinny przekraczać 1 strony maszynopisu. Mogą zawierać 1 rycinę lub tabelę.

Bibliografia w tekście powinna być numerowana według kolejności cytowania. Numery przypisane odpowiednim pozycjom podajemy w nawiasach kwadratowych. Pozycje piśmiennictwa powinny zawierać nazwiska i inicjały autorów (w wypadku gdy liczba autorów przekracza 8, przedstawiamy 3 pierwsze nazwiska oraz „i wsp."), skrót nazwy pisma (wg Index Medicus), rok wydania, wolumen oraz strony (pierwszą i ostatnią). Rozdziały w książkach lub monografie powinny być cytowane w następujący sposób: nazwisko i inicjały autorów, tytuł rozdziału, tytuł książki, nazwisko i inicjał redaktora książki, wolumen, nazwa wydawcy, miejsce wydania, rok, strony.

Przykłady:

artykuł: Paskiewitz S, Riehle MA. Dev Comp Immunol 1994; 18: 369–75.

książki: Zatoński WA. *Nowotwory złośliwe w Polsce.* Wiedza i Życie, Warszawa 1993.

Rozdziały w książkach: Schranz D, Morkowski S, Abelev G. *Affinity isotachoforesis on porous membranes.* W: *Affinity electrophoresis: principles and application,* J. Bręborowicz, A. Mackiewicz (red.) CRC Press, Boca Raton, Ann Arbor, London 1992; 61–70.

Ryciny mogą być przygotowane w formie czarno-białej lub w kolorze. W wypadku przygotowania w formie elektronicznej ryciny powinny być zapisane w jednym z wymienionych formatów: cdr, tiff, jpg, ai lub eps. Natomiast fotografie przesyłane do nas w formie elektronicznej powinny posiadać rozdzielczość 300 dpi oraz rozszerzenia tiff lub jpg. Tabele powinny być dostarczone w formie maszynopisu i zawierać tytuł w języku polskim i angielskim (również na dyskietce). Opisy do rycin i tabel (w języku polskim i angielskim) powinny być załączone na oddzielnych stronach.

Redakcja