

Rak gruczołu krokowego – postępy w diagnostyce i leczeniu

40. Kongres Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej,
5–8.06.2004 r., Nowy Orlean, USA
Sprawozdanie

*Prostate cancer: progress in diagnosis and therapy. 2004 Status
40th ASCO Annual Meeting, 5-8 June 2004, New Orleans, USA
A report*

Rak gruczołu krokowego (RGK) jest powszechną chorobą w cywilizacji zachodniej. Od wielu lat wiadomo, że w krajach zachodnich obserwuje się stałe starzenie się społeczeństwa z jednoczesnym wydłużeniem średniego czasu życia. U mężczyzn stwierdza się wzrost zachorowań na raka gruczołu krokowego. W Stanach Zjednoczonych przewiduje się, że w 2004 r. na raka gruczołu krokowego zachoruje 230 110 mężczyzn, a 29 900 umrze. Skala problemu jest ogromna, co wymaga aktywnego działania.

EPIDEMIOLOGIA I POSTĘP W DIAGNOSTYCE RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO

Populacyjne badania u chorych na RGK w Pensylwanii wykazały porównywalną umieralność z powodu tej choroby u pacjentów cywilnych oraz żołnierzy leczonych w szpitalach VA (*Veteran's Affairs*). Przebadana populacja chorych obejmowała 49 779 przypadków. Jednocześnie badacze wykazali, że bardzo ważnym niezależnym czynnikiem prognostycznym śmierci jest wiek w chwili rozpoznania RGK (4768) [1].

Wiele czynników społecznych ma wpływ na rozpoznanie RGK. Do nich można zaliczyć sposób komunikacji pomiędzy lekarzem i chorym oraz stopień umiejętności czytania i pisania. Porozumiewanie się chorego z lekarzem jest kluczem do właściwego postępowania medycznego ze strony lekarza. Chen i wsp. (4566) [1] przebadali 242 chorych na RGK, którzy przedstawiali swoje problemy związane z chorobą zasadniczą. W badaniu uwzględniono występowanie zaparć i biegunek oraz innych problemów związanych z jelitami, a także funkcje seksualne. Okazało się, że brak możliwości porozumienia się chorego i lekarza prowadzi do gorszego postępowania lekarza wobec problemów zdrowotnych związanych z RGK. Murzyni zgłaszają się późno do lekarza z problemami wynikającymi z przerostu gruczołu krokowego. Dlatego często RGK częściej występuje u nich w formie zaawansowanej. Jednak dokładniejsze badania wskazały, że winowajcą takie-

go stanu rzeczy jest nie rasa, a brak umiejętności czytania i pisania (6019, 6129) [1].

Badania przesiewowe to postępowanie w wybranej populacji ludzi, aby wcześniej rozpoznać chorobę nowotworową, a tym samym zmniejszyć śmiertelność z jej powodu. W przypadku RGK znany jest marker, który może mieć znaczenie w badaniach przesiewowych, jednak, pomimo wielu badań, nie udało się wykazać skuteczności takiego postępowania. Nadal poszukuje się taniego i skutecznego działania.

Obecnie dostępne są techniki sieci neuropodobnych, stosowanych w analizie wyników badania stężenia markera PSA oraz innych parametrów, jak gęstość PSA (*PSAD-PSA Density*) i objętość strefy przejściowej gruczołu krokowego uzyskanej podczas USG transrektalnego. Djavan i wsp. [2] wykazali, że sieci neuropodobne są dokładniejsze w określaniu szans zachorowania na RGK u mężczyzn z podwyższonymi wartościami PSA całkowitego, PSA wolnego oraz zwiększenia objętości strefy przejściowej gruczołu krokowego w porównaniu do analizy wieloczynnikowej. Jednak sieci neuropodobne wymagają stworzenia odpowiedniego algorytmu diagnostycznego.

Technologia komputerowa powinna usprawnić analizę danych uzyskanych z badań przesiewowych. Takie próby analizy stosuje się w Skandynawii (4699) [1]. To nowe spojrzenie na analizę danych powinno umożliwić wczesne diagnozowanie RGK we wczesnym stadium i z agresywnym charakterem choroby

(4720) [1]. W innym badaniu statystycznym Punglia i wsp. [3] wykazali, że przyjmując wartość PSA >4 ng/ml, aby wykonać biopsję gruczołu krokowego pod kontrolą USG, pozostawia się bez właściwego rozpoznania aż 82 proc. mężczyzn w wieku do 65 lat i 65 proc. mężczyzn powyżej 65. roku życia. Ustalenie poziomu PSA u chorych bez leczenia nadal wymaga badań optymalizujących właściwe postępowanie (4587) [1].

Z drugiej strony poszukuje się nowych markerów wczesnego rozpoznania RGK. Chan i wsp. [4] wskazali na taki marker, który niezależnie od PSA wskazywał na ryzyko zachorowania na RGK. Tym markerem był insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1). Ten dodatkowy marker może okazać się pomocny we wczesnym diagnozowaniu RGK.

Właściwe rozpoznanie RGK związane jest z wykonaniem biopsji. Obecnie badacze koncentrują się na określeniu czasu wykonania powtórzonej biopsji u chorych, u których nie stwierdzono wyraźnego wzrostu PSA. Różni autorzy poszukują odpowiedniego schematu wykonywania tych biopsji z zastosowaniem komputerów, w tym także sieci neuropodobnych (4589, 4613, 4618) [1].

W związku z liczbą zachorowań na RGK poszukuje się także sposobów postępowania prewencyjnego. Shannon i wsp. (4596) [1] wskazali, na małej liczbie badanych, korzystny efekt zmniejszenia ryzyka zachorowania na RGK u pacjentów poddanych leczeniu statynami. Badanie przeprowadzono tylko na 47 przypadkach RGK i 142 mężczyznach z grupy kontrolnej, z prawidłowym poziomem PSA. W innym badaniu autorzy ocenili ekonomię stosowania finasterydu. Od 2003 r. wiadomo, że stosowanie tego preparatu związane jest z 25-proc. redukcją występowania RGK. Jednak korzyści z tego leczenia mają wynikać dopiero po latach stosowania drogiego leku. Analizę korzyści i kosztów leczenia przeprowadził Zeliadt i wsp. (1028) [1].

Rozwój RGK jest procesem wieloetapowym i obejmuje szereg zmian molekularnych. Dlatego wśród tych parametrów poszukuje się nowych markerów związanych z przebiegiem naturalnym i efektami leczenia. Różnorodność genetyczna chorych może mieć również wpływ na przebieg RGK. W populacji Murzynów amerykańskich odnotowano większy odsetek zachorowania na RGK z większym stężeniem PSA. Taka sytuacja może być związana z polimorfizmem genetycznym w zakresie G6PD (dehydrogenaza glukozo-6-fosforanowa), cytochromu b5R, alfa-talasemii, krwinek sierpowatych (4710) [1]. Stopień wpływu RGK na cały organizm można ocenić na podstawie stwierdzenia niedokrwistości u chorych z postacią ogólnie zaawansowaną. Chorzy z niedokrwistością HB <12 g/dl mają krótszy czas przeżycia, krótszy czas do progresji oraz mniej szans na

zmniejszenie się stężenia PSA pod wpływem leczenia hormonalnego (4574) [1].

Ocena PSA w węzłach chłonnych u chorych na RGK ma ogromne znaczenie w wykrywaniu zaawansowanej choroby, pomimo stwierdzenia negatywnych węzłów w badaniu standardowym. Ferrari i wsp. (4583) stwierdzili, że 1/3 chorych ma mikroprzerzuty w węzłach chłonnych. Do stwierdzenia obecności choroby wykorzystano badanie RCR w czasie rzeczywistym wobec mRNA kodującego PSA. Obecność tego markera wskazała na chorych z wysokiego ryzyka nawrotu RGK po 4 latach. Sekwencyjne badanie stężenia PSA w surowicy jest dobrym markerem nawrotu RGK u chorych z wczesnym zaawansowaniem choroby. Nawrót biochemiczny, czyli wzrost stężenia PSA, jest związany z nawrotem choroby i koniecznością wdrożenia leczenia (4551, 4591, 4642) [1]. Dodatkowo różne grupy badawcze wykazały, że brak odpowiedzi biochemicznej na zastosowane leczenie hormonalne związany jest z pojawieniem się RGK niezależnego od hormonów oraz z progresją choroby zasadniczej (4652, 4554, 4555, 4730) [1].

Pomimo postępu badań nad PSA, nadal poszukuje się dodatkowych markerów związanych z przebiegiem RGK. P53 jest antyjonogenem, którego mutacje są najczęściej obserwowaną zmianą genetyczną w przebiegu nowotworów ludzkich. W badanej populacji amerykańskiej chorych na pierwotnego RGK stwierdzono mutację p53 u 16 proc. Natomiast w miarę postępu choroby i pojawienia się postaci niezależnej od hormonów odsetek mutacji p53 wzrasta do 50 proc. Dodatkowo te zmiany bardzo dobrze korelują z wczesnym nawrotem RGK i opornością wobec radioterapii (9604) [1].

Nowych markerów poszukuje się wśród czynników biorących udział w różnych procesach biologicznych. P27 jest inhibitorem cyklu komórkowego, którego utrata jest związana z postępem RGK. To białko jest, w przeciwieństwie do zmian w zakresie p53, szybciej degradowane przez aktywację szlaku ubikwityna-proteasom. Dodatkowo stwierdzono odwrotną korelację pomiędzy zmniejszeniem obecności p27 a zwiększeniem indeksu Ki67. Ten ostatni korelował wybitnie z obecnością przerzutów RGK do węzłów chłonnych (4686) [1].

Angiogeneza to powstawanie naczyń krwionośnych w tkankach z już istniejących naczyń w okolicy powstającej nowej tkanki. W przypadku nowotworów te naczynia krwionośne odgrywają bardzo ważną rolę w odżywianiu nowotworu, a także w powstawaniu przerzutów odległych. Dyfuzja tlenu i składników odżywczych nie jest możliwa, jeżeli guz ma objętość większą od 3 mm³. Bogata siatka naczyniowa w obrębie guza pierwotnego RGK dobrze koreluje z progresją nowotworu. Podstawowym czynnikiem pobudzającym do wzrostu tej siatki naczyń jest VEGF

(czynnik wzrostu komórek śródbłonna). Jednak nie zawsze udaje się wykazać rolę VEGF jako czynnika prognostycznego w przebiegu RGK, jak w badaniu Alikhan i wsp. (4683) [1]. Autorzy nie wykazali zależności zmian stężenia VEGF w przebiegu hormonowrażliwego RGK. Natomiast TNF-alfa (czynnik martwicy nowotworów) i IL-6 to dobrze znane cytokiny z immunologii zapalenia. Ocena zmian stężenia tych substancji w surowicy krwi odgrywa istotną rolę w powstawaniu zespołu wyniszczenia nowotworowego w przebiegu RGK (4743) [1].

Inne czynniki prognostyczne związane ze złą prognozą RGK to PINP (peptyd końca aminowego prokolagenu typu I), BAP (kostna frakcja fosfatazy alkalicznej), YKL-40 (czynnik wzrostu produkowany przez komórki RGK oraz makrofagi). Badania kliniczne z zastosowaniem tych markerów wskazują na złą prognozę przebiegu RGK u chorych poddanych hormonoterapii w okresie do 6 mies. od rozpoczęcia tego leczenia (4621, 4734) [1]. Podczas badań nad EGF (naskórkowy czynnik wzrostu) określono zależność pomiędzy nimi a regulacją androgenów. Wśród tych czynników znajduje się także HER2/neu, chociaż ekspresja receptora dla EGF (EGFR) oraz HER2/neu może być różna i zależeć od czynników etnicznych. Obserwacje porównywalne do wyników leczenia Iressą raka płuca u wybranych chorych z określoną mutacją centrum aktywności enzymatycznej EGFR (4556, 9574, 9646) [1].

U chorych ze stwierdzoną progresją RGK i pojawieniem się postaci niezależnej od deprivacji androgenów Humphrey i wsp. (9613) [1] znaleźli niezależny czynnik prognostyczny SF/HGF (czynnik rozpraszania/czynnik wzrostu hepatocytów). Podczas progresji choroby poszukuje się czynników wskazujących na powstawanie RGK, który będzie tworzył odległe zmiany przerzutowe. Horvath i wsp. (9570) [1] określili taki czynnik, którym jest beta-kenina. To białko reguluje receptor androgenowy. Niski poziom beta-keniny w jądrach komórek RGK we wczesnym okresie choroby jest niezależnym, bardzo złym czynnikiem prognostycznym dla przebiegu tego nowotworu u pacjentów z dobrym ogólnym rokowaniem. Szczególną grupą chorych są pacjenci kandydaci do leczenia operacyjnego.

W ostatnim okresie daje się zauważyć zwiększone zainteresowanie badaniem procesów biologicznych odpowiedzialnych za walkę z nowotworem oraz jego progresję. Apoptoza to genetycznie regulowana śmierć komórek. W przypadku RGK blokowanie działania androgenów wywołuje śmierć komórek tego nowotworu przez mechanizmy apoptozy. Jednak w miarę postępu choroby niezależność od androgenów prowadzi do wzrostu ekspresji bcl-2 (genu antyapoptotycznego), który odpowiedzialny jest za progresję RGK, włącznie z pojawianiem się odległych

przerzutów. Innym procesem istotnym w powstawaniu oporności na stosowane leczenie jest aktywność mechanizmów naprawy DNA, szczególnie w przebiegu RGK niezależnego od deprivacji androgenów. Dodatkowo białka, np. Rad51, mogą wpływać na progresję RGK poprzez uruchamianie procesów prowadzących do pojawiania się przerzutów odległych (9638) [1].

W przebiegu RGK można znaleźć różne formy nowotworu, włącznie z postaciami neuroendokrynnymi. Badania epidemiologiczne wskazują na ok. 10 proc. RGK będących rakami neuroendokrynnymi o charakterze PNET (prymitywny neuroendokrynnny guz) lub o charakterze podobnym do karcinoidu. W przebiegu tego typu RGK najlepszym markerem okazuje się być chromogranina A. Oznaczenie tego markera wiąże się z postacią agresywną RGK niezależnego od androgenów (4557, 4750, 9563) [1].

LECZENIE HORMONALNE RGK

Leczenie RGK w pierwszym etapie choroby polega na stosowaniu leków blokujących aktywność receptora androgenowego. Androgeny to hormony męskie odgrywające ważną rolę w rozwoju męczyzny oraz w prawidłowej spermatogenezie. Ponadto hormony męskie są czynnikami wpływającymi na powstawanie i rozwój RGK. W tym kontekście najważniejsze są dwa androgeny: testosteron oraz 5-alfa-dihydrotestosteron. Te hormony mają działanie biologiczne przez receptor androgenowy, który jest strukturą złożoną z wielu domen i jest obecny w cytoplazmie komórkowej oraz w jądrze komórkowym po przyłączeniu odpowiedniego liganda. W leczeniu hormonozależnej postaci RGK stosuje się blokery receptora androgenowego. Znane są steroidowe antyandrogeny (cyproteron i mifepristone-RU486) oraz niesteroidowe antyandrogeny (hydroksylutamide, nilutamide i bicalutamide). Te pierwsze leki są blokerami receptora androgenowego z zachowaną częściową aktywnością wewnętrzną. Natomiast druga grupa leków to *czyste antyandrogeny*. W przypadku nawrotu choroby istnieje możliwość dołączenia kastracji chemicznej z zastosowaniem agonistów LH-RH. Ostatnim etapem hormonoterapii jest stosowanie estrogenów, które mają poprawić jakość życia u chorych z przerzutami RGK.

Bianco i wsp. (4552) [1] przeanalizowali chorych na RGK poddanych usunięciu gruczołu krokowego, u których stwierdzono nawrót biochemiczny RGK. Pierwotne leczenie antyandrogenem trwało średnio 10,8 roku. Natomiast wzrost PSA wymagający kastracji jest bardzo złym czynnikiem prognostycznym i autorzy stwierdzili od tego nawrotu średni 2-letni czas przeżycia. Korzystnym postępowaniem wobec RGK po leczeniu doszczętnym ze wzrostem stężenia PSA jest skojarzone leczenie flutamidem i fenisterydem

razem z lekami blokującymi receptor androgenowy. Te ostatnie środki są odpowiedzialne za wiele objawów ubocznych (4559) [1]. Wilke i wsp. (4620) [1] określili przydatność długotrwałej deprivacji androgenów w stosunku do krótkotrwałej. 30 proc. chorych na zaawansowanego RGK nie wyraziło zgody na leczenie długotrwałe, które związane jest z wieloma objawami ubocznymi, m.in. zmniejszeniem popędu seksualnego, dolegliwościami kostnymi i pogorszeniem ogólnej jakości życia. W innym badaniu (4745) [1] autorzy stwierdzili możliwość wstrzymania na ok. 30 mies. leczenia antyandrogennego średnio po 36 mies. W tym okresie badacze stwierdzili tylko 8,4 proc. zgonów związanych z przebiegiem RGK. Leczenie hormonalne z zastosowaniem czystych blokerów receptora androgenowego związane jest z wieloma objawami ubocznymi, np. osteoporozą powikłaną złamaniami (4693, 8000) [1], zaburzeniami rytmu serca pod postacią wydłużenia odstępu QT (4578) [1], nasileniem miażdżycy z chorobą niedokrwienną serca (4605) [1]. Dodatkowym kłopotem związanym z leczeniem hormonalnym RGK są wazomotoryczne uderzenia gorąca, a leczeniem z wyboru są venlafaksyna i paroksetyna (8148, 8016).

W przypadku braku skuteczności leczenia deprivacją androgenów istnieje możliwość skojarzenia tych leków z analogami LH-RH (4762) [1]. Skoro takie leczenie skojarzone jest skuteczne, pojawiła się potrzeba określenia przydatności skojarzenia czystych antyandrogenów z analogami LH-RH. Biculaamid w połączeniu z kastracją chemiczną oferuje zmniejszenie o 20 proc. śmiertelności w przebiegu RGK (4634) [1]. Ponadto takie skojarzone leczenie poprawia jakość życia chorych na RGK z przerzutami odległymi (4703) [1].

Od pewnego czasu pojawiają się wyniki badań leczenia pulsacyjnego z zastosowaniem antyandrogenów i testosteronu. U chorych z zaawansowanym RGK, u których stwierdzono progresję, można to leczenie zastosować. Jednak to postępowanie może być zarezerwowane dla chorych ze wzrostem >25 proc. PSA w stosunku do wartości podstawowej, stężenie testosteronu we krwi jest <30 ng/ml, a leczenie kastracyjne trwało powyżej 1 roku. U chorych stwierdzono odpowiedź biochemiczną bez potwierdzenia w badaniach obrazowych (4560) [1]. Ten sposób leczenia wymaga dodatkowych badań.

Po wyczerpaniu możliwości opisanej hormonoterapii pozostaje możliwość podjęcia próby leczenia estrogenami. Z przeprowadzonych badań wynika, że leczenie z użyciem estrogenów (najczęściej dietylostilbestrolu – DES) może dać odpowiedź u 30–60 proc. chorych na RGK niezależne od deprivacji androgenów. Dodatkowo brak skuteczności leczenia estrogenami nie jest przeciwwskazaniem do leczenia estramustyną (4595) [1]. Estrogeny mogą być poda-

wane w postaci wstrzyknięć domięśniowych lub przez systemy transdermalne (4726, 4695, 8035) [1]. Leczenie hormonami żeńskimi związane jest z poprawą jakości życia w postaci lepszej pamięci i poprawy sfery poznawczej (4646, 4650) [1].

Hormonoterapia drugiego rzutu, w przebiegu niezależnym od androgenów RGK, jest prowadzona z zastosowaniem ketokonazolu i aminoglutetamidu. Ryan i wsp. (4558) [1] określili przydatność korzystania z oceny stężenia androgenów w surowicy krwi. Badacze wskazali chorych, u których występuje korzyść z leczenia ketokonazolem. Pacjenci z podwyższonym stężeniem androstendionu mają większą szansę dłuższej odpowiedzi na leczenie ketokonazolem.

Do tej pory nie określono zależności pomiędzy ekspresją receptora witaminy D w komórkach RGK a receptorem androgenowym w materiale ludzkim. Dane doświadczalne wskazują na działanie przeciwnowotworowe kalcytrolu wobec tego nowotworu. Mechanizm działania związany jest z modulacją cyklu komórkowego poprzez białka p27 i p21 oraz aktywacją mechanizmów apoptozy głównie przez kaspazę 3 (9550) [1].

POSTĘPY W RADIOTERAPII I BRACHYTERAPII RGK

Leczenie promieniowaniem jonizującym jest ważną składową kompleksowego postępowania u chorego na RGK na wielu etapach postępu tej choroby nowotworowej. Brak jest badań randomizowanych określających przydatność postępowania u chorych na RGK w stopniu pT2NxMx. Wybór obejmuje obserwację (*watchful waiting*), radykalną prostatektomię, radioterapię ze źródła zewnętrznego oraz brachyterapię. Fialk i wsp. (4666) [1] podejmowali decyzje w oparciu o indywidualny program multidyscyplinar-ny. 98 proc. chorych określiło ten program jako korzystny. Badanie EORTC 22911 (4504) [1] wskazało na korzyść z radioterapii adjuwantowej po radykalnej prostatektomii. Odsetek nawrotów RGK po 5 latach był znacząco mniejszy po leczeniu radioterapią niż bez (72,2 proc. vs. 51,8 proc.; $p < 0,0001$). Badanie przeprowadzono na grupie 1 005 chorych, będących w stopniu pT1-2-3, N0, M0. Bardzo poważnym czynnikiem ograniczającym wzrost dawki promieniowania stosowanego w radioterapii RGK jest toksyczność wobec odbytnicy. Vargas i wsp. (4628) [1] określili przydatność histogramu objętości dawki w radioterapii planowanej 3D. Standardowo nie przekracza się dawki całkowitej 70 Gy. Autorzy zwiększyli dawkę do 79,2 Gy, bez istotnego zwiększenia toksyczności. Santos i wsp. (4741) [1] przedstawili wyniki skuteczności ochronnego działania immunoferonu (AM3), środka z grupy polisacharydów o działaniu

immunomodulującym, który poprzez swoje działanie ma zmniejszać toksyczność promieniowania wobec odbytnicy i pęcherza moczowego.

Ciekawą strategią przyszłości jest postępowanie molekularne zmierzające do uczulenia komórek RGK na promieniowanie jonizujące. Dostarczanie materiału genetycznego odbywa się przez doguzowe wstrzyknięcia pod kontrolą USG. Pacjenci otrzymywali doguzowo 5×10^{11} cząsteczek adenowirusa z kinazą tymidynylową oraz prolekiem valacyclovi-rem. W 83 proc. przypadków po leczeniu genetycznym skojarzonym z radioterapią stwierdzono zmniejszenie stężenia PSA. Po leczeniu samą radioterapią spadek wartości PSA obserwowano u 67 proc. chorych (4571) [1]. Skojarzone leczenie radioterapii z antyandrogenami ma powodować większą korzyść niż leczenie tylko radioterapią. Obniżenie stężenia PSA po 12 mies. w wyniku leczenia skojarzonego zależy od nawrotu biochemicznego oraz obecności ognisk przerzutowych (4569) [1].

Neoadjuwantowe leczenie skojarzone RGK ma oferować poprawę wyników leczenia. Shirazi i wsp. (4674) [1] przedstawili wyniki porównawcze hormonoterapii skojarzonej z brachyterapią (implanty z I^{125}) w stosunku do samej brachyterapii. Autorzy nie zauważyli różnic w odpowiedzi biochemicznej. Kojarzenie leczenia napromienianiem w postaci wysokodawkowej brachyterapii z hormonoterapią wymaga dokładniejszych badań (4664) [1]. Oprócz łączenia radioterapii z hormonoterapią obserwuje się także kojarzenie tej metody leczenia z inhibitorami COX2 (4593) [1] oraz łączenie radioterapii ze źródła zewnętrznego z brachyterapią (4568) [1]. Powyższe doniesienia mają charakter wstępny i wymagają dokładnej oceny. Obecnie nie można wyciągnąć wniosków umożliwiających zastosowanie tych schematów leczenia w praktyce klinicznej.

CHEMIOTERAPIA RGK – NOWE NADZIEJE, NOWE WYZWANIA

Chemioterapia jest podstawowym postępowaniem u chorych na nowotwory złośliwe w stopniu uogólnionym, chociaż w kilku nowotworach (rak piersi, rak jajnika, niedrobnokomórkowy rak płuca) ma już swoją pozycję w leczeniu adjuwantowym, czyli uzupełniającym po leczeniu operacyjnym. W przypadku RGK chemioterapia miała marginalne znaczenie z powodu bardzo złych wyników. Ta forma terapii była zarezerwowana dla chorych na RGK, niezależnego od leków blokujących receptor androgenowy. Średni czas przeżycia od chwili pojawienia się tej odpornej na hormonoterapię postaci RGK wynosił 6–9 mies. Do niedawna podstawowymi lekami oferowanymi dla tych chorych była estramustyna i mitoksantron. Obecnie można zaobserwować intensywne po-

szukiwania nowych możliwości chemioterapii. Podstawowym lekiem wydaje się być docetaksel, który jest teraz intensywnie badany w różnych kombinacjach z innymi lekami i radioterapią.

Docetaksel jest półsyntetycznym taksanem, uzyskanym z igieł cisu europejskiego (*Taxus baccata*). W onkologii klinicznej docetaksel jest używany od początku lat 90. Podobnie jak paklitaksel tak i docetaksel łączy się z podjednostką beta-spolimeryzowanej tubuliny, prowadząc do powstawania nieprawidłowych mikrotubul. To działanie w efekcie prowadzi do zatrzymania cyklu komórkowego w fazie M oraz indukcji apoptozy. Docetaksel jest lekiem stosowanym w walce z rakiem piersi, płuca, pęcherza moczowego oraz działa wobec wielu innych nowotworów. Od kilku lat obserwuje się wzrost badań klinicznych oceniających przydatność tego leku w postępowaniu z chorymi na RGK.

Podczas 40. spotkania ASCO przedstawiono wyniki dwóch badań randomizowanych porównujących chemioterapię mitoksantron + prednison w stosunku do schematu docetaksel + estramustyna lub + prednison u chorych na RGK niezależnego od androgenów. Petrylak i wsp. (3) [1] pokazali wyniki leczenia 770 mężczyzn z opornym na hormonoterapię RGK. To badanie, SWOG99-16, było zaplanowane jako randomizowana próba kliniczna III fazy, a chorzy byli kwalifikowani do 2 ramion. Ramię 1. to leczenie docetakselem (60 mg/m^2 d2 z premedykacją deksametazolem 60 mg) w połączeniu z estramustyną (280 mg po d 1–5) co 3 tyg. Ramię 2. to kontrola z zastosowaniem mitoksantron (12 mg/m^2 d1 co 21 dni) oraz prednison 5 mg po 2xd przez 21 dni. Autorzy wykazali po raz pierwszy o 23 proc. większy odsetek przeżycia całkowitego po leczeniu docetaksel + estramustyna. Mediana przeżycia po leczeniu nowym schematem wynosiła 18 mies., a po leczeniu standardowym 15 mies. ($p=008$). Czas do progresji po leczeniu docetakselem i estramustyną wynosił 6 mies., a po leczeniu standardowym 3 mies. ($p<0,0001$). Odpowiedź po leczeniu badanym wynosiła 17 proc., a w grupie kontrolnej 10 proc. ($p=0,3$). To badanie pokazuje korzyści z leczenia chemioterapią RGK opornego na hormonoterapię.

Drugie randomizowane badanie (4) [1] to porównanie docetakselu i prednisonu z mitoksantronem i prednisonem u chorych na RGK opornego na hormonoterapię z wartością testosteronu w surowicy $<50 \text{ ng/ml}$. W badaniu wzięło udział 1 006 chorych. Pacjenci byli kwalifikowani do 3 ramion. Ramię A: docetaksel 75 mg/m^2 co 3 tyg. 10 cykli, ramię B: docetaksel 30 mg/m^2 co tydzień przez 5 tyg. co 6 tygodni, ramię kontrolne C: mitoksantron 12 mg/m^2 co 3 tyg. 10 cykli. Wszyscy otrzymywali prednison 5 mg 2 x dziennie. Leczenie z użyciem docetakselu oferuje dłuższe przeżycie, zmniejszenie dolegliwości bó-

lowych oraz odpowiedź biochemiczną w porównaniu do postępowania standardowego. Czas przeżycia w ramionach A i B wynosił 18,3 mies., a w grupie kontrolnej 16,5 mies. Odpowiedź biochemiczną odnotowano u 47 proc. chorych po leczeniu docetakselą, a w grupie kontrolnej wynosiła 32 proc. Zmniejszenie dolegliwości bólowych odnotowano w większej, bo 33-proc. grupie badanej (ramię A i B) wobec 22 proc. w grupie chorych poddanych leczeniu mitoksantronem. Inne badania zaprojektowane jako próby pilotowe lub II fazy także pokazują korzyści ze stosowania skojarzenia docetakselu z estramustyną (4603, 4617, 4622, 4759) [1]. Jednak nadal pozostaje otwarte pytanie, czy po stwierdzeniu RGK opornego na leki blokujące receptor androgenowy należy dalej kontynuować hormonoterapię skojarzoną z tymi lekami z kastracją chemiczną, rozpocząć leczenie estrogenami czy wdrożyć chemioterapię z zastosowaniem docetakselu i estramustyny lub prednisonu.

Docetaksel jest obecnie w trakcie intensywnych badań klinicznych. Próby leczenia obejmują stosowanie go w trybie adjuwantowym, neoadjuwantowym (4649, 4753, 4635) [1]. Dodatkowo do schematu docetaksel + estramustyna dołącza się wysokie dawki kalcytrotolu (4678) [1] czy też innych leków, jak np. kwasu 13-cis retinowego, interfero-alfa (4707) [1], kwasu zoledronowego (4706) [1], talidomidu (4681) [1], karboplatyny (4656, 4679) [1], doksorubicyny (4765) [1], PS341, czyli bortezomib-velcade (4654) [1], kapecytabiny (4624) [1], celecoksibu (4616, 4752) [1]. Wszystkie cytowane badania mają charakter wstępny, ale pokazują, jakie możliwości terapeutyczne może oferować docetaksel w skojarzeniu z innymi nowymi lekami. Można przypuszczać, że w przyszłości te wymienione schematy będą dokładnie badane, spełniając kryteria badań kontrolowanych.

Dodatkowo wiele innych cytostatyków jest badanych względem RGK opornego na hormonoterapię. Te badania mają także charakter wstępny. Do tych nowych leków w walce z RGK zalicza się: gemcytabinę – dobrze kontroluje dolegliwości bólowe (4704) [1], paklitaksel w monoterapii lub w skojarzeniu z estramustyną (4561, 4659) [1], taxoprexin (połączenie paklitakselu z kwasem dokosaheksaenowym) (4657) [1], tegafur, leukoworynę, octan megestrolu (4677) [1], epothilone B (4509, 4510) [1].

PATOLOGIA W OBRĘBIE KOŚĆCA W PRZEBIEGU RGK I LECZENIE

Powikłania kostne ze strony RGK są powszechnym zjawiskiem w przebiegu tej choroby nowotworowej. 85–100 proc. chorych, którzy umierają z powodu RGK, ma obecne przerzuty do kośćca. Ta lokalizacja RGK jest odpowiedzialna za bóle kostne,

złamania patologiczne, hiperkalcemię oraz złamania kompresyjne kręgosłupa, co prowadzi do ubytków w zakresie układu nerwowego. Deprywacja androgenowa jest skuteczna w 85 proc. przypadków, jednak średni czas odpowiedzi na to leczenie wynosi 2 lata. Po tym okresie pojawia się RGK oporny na hormonoterapię. Wtedy średni czas przeżycia wynosi 10–12 mies. Poznanie biologii RGK w środowisku kostnym jest istotnym zadaniem. Przerzuty do kości tego nowotworu mają charakter osteosklerotyczny. Ten rodzaj ognisk przerzutowych wynika z produkcji przez RGK wielu czynników stymulujących osteoblasty. Wśród tych czynników znajdują się czynnik wzrostu nowotworów beta (TGF-beta), insulinopodobne czynniki wzrostu (IGF), endotelina-1, czynnik wzrostowy pozyskany z krwinek płytkowych (PDGF). Ten ostatni działa na osteoblast przez swój receptor PDGFR o aktywność kinazy proteinowej, która może być blokowana przez imatinib. Gleevec może łagodzić objawy przerzutów RGK do kości, a monitorowanie skuteczności może odbywać się za pomocą określania zmian stężenia w surowicy fosfatazy alkalicznej (4625) [1]. Kostna frakcja fosfatazy alkalicznej odzwierciedla aktywność osteoblastów, które są aktywowane przez wiele białek produkowanych przez RGK. Ten enzym może być markerem zajęcia układu kostnego przez RGK (4700, 4688, 4655) [1].

Bisfosfoniany to analogi pirofosforanów, które bardzo silnie się wiążą z hydroksyapatytami kości. To wiązanie następuje w ciągu kilku godzin od chwili ich podania. Akumulacja bisfosfonianów ma miejsce szczególnie w kości beleczkowatej (2–3 x większa) niż w kości korowej. Struktura bisfosfonianów zapewnia im oporność wobec endogennych fosfataz. Od 20 do 50 proc. tych związków lokalizuje się w kościach w ciągu 2–3 dni od ich podania, a następnie uwalniają się w ciągu kilku tygodni. Mechanizmy działania bisfosfonianów polegają na bezpośredniej degeneracji osteoklastów poprzez indukcję apoptozy. Także celem działania tej grupy leków są osteoblasty.

Powszechnie stosowanym u chorych na RGK bisfosfonianem jest kwas zoledronowy. W badaniu Major i wsp. (8058) [1] wykazali zmniejszenie potrzeby stosowania radioterapii paliatywnej na kości po leczeniu zoledronianem przez 2 lata w dawce 4 mg dożylnie co 3–4 tyg. W badaniu wzięło udział 766 chorych na zaawansowanego RGK. W badaniu Saad i wsp. (4575) [1] wykazali korzystny wpływ leczenia zoledronianem u 422 chorych bez przerzutów do kości w przebiegu RGK. W tym badaniu chorzy byli podzieleni na dwa ramiona: lecznicze (infuzja 4 mg zoledronianu co 3–4 tyg.) oraz kontrolne (chorzy otrzymywali *placebo*). Badacze stwierdzili 2 razy mniej powikłań szkieletowych po leczeniu kwasem zoledronowym w porównaniu z grupą kontrolną. W innym badaniu z zastosowaniem prewencyjnym zo-

ledronianu przez 2 lata także stwierdzono redukcję powikłań kostnych (4576) [1].

Dodatkowo potwierdziła się rola infuzji z kwasu zoledronowego w walce z bólami kostnymi w przebiegu RGK (4680) [1]. Jednocześnie ten bisfosfonian zwiększa gęstość kości po jej utracie w wyniku leczenia hormonalnego antyandrogenami (4760) [1] oraz ma silne działanie biologiczne wobec komórek RGK, prowadząc do ich niszczenia i zmniejszenia produkcji aktywnych biologicznie białej, jak IGF (4758) [1]. W przypadku zmniejszenia gęstości kości po hormonoterapii istnieje możliwość stosowania toreminfenu, czyli leku z grupy selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (SERM). Po takim leczeniu należy spodziewać się istotnego wzrostu gęstości kości (4597, 8108) [1].

NOWE LEKI W WALCE Z RGK

Pomimo wielkiego wysiłku, zaawansowana postać RGK nadal pozostaje wyzwaniem. Badania w zakresie poznania biologii molekularnej RGK mają ogromne znaczenie z uwagi na wzrastającą liczbę leków blokujących określone receptory, które biorą udział w postępie choroby nowotworowej. Od ok. 10 lat wiadomo, że na komórkach RGK znajdują się receptory typu A (Eta) dla endotheliny. Natomiast receptory typu B (Etb) znajdują się na komórkach mikrośrodowiska gruczołu krokowego. Endotelina-1 jest substancją bardzo silnie działającą na naczynia krwionośne, kurcząc je. Dodatkowo ten peptyd pobudza komórki RGK do proliferacji poprzez transdukcję sygnału, wykorzystując receptor typu A. Obecnie pojawiają się doniesienia o zastosowaniu antrasentanu, czyli wybiórczego blokera receptora Eta. Lek ten jest stosowany wobec RGK opornego na hormonoterapię. Skuteczność leczenia to ok. 40 proc. odpowiedzi biochemicznych, czyli zmniejszenie wartości PSA. Dodatkowo dobrym markerem w przebiegu leczenia atrasentanem okazuje się być frakcja kostna fosfatazy alkalicznej. Ten preparat także jest badany w zakresie farmakokinetyki i interakcji z innymi lekami (4678, 4721, 4508, 4725, 4727, 4728) [1].

Gefitinib (Iressa) to lek już zarejestrowany do leczenia drugiego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca. Ten preparat zastosowano w grupie 30 chorych na RGK, a 28 mężczyzn otrzymało *placebo*. Jednak wyniki porównawcze nie różniły się pomiędzy analizowanymi grupami, co wskazywało, że gefitinib ma słabą aktywność wobec RGK opornego na hormonoterapię.

Badania kliniczno-patologiczne pokazały, że gęstość siatki naczyniowej ocenianej ze szkiełek chorych na RGK ma ogromne znaczenie co do ryzyka nawrotu (4691) [1]. Dlatego w chwili pojawienia się

preparatów hamujących rozrost naczyń krwionośnych istnieje szansa poprawy wyników leczenia RGK. Talidomid razem z sargramostinem oferują wybitną odpowiedź biochemiczną na zastosowane leczenie. Jednak to leczenie związane było z dużą toksycznością (neuropatia, astenia, wysięk w worku osierdziowym) (4690) [1]. Pojawił się już preparat będący pochodną talidomidu – CC-404 (4701) [1].

Telomeraza to rybonukleoproteina o aktywności enzymatycznej, której rolą jest stabilizacja telomeru (heksametrycznej sekwencji zlokalizowanej na końcach chromosomów). Nadmierna aktywność tego enzymu jest przede wszystkim obserwowana w komórkach nowotworowych. W przypadku RGK nadmierna aktywność telomerazy jest oceniana u 47–92 proc. chorych. Najwięcej, bo 90 proc. chorych w przebiegu raka gruczołowego ma nadekspresję telomerazy. Leczenie celowane wobec telomerazy związane jest z immunoterapią wobec tego enzymu (2507, 2519) [1].

Lepsze poznanie biologii RGK to identyfikacja mechanizmów odpowiedzialnych za oporność na hormonoterapię oraz progresję RGK. Klasteryna to białko opiekuńcze (chaperone), które odpowiedzialne jest za wydłużenie przeżycia komórek nowotworowych. Ten mechanizm ma głównie znaczenie w przebiegu RGK opornego na hormonoterapię. Chi i wsp. (3033) [1] przedstawili wstępne wyniki podawania oligonukleotydu antysens wobec mRNA kodującego klasterynę (OGX-011). Badanie miało charakter wstępny. W trakcie badań doświadczalnych są sposoby dostarczania proleków lub genów zwiększających wrażliwość komórek RGK na terapię (4572, 2522, 3036) [1].

Immunoterapia RGK to obiecująca dziedzina, lecz wymaga wielu badań podstawowych w zakresie identyfikacji antygenów obecnych w komórkach nowotworowych. Realizacja zasad immunoterapii może odbywać się w czterech kierunkach: 1) niespecyficzna stymulacja z zastosowaniem BCG, *M. vacce* oraz talidomidu i cytokin; 2) lecznicze stosowanie autologicznych lub allogenicznych komórek razem z GM-CSF jako szczepionki komórkowe; 3) łączne podawanie lizatów komórek nowotworowych razem z komórkami dendrytycznymi; 4) podawanie do guza nowotworowego wirusów onkolitycznych. Wszystkie sposoby leczenia wymagają obecnie wielu badań i są testowane jako eksperymenty kliniczne.

Immunoterapia z wykorzystaniem PSA i jego formy błonowej (PSMA) polega na podawaniu rekombinowanego białka jako szczepionki przeciwnowotworowej lub stosowanie przeciwciał monoklonalnych wobec antygeny PSA (2584, 2546, 4503) [1]. Innym antygenem jest MUC1, czyli glikoproteina, która jest celem dla komórek T. Zastosowanie szczepionki liposomalnej MUC1 także miało charakter wstępnego doniesienia, w którym badano toksyczność i toleran-

cję (2554, 2523) [1]. Dodatkowo poszukuje się sposobów aktywacji specyficznych komórek T, które będą bezpośrednio lub pośrednio walczyć z komórkami nowotworowymi (2549, 2590, 4565) [1].

Przedstawiony raport pokazuje dużą liczbę zagadnień związanych z RGK. Najważniejsze jest to, że atak względem tej jednostki chorobowej jest związany z wojną totalną, czyli szukaniem niszczenia wielu mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój i postęp RGK. Coraz częściej widać, że prace dotyczące badań podstawowych, tzw. biomedycznych, będą miały znaczenie dla lekarza klinicysty, który stale musi się szkolić w tym zakresie, aby oferować chorym nowoczesne, bezpieczne i skuteczne leczenie.

PIŚMIENNICTWO

1. 40th Annual Meeting Proceedings American Society of Clinical Oncology, June 5-8, 2004, Ernest N. Moriel Convention Center, New Orleans, LA.
2. Djavan B, Remzi M, Zlotta A, et al. *Novel artificial network for early detection of prostate cancer*. J Clin Oncol 2002; 20: 921-9.
3. Punglia RS, D'Amico AV, Catalona WJ, et al. *Effect of verification bias on screening for prostate cancer by measurement of prostate-specific antigen*. New Engl J Med 2003; 349: 335-42.
4. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, et al. *Plasma insulin-like growth factor-1 and prostate cancer risk: a prospective study*. Science 1998; 279: 563-6.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Gabriel Wcisło**

Klinika Onkologii

Wojskowy Instytut Medyczny,

CSK-MON

ul. Szaserów 128

00-909 Warszawa

tel./faks +48 22 610 30 98

e-mail: Gabriel.9318030@pharmanet.com.pl