

Rak gruczołu krokowego jest nadal poważnym wyzwaniem. Na świecie stale obserwuje się ogromną liczbę zachorowań. Rak gruczołu krokowego jest głównie rozpoznawany w krajach wysoko uprzemysłowionych. Sposób odżywiania i tryb życia oraz stężenie androgenów są od dawna znanymi czynnikami, zwiększającymi ryzyko zachorowania na raka gruczołu krokowego. Przez ostatnie 10 lat badania molekularne dostarczyły wielu danych, wskazujących na mechanizmy powstawania raka gruczołu krokowego i jego progresji. Współczesne leczenie raka gruczołu krokowego opiera się na hormonoterapii. Natomiast leczenie raka gruczołu krokowego niezależnego od androgenów opiera się na cytostatykach: docetakselu i estramustynie oraz glikokortykoidach. W przebiegu raka gruczołu krokowego obserwowane są często przerzuty do kości. Długoterminowe leczenie hormonalne prowadzi do zaburzeń metabolizmu kości, co sprzyja w ich środowisku do powstawania przerzutów raka gruczołu krokowego. Kwas zoledronowy jest lekiem bezpiecznym oferującym korzyści kliniczne u chorych na raka gruczołu krokowego opornego na hormonoterapię z przerzutami do kości. Nadal trwają poszukiwania nowych leków, które będą skuteczne podczas leczenia tej trudnej jednostki chorobowej. Imatinib jest blokerem kilku kinaz białkowych, a jedna z nich, która jest związana z receptorem PDGF (płytkowopochodny czynnik wzrostu), może być istotnym celem w leczeniu raka gruczołu krokowego. Witamina D i jej metabolity mogą poprawić skuteczność chemioterapii stosowanej w leczeniu raka gruczołu krokowego.

**Słowa kluczowe:** rak gruczołu krokowego, przerzuty do kości, bisfosfoniany, kwas zoledronowy.

## Nowe możliwości leczenia kwasem zoledronowym przerzutów do kości w przebiegu raka gruczołu krokowego, na tle zdobyczy badań molekularnych

*A novel therapy with zoledronic acid of bone metastasis in advanced prostate cancer reflecting molecular investigations*

Gabriel Wcisto, Sylwia Oborska, Lubomir Bodnar,  
Katarzyna Szarlej-Wcisto, Cezary Szczylik

Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Centralny Szpital Kliniczny MON, Warszawa

### Epidemiologia i demografia raka gruczołu krokowego z uwzględnieniem badań biologicznych i społecznych

Rak gruczołu krokowego jest ogromnym problemem dla lekarzy onkologów i urologów z powodu stale wzrastającej liczby nowych przypadków zachorowań. W Stanach Zjednoczonych i Europie w badaniach sekcyjnych stwierdzono małe ogniska raka w gruczole krokowym u 29 proc. mężczyzn w przedziale wiekowym pomiędzy 30. a 40. rokiem życia. Natomiast wyniki badania autopsyjnego stwierdziły zmiany rakowe w gruczole krokowym u 64 proc. mężczyzn w wieku pomiędzy 60. a 70. rokiem życia [1]. Ryzyko rozwoju raka gruczołu krokowego wynosi 1 zachorowanie wśród 6 mężczyzn, a 1 zgon z powodu tej jednostki chorobowej pojawi się wśród 30 mężczyzn [2]. W roku 2005 w USA odnotowano 232 090 przypadków raka gruczołu krokowego, a zmarło 30 350 mężczyzn [3]. W Polsce nie wiadomo, u ilu mężczyzn w roku 2005 rozpoznano raka gruczołu krokowego, a ilu zmarło z powodu tej choroby nowotworowej. W latach 1988–1992 rozpoznawanie raka gruczołu krokowego dramatycznie wzrastało z powodu wykorzystywania określania stężenia PSA (*prostate specific antigen* – antygen specyficzny gruczołu krokowego) we krwi obwodowej.

Wczesne stadium zaawansowania raka gruczołu krokowego przebiega bezobjawowo. Bardziej zaawansowane stadium jest odpowiedzialne za pojawienie się objawów, takich jak zatrzymanie mikcji, zaburzenie dynamiki mikcji (trudność w rozpoczęciu oddawania moczu oraz jego zaprzestaniu), częste nocne oddawanie moczu, pieczenie i ból w cewce moczowej podczas oddawania moczu, a także pojawienie się krwi w moczu. Czynniki ryzyka zachorowania na raka gruczołu krokowego to wiek (ponad 70 proc. chorych na raka gruczołu krokowego to mężczyźni w wieku powyżej 65. roku życia), przynależność rasowa (najczęściej chorują Afroamerykanie, murzyni afrykańscy i mężczyźni pochodzący z Jamajki – w dalszej części artykułu próba wyjaśnienia biologicznej i niebiologicznej przyczyny tego zjawiska). Badania genetyczne wskazują na rodzinne występowanie raka gruczołu krokowego u 5–10 proc. chorych. Natomiast czynnikiem ryzyka zgonu z powodu raka gruczołu krokowego jest otyłość.

Wśród poznanych biologicznie aktywnych substancji szczególną rolę odgrywa IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*, insulinopodobny czynnik wzrostu 1). Substancja ta jest odpowiedzialna za proliferację komórek nabłonka gruczołu krokowego. IGF-1 jest głównie produkowany w wątrobie i transportowany do tkanek obwodowych poprzez system białek wiążących ten peptyd

Prostate cancer continues to represent a major therapeutic challenge. There is still observed a large number of patients worldwide. This malignancy is mainly diagnosed in industrialized countries. Dietary factors, lifestyle – related factors, and androgens have long been recognized as contributors to the risk of prostate cancer. During the last 10 years, molecular studies have provided unexpected molecular events showing the prostate cancer tumorigenesis and progression. The modern therapy of prostate cancer relies on hormonal therapy. One step further for treatment of androgen-independent prostate cancer means chemotherapy based upon docetaxel, estramustine, and glucocorticoids. Bone metastases are frequent in prostate cancer. One of the drawbacks of long-term hormone therapy has been reported in recent studies as the changed bone metabolism. Long-term treatment of zoledronic acid is safe and gives substantial clinical benefits for men with metastatic hormone-refractory prostate cancer. The huge challenge still exists to seek novel agents which will offer better results in the course of the entity. Imatinib is a well-known agent blocking the function of protein kinases, and one of them is associated with PDGF (platelet-derived growth factor) receptor. The latter could become a target in the treatment of prostate cancer. Vitamin D and its metabolites may improve results of chemotherapy used to control prostate cancer.

**Key words:** prostate cancer, bone metastasis, bisphosphonates, zoledronic acid.

(IGFBP 1-5, czyli IGF *binding protein*). Chan i wsp. [4] ocenili rolę IGF-1 oraz IGF-2, a także IGFBP-3 w powstawaniu raka gruczołu krokowego. Ocenę roli tych białek przeprowadzono na podstawie badań surowicy 152 chorych na raka gruczołu krokowego oraz 152 surowic pochodzących od mężczyzn zdrowych stanowiących grupę kontrolną. Względne ryzyko zachorowania na raka gruczołu krokowego wynosiło 4,3 (CI 95 proc.: 1,8–10,6) u 1/4 mężczyzn, u których stwierdzono stężenie IGF-1 pomiędzy wartościami 293,76–499,6 ng/ml. IGF-1 także jest odpowiedzialny za powstawanie odległych przerzutów bez ingerencji w mechanizmy odpowiedzialne za proliferację, ale w tych przypadkach raka gruczołu krokowego, w których stwierdzono mutację PTEN (antyonkogen zlokalizowany na chromosomie 10 q23) [5].

Wiele czynników społecznych ma wpływ na rozpoznanie raka gruczołu krokowego. Można do nich 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. [6] przebadali 242 chorych na raka gruczołu krokowego, 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 rakiem gruczołu krokowego. Najpóźniej z problemami wynikającymi z przerostu gruczołu krokowego zgłaszają się do lekarza Murzyni, dlatego też często rak ten występuje u nich w formie zaawansowanej. Jednak dokładniejsze badania wskazały, że winowajcą takiego stanu rzeczy jest nie rasa, a brak umiejętności czytania i pisanie [7, 8].

### Leczenie hormonalne raka gruczołu krokowego i powikłania kostne

Leczenie hormonalne raka gruczołu krokowego opiera się na pionierskich odkryciach Hugginsa i Hodgesa [9], którzy wykazali, że zahamowanie działania androgenów prowadzi do opóźnienia wzrostu tego raka.

Leczenie raka gruczołu krokowego 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 raka gruczołu krokowego. W tym kontekście najważniejsze są 2 androgeny: testosteron oraz 5-alfa-dihydrotestosteron. Hormony te działają biologicznie poprzez receptor androgenowy, będący strukturą złożoną z trzech domen, obecny w cytoplazmie komórkowej oraz w jądrze komórkowym po przyłączeniu odpowiedniego liganda. W leczeniu hormonozależnej postaci raka gruczołu krokowego stosuje się leki blokujące receptor androgenowy. Znane są steroidowe antyandrogeny (cyproteron i mifepristone-RU486) oraz niesteroidowe antyandrogeny (hydroksyflutamide, nilutamide i bicalutamide). Tę pierwszą grupę leków stanowią blokery 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 LHRH. Ostatnim etapem hormonoterapii jest stosowanie estrogenów, które mają poprawić jakość życia u chorych z odległymi przerzutami raka gruczołu krokowego.

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 raka gruczołu krokowego niezależnego od deprivacji androgenów. Dodatkowo brak skuteczności leczenia estrogenami nie jest przeciwwskazaniem do leczenia estramustyną [10]. Estrogeny mogą być podawane w postaci wstrzyknięć domięśniowych lub przez systemy

transdermalne [11]. Leczenie hormonami płciowymi żeńskimi związane jest z poprawą jakości życia w postaci lepszej pamięci i poprawy sfery poznawczej [12]. Hormonoterapia drugiego rzutu, w przebiegu niezależnym od androgenów raka gruczołu krokowego, jest prowadzona z zastosowaniem ketokonazolu i aminoglutetamidu. Ryan i wsp. [13] określili przydatność korzystania z oceny stężenia androgenów w surowicy krwi. Badacze wskazali chorych, u których występują korzyści z leczenia ketokonazolem. Pacjenci z podwyższonym stężeniem androstendionu mają większą szansę dłuższej odpowiedzi na leczenie ketokonazolem.

Leczenie hormonalne prowadzące do depriwacji androgenowej nie jest pozbawione efektów ubocznych. W ciągu pierwszych 6–12 mies. leczenia dochodzi do szybkiej utraty gęstości mineralnej kości [14]. Złamania patologiczne kości w przebiegu raka gruczołu krokowego prowadzą do zwiększonej umieralności chorych na tę chorobę. Shahinian i wsp. [15] określili liczbę złamań patologicznych u chorych na raka gruczołu krokowego po leczeniu hormonalnym w porównaniu z chorymi na tę chorobę nowotworową bez takiego leczenia. Analizę przeprowadzono na grupie 50 613 mężczyzn. U chorych, którzy przeżyli przynajmniej 5 lat z rakiem gruczołu krokowego złamania patologiczne odnotowano u 19,4 proc. Natomiast u chorych bez leczenia hormonalnego złamania patologiczne zaobserwowano u 12,6 proc. Analiza proporcjonalnego ryzyka metodą Coxa wskazała pierwsze 12 mies. jako okres szczególnego ryzyka wystąpienia złamania patologicznego, które związane jest z wdrożeniem leczenia analogami LHRH. Po wyczerpaniu możliwości skutecznego leczenia hormonalnego należy zmienić strategię leczenia na inne bardziej agresywne. Badanie CALGB 9663 wykazało, że 10 proc. chorych na raka gruczołu krokowego wykazuje mutację w zakresie receptora androgenowego, co prowadzi do niezależności takiego raka od hormonów płciowych męskich [16].

Powikłania kostne są określone jako wydarzenia związane ze szkieletem kostnym (SRE – *skeletal-related events*) i obejmują: złamania patologiczne, napromienianie kości, leczenie operacyjne oraz złamania kompresyjne kręgosłupa.

Leczenie hormonalne raka gruczołu krokowego jest bardzo silnym czynnikiem ryzyka pojawienia się i nasilenia już istniejącej osteoporozy. Czy można zastosować leczenie prewencyjne przeciwko tej postaci osteoporozy? Tanvetyanon [17] przeanalizował grupę 184 chorych na raka gruczołu krokowego oraz sposoby postępowania z osteoporozą obserwowaną podczas leczenia hormonalnego. W ciągu 3 lat tylko 8,7 proc. chorych miało wykonane badanie absorpcyjno-metryczne kości (DXA). Bisfosfoniary w postaci leków stosowanych doustnie otrzymywało 4,9 proc., a w postaci wlewów dożylnych 0,5 proc. Współczynnik ryzyka wystąpienia przerzutów do kości wynosił 5,6 (95 proc. CI: 1,99–15,6). Lekarze pierwszego kontaktu częściej przepisywali leczenie przeciwosteoporotyczne niż specjaliści. Leczenie opisane przez autora okazało się nieskuteczne, ponieważ inne czynniki ryzyka rozwoju osteoporozy nadal miały wpływ na chorych. Wśród tych czynników znajdowały się: palenie tytoniu, alkoholizm, zaawansowany wiek, niski współczynnik masy ciała, długotrwała hormonoterapia raka gruczołu krokowego, inne choroby, złamania w przeszłości oraz leczenie hormonami steroidowymi.

## **Chemioterapia zaawansowanego raka gruczołu krokowego niezależnego od hormonów płciowych męskich**

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 raka gruczołu krokowego chemioterapia miała marginalne znaczenie z powodu bardzo złych wyników. Ta forma terapii była zarezerwowana dla chorych na raka gruczołu krokowego, niezależnego od leków blokujących receptor androgenowy. Średni czas przeżycia od chwili pojawienia się odpornej na hormonoterapię postaci raka gruczołu krokowego wynosił 6–9 mies. Do niedawna podstawowymi lekami oferowanymi tym chorym była estramustyna i mitoksantrol. Obecnie można zaobserwować intensywne poszukiwania 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 igiet cisu europejskiego (*Taxus baccata*). W onkologii klinicznej docetaksel jest używany od początku lat 90. XX w. 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 liczby badań klinicznych, oceniających przydatność tego leku w postępowaniu z chorymi na raka gruczołu krokowego.

W tab. 1. przedstawiono wyniki dwóch największych kontrolowanych badań przeprowadzonych u chorych na zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na hormonoterapię [18, 19]. Duże nadzieje wiąże się z kojarzeniem docetakselu z innymi lekami, np. hamującymi angiogenezę, jak talidomid, czy też inhibitor proteasomu – bortezomib [20].

## **Patofizjologia przerzutu do kości komórek raka gruczołu krokowego**

Rozwój normalnej kości jest regulowany przez czynniki działające endokrynnie i parakrynnie. Dwa zjawiska stale obserwowane w obrębie kości to: kościotworzenie i kościogubienie. Razem nazywają się one modelowaniem kości. Proces ten odbywa się przez całe życie i odgrywa ważną rolę w fizjologii i patologii kośćca.

Obecność komórek nowotworowych w obrębie tkanki kostnej zaburza naturalną równowagę między osteolizą i osteogenezą. Kluczową rolę odgrywają tu czynniki stymulujące osteoklasty. Białko podobne do parathormonu (PTHrP) oraz interleukiny (szczególnie IL-1, IL-6 i IL-11) stymulują osteoklasty przede wszystkim na drodze pośredniej – poprzez oddziaływanie na osteoblasty i komórki podścieliska szpiku. Pod wpływem wymienionych czynników dochodzi do silnej ekspresji cząsteczek RANKL (ligand RANK) na powierzchni osteoblastów i komórek podścieliska. RANKL wiąże się ze swoim receptorem RANK (*receptor activating nuclear factor- $\kappa$ B*

**Tabela 1.** Wyniki chemioterapii docetaksem i leczenia skojarzonego z preparatami hormonalnymi raka gruczołu krokowego niezależnego od androgenów**Table 1.** Results of treatment with docetaxel and combination with endocrine therapy for androgen – independent prostate cancer

Badanie kliniczne	Dawkowanie docetakselu	Leczenie skojarzone	Odsetek chorych (proc.) ze zmniejszeniem stężenia PSA o >50 proc.	Odsetek (proc.) odpowiedzi częściowych	Całkowity czas przeżycia (mies.)
Petrylak i wsp. [18] – faza III	60 mg/m <sup>2</sup> co 21 dni	estramustyna 280 mg 3 razy dziennie przez 5 kolejnych dni	50	17	18
Tannock i wsp. [19] – faza III	75 mg/m <sup>2</sup> co 21 dni 30 mg/m <sup>2</sup> co tydzień przez 5 tyg.	prednizon 5 mg 2 razy dziennie prednizon 5 mg 2 razy dziennie	45 45	12 8	18,9 17,3

– receptor aktywujący czynnik transkrypcyjny NF-κB), obecnym w dużej ilości na powierzchni osteoklastów i ich prekursorów. Z kolei NF-κB aktywuje ekspresję wielu genów, co prowadzi zarówno do przyspieszenia dojrzewania prekursorów osteoblastów, jak i do aktywacji czynności osteolitycznej form dojrziałych. Prawdopodobnie bardzo ważną rolę w procesie nadmiernej aktywacji osteoklastów przez RANKL odgrywa niedobór OPG (osteoprotegeryny), która jest rozpuszczalnym receptorem wiążącym się z RANKL i blokującym jego dostęp do RANK. Taki scenariusz patologiczny jest obserwowany w przebiegu raka piersi, płuca, nerki, tarczycy i innych.

Niszczenie tkanki kostnej przez osteoklasty powoduje uwolnienie dużych ilości czynników wzrostu, przede wszystkim TGF-β i IGF. Cytokiny te mają nie tylko hamujący wpływ na osteolizę, jak to czyni TGF-β, lub stymulujący na kościotworzenie, jak jest obserwowane w przypadku IGF, ale są również silnymi stymulatorami wzrostu komórek nowotworowych. Ich uwalnianie podczas osteolizy jest prawdopodobnie kluczowym elementem hipotezy błędnego koła, która zakłada istnienie dodatniego sprzężenia zwrotnego między komórkami nowotworowymi, osteoblastami, komórkami podścieliska szpiku kostnego i osteoklastami.

Osteoblasty odgrywają bardzo ważną rolę w powstawaniu ognisk osteosklerotycznych, umiejscowionych w kościach u chorych na raka gruczołu krokowego. Podobne mechanizmy biologiczne biorą udział w powstawaniu ognisk przerzutowych osteosklerotycznych w kościach. Część czynników białkowych modeluje funkcje osteoblastów (BMP, TGF-β, IGF-1, FGF, PDGF, Wnt – skróty wyjaśniono w tab. 2.). Drugą grupą czynników są te, które regulują funkcje podścieliska, np. VEGF. Bardzo istotnym czynnikiem wpływającym na funkcje osteoblastów jest czynnik transkrypcyjny *Osf2/Cbfa1*. U myszy, których pozbawiono ekspresji tego czynnika transkrypcyjnego, zaobserwowano normalnie wyglądający szkielet składający się z chrząstek. Autorzy nie stwierdzili różnicowania się osteoblastów [21, 22].

Mechanizm rozwoju przerzutów osteosklerotycznych jest słabiej poznany. Ważnym ogniwem odpowiedzialnym za powstawanie przerzutów osteosklerotycznych w przebiegu raka gruczołu krokowego jest PSA, który pod względem biochemicznym jest proteazą serynową. PSA dzięki swoim właściwościom biologicznym może rozcinać PTHrP (*parathormon-related peptide* – jest niszczona cząsteczka i w efekcie utrata aktywności biologicznej), czyli głównego czynnika stymulującego aktyw-

ność osteoklastów, co prowadzi do zmniejszenia resorpcji kości i przewagi procesów kościotworzenia [23, 24].

Istotnym stymulatorem kościotworzenia jest endotelina-1, której stężenie w surowicy krwi obwodowej jest podwyższone u pacjentów z przerzutami osteoblastycznymi w przebiegu raka gruczołu krokowego. Od ok. 10 lat wiadomo, że na komórkach raka gruczołu krokowego znajdują się receptory typu A (Eta) dla endoteliny. 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 peptyd ten pobudza komórki raka gruczołu krokowego 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 w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na hormonoterapię. Skuteczność leczenia jest szacowana na ok. 40 proc. odpowiedzi biochemicznych, czyli zmniejszenie wartości PSA. Dodatkowo dobrym markerem w przebiegu leczenia atrasentanem okazuje się być frakcja kostna fosfatazy alkalicznej [25, 26].

Komórki raka gruczołu krokowego syntezują biologicznie aktywne czynniki, które działają parakrynnie na proliferację i różnicowanie osteoblastów. Większość tych czynników (tab. 2.) ma wpływ na zwiększenie proliferacji osteoblastów. PSA oraz uPA modyfikują działanie innych czynników w mikrośrodowisku kości. W wyniku wzrostu proliferacji osteoblastów dochodzi do gromadzenia nowej macierzy kostnej, która tworzy nową kość charakteryzującą się nieregularnym układem włókien kolagenowych [35].

### Farmakologia kliniczna i doświadczalna kwasu zoledronowego

Bisfosfoniary to analogi pirofosforanów, które bardzo silnie wiążą się z hydroksyapatytami kości. To wiązanie następuje w ciągu kilku godzin od chwili ich podania. Akumulacja bisfosfonianów ma miejsce szczególnie w kości bełczkowatej (2–3 razy 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.

**Tabela 2.** Czynniki biologicznie aktywne produkowane przez komórki raka gruczołu krokowego, wpływające na patologiczną modulację kości**Table 2.** Biologically active factors produced by prostate cancer cells which have an impact on pathological bone formation

Czynnik biologicznie aktywny i cytowanie	Miejsce pomiaru stężenia i powstawanie	Komórki docelowego działania	Wpływ na osteoblasty
BMP [27]	przerzuty do kości; linie komórkowe raka gruczołu krokowego	osteoblasty	indukcja różnicowania
TGFbeta [28]	surowica; linie komórkowe raka gruczołu krokowego	osteoblasty	wzrost proliferacji
IGF-1 [4]	surowica	osteoblasty	indukcja różnicowania i wzrost proliferacji
PDGF [29]	gruczoł krokowy	osteoblasty	wzrost proliferacji
FGF [30]	gruczoł krokowy	osteoblasty	indukcja różnicowania i wzrost proliferacji
VEGF [31]	gruczoł krokowy; linie komórkowe raka gruczołu krokowego	osteoblasty, komórki śródbłonka	wzrost proliferacji
WNT [32]	gruczoł krokowy; przerzuty raka gruczołu krokowego do węzłów chłonnych i kości; linie komórkowe raka gruczołu krokowego	osteoblasty	indukcja różnicowania i wzrost proliferacji
ET-1 [33]	surowica	osteoblasty	indukcja różnicowania i wzrost proliferacji
PSA [23,24]	surowica; gruczoł krokowy	PTHrP, IGFBP-3	wzrost proliferacji
uPA [48]	linie komórkowe raka gruczołu krokowego	IGFBP-3	wzrost proliferacji

BMP – bone morphogenetic protein (białko morfogenetyczne kości); TGFbeta – tumor growth factor beta (czynnik wzrostu guza typu beta); IGF – insulin-like growth factor (insulinopodobny czynnik wzrostu); IGFBP-3 – insulin-like growth factor binding protein-3 (białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu typ 3); FGF – fibroblast growth factor (czynnik wzrostu fibroblastów); PDGF – platelet-derived growth factor (płytkowopochodny czynnik wzrostu); VEGF – vascular endothelial growth factor (czynnik wzrostu śródbłonki naczyniowego); WNT – wingless (czynnik transkrypcyjny bezskrzydłości); ET1 – endothelin-1 (endotelina-1); uPA – urokinase-type plasminogen activator (aktywator plazminogenu typu urokinazy); PSA – prostate-specific antigen (antygen specyficzny gruczołu krokowego)

Kwas zoledronowy jest najsilniej działającym bisfosfonianem spośród tych, które weszły do praktyki klinicznej. Jego siła działania antyresorpcyjnego jest 10–100 tys. razy większa w porównaniu z etidronainem, oraz 100–1 000 razy większa od siły działania pamidronianu [36, 37]. Podobnie jak inne bisfosfoniany, kwas zoledronowy silnie wiąże się z substancją mineralną kości. Podczas resorpcji tkanki kostnej jest on uwalniany i następnie pochłaniany przez osteoklasty. Jednakże w przeciwieństwie do bisfosfonianów niezawierających azotu, kwas zoledronowy nie jest metabolizowany przez osteoklasty do związków o właściwościach cytotoksycznych, a zatem jego działanie musi odbywać się przy udziale odrębnych mechanizmów.

Kwas zoledronowy działa przede wszystkim jako inhibitor enzymów katalizujących reakcje szlaku biosyntezy cholesterolu. Dwa metabolity powstające w trakcie tych reakcji – dwufosforan farnezyli oraz dwufosforan geranylgeranyli – odgrywają zasadniczą rolę w utrzymywaniu potencjału proliferacyjnego komórek. Dzieje się tak, ponieważ te dwa związki są niezbędne do przeprowadzenia potranslacyjnej modyfikacji (tzw. prenylacji) białek wiążących trójfosforan guanozyny (GTP), takich jak Ras, Rho i Rac [38]. Z kolei prenylacja jest niezbędna do właściwego umocowania tych białek po cytoplazmatycznej stronie błony komórkowej, co umożliwia ich aktywację. Wymienione białka są silnymi aktywatorami fosforylacji kinaz, które przenoszą sygnały proliferacyjne z błonowych receptorów czynn timerów wzrostu do jądra komórkowego. W jądrze komórkowym aktywowane są czynn timerki transkrypcyjne, które inicjują ekspresję genów kodujących białka bezpośrednio zaangażowane we wzrost i proliferację komórki. Komórki nowotworowe często zawierają

zmutowane geny kodujące wymienione białka, szczególnie Ras. Mutacje powodują stałe utrzymywanie aktywności przez te białka, niezależnie od wpływu zewnątrzkomórkowych czynników wzrostu. W takiej sytuacji komórka posiada nieograniczony potencjał proliferacyjny [39].

Kwas zoledronowy działa przede wszystkim poprzez hamowanie aktywności syntazy difosforanu farnezyli. Działanie to jest zależne od dawki leku. Kwas zoledronowy jest najsilniejszym inhibitorem omawianego enzymu spośród bisfosfonianów stosowanych w praktyce klinicznej, co przekłada się bezpośrednio na jego silne działanie hamujące resorpcję kości [40].

Badania doświadczalne wskazują na kwas zoledronowy jako związek chemiczny, który hamuje wzrost doświadczalnego raka gruczołu krokowego [41], a także hamuje inwazyjność komórek nowotworowych raka piersi i raka gruczołu krokowego [42]. Mechanizm blokujący rozwój przerzutów raka gruczołu krokowego w kościach polega na zahamowaniu czynności osteoblastów i osteoklastów [43]. W badaniu klinicznym obejmującym 30 chorych na różne nowotwory złośliwe, Santini i wsp. [44] wykazali, że kwas zoledronowy wykazuje działanie antyangiogenne.

#### Kliniczne zastosowanie kwasu zoledronowego u chorych na raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości

Powikłania kostne ze strony raka gruczołu krokowego są powszechnym zjawiskiem w przebiegu tej choroby i są obserwowane u 85–100 proc. chorych, którzy umierają z powodu tej choroby oraz mają przerzuty do kości. Ta lokalizacja raka gruczołu krokowego jest odpowiedzialna za bóle

kostne, złamania patologiczne, hiperkalcemię oraz złamania kompresyjne kręgosłupa, co prowadzi do ubytków w zakresie funkcji regulowanych przez układ nerwowy.

Leczenie kwasem zoledronowym chorych na raka gruczołu krokowego opornego na leczenie hormonalne z przerzutami do kości zmniejsza ryzyko wystąpienia złamań patologicznych i innych powikłań w obrębie szkieletu. *The Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group* [45] przeprowadziła badanie obejmujące 643 chorych na raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości. Chorzy byli randomizowani do jednego z trzech ramion i odpowiednio otrzymywali: 1) kwas zoledronowy w dawce 4 mg dożylnie (n=214); 2) kwas zoledronowy w dawce 8/4 mg dożylnie (n=221) lub 3) placebo (n=208). Pacjenci mieli być leczeni 24 mies. Mniejszy odsetek chorych po leczeniu kwasem zoledronowym w dawce 4 mg miał powikłanie kostne (38 proc. vs 49 proc., p=0,028) w porównaniu do chorych, którzy otrzymywali placebo. Średni czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego wynosił 488 dni po leczeniu kwasem zoledronowym w dawce 4 mg, a po stosowaniu placebo to powikłanie pojawiało się po 321 dniach (p=0,009). Pacjenci leczeni kwasem zoledronowym w dawce 8 mg doświadczyli większej liczby powikłań po tej formie terapii w postaci zwiększenia wartości stężenia kreatyniny w porównaniu z grupą chorych leczonych dawką 4 mg. Długoterminowe leczenie kwasem zoledronowym jest bezpiecznym postępowaniem, które przynosi korzyści kliniczne u chorych na zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na hormonoterapię.

Wcześniejsza analiza [46] badanej grupy chorych także wskazała na korzyści ze stosowania leczenia kwasem zoledronowym. 38 proc. chorych otrzymało kwas zoledronowy w dawce 4 mg, 28 proc. – w dawce 8/4 mg, a 31 proc. chorych na raka gruczołu krokowego opornego na hormonoterapię otrzymało placebo. Powikłania kostne po leczeniu kwasem zoledronowym odnotowano u 33,2 proc., natomiast po leczeniu placebo – 44,2 proc. (p=0,021). Czas potrzebny do pojawienia się pierwszego powikłania kostnego po zastosowaniu placebo wyniósł 321 dni, a po leczeniu kwasem zoledronowym w dawce 8/4 mg – 363 dni. Wartości markerów obrotu kostnego (N-telopeptydy, pirydolina, deoksypirydolina mierzone w stosunku do stężenia kreatyniny) były mniejsze w grupie chorych leczonych kwasem zoledronowym w porównaniu do chorych, u których stosowano placebo. Intensywność dolegliwości bólowych w obrębie kośćca oraz ilość zużywanych leków przeciwbólowych były większe po stosowaniu placebo niż po leczeniu kwasem zoledronowym.

Pamidronian także był stosowany do leczenia przerzutów do kości raka gruczołu krokowego opornego na hormonoterapię. Jednak nie było różnicy pomiędzy grupą chorych leczonych pamidronianem w porównaniu do chorych, którzy byli poddani działaniu placebo [47]. Wspólna analiza dwóch wieloośrodkowych kontrolowanych badań klinicznych pokazuje, że nie ma sensu leczyć pamidronianem przerzutów do kości w przebiegu raka gruczołu krokowego opornego na hormonoterapię.

Badanie kliniczne MRC PRO5 [48] miało za zadanie wykazać, jakie korzyści kliniczne oferuje leczenie klodronianem stosowanym u chorych na raka gruczołu krokowego wrażli-

wego na hormonoterapię, u których stwierdzono obecność ognisk przerzutowych w kościach. Chorzy byli randomizowani do ramienia badanego, w którym otrzymywali klodronian stosowany doustnie w dawce 520 mg lub do ramienia kontrolnego, w którym stosowano placebo przez 3 lata. Chorzy poddani leczeniu klodronianem uzyskali dłuższy czas przeżycia bez powikłań kostnych w porównaniu z grupą placebo, ale ta różnica nie osiągnęła znamienności statystycznej (HR=0,79, 95 proc. CI: 0,61–1,02; p=0,066). Podobnie było z oceną czasu całkowitego przeżycia (HR=0,80, 95 proc. CI: 0,62–1,03; p=0,082). Natomiast chorzy poddani leczeniu klodronianem mieli większy odsetek powikłań w zakresie przebiegu pokarmowego wynikający z toksyczności tego leku.

Leczenie hormonalne raka gruczołu krokowego prowadzi do utraty masy kostnej jako powikłania po tej formie leczenia. Suplementacja doustna preparatami wapnia i witaminy D jest nie skuteczna w leczeniu tego powikłania, dlatego w przyszłości stosowanie bisfosfoniomów może zahamować proces utraty masy kostnej [49]. Dodatkowo istnieją przesłanki do leczenia tej przypadłości z zastosowaniem kwasu zoledronowego u chorych na raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię [50].

Tematem już dokładnie opisanym w piśmiennictwie polskim i zagranicznym jest problem walki z hiperkalcemią nowotworową. Kwas zoledronowy jest najskuteczniejszym lekiem stosowanym w tej szczególnej sytuacji klinicznej [51]. W tab. 3. przedstawiono wyniki kilku najważniejszych badań kontrolowanych dotyczących zastosowania kwasu zoledronowego u chorych na raka gruczołu krokowego opornego na hormonoterapię.

### **Potencjalne możliwości leczenia zaawansowanego raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości z zastosowaniem kwasu zoledronowego i innych nowych leków**

Leczenie celowane wobec określonego białka, które jest produktem onkogenu, pozostaje wyzwaniem dla współczesnej onkologii technologicznie głęboko powiązanej z biologią molekularną. Pierwszym lekiem tego rodzaju jest imatinib, który został racjonalnie zaprojektowany, aby blokować funkcje kinazy białkowej odpowiedzialnej za onkogenezę. Tymi kinazami są: Bcr/Abl, PDGFR (receptor PDGF) oraz c-Kit [52].

W przypadku chorych na raka gruczołu krokowego niezależnego od androgenów, z przerzutami do kości, Tiffany i wsp. [53] zastosowali skojarzone leczenie imatinibu z kwasem zoledronowym. Badanie przeprowadzono na grupie 15 chorych skarżących się na bóle kostne z powodu progresji choroby zasadniczej. Chorzy otrzymywali wlewy dożylnie kwasu zoledronowego w dawce 4 mg co 28 dni, a imatinib doustnie w dawce 400 mg. Jednak brak aktywności tego schematu leczenia, wyrażony brakiem zmniejszenia dolegliwości bólowych oraz brakiem zmian w stężeniu PSA, zmusił autorów do zaprzestania kontynuowania tej próby klinicznej. Stąd dalsze poszukiwania nowych celów molekularnych w przebiegu raka gruczołu krokowego, których blokowanie pozwoli poprawić wyniki leczenia tej tak ważnej społecznie jednostki chorobowej.

Płytkowopochodny czynnik wzrostu (PDGF) odgrywa istotną rolę w patofizjologii raka gruczołu krokowego, szczególnie

**Tabela 3.** Wyniki badań klinicznych leczenia kwasem zoledronowym i innymi bisfosfonianami przerzutów do kości raka gruczołu krokowego  
**Table 3.** Results of clinical trials of treatment with zoledronic acid and other bisphosphonates in prostate cancer patients with bone metastasis

Autorzy i rok publikacji	Rodzaj badania klinicznego	Liczba pacjentów	Korzyści kliniczne
Saad i wsp. 2004 [45]	kontrolowane placebo, badanie z randomizacją	N=643 KZ 4 mg – 214 KZ 8/4 mg – 221 placebo – 208  15 mies. leczenia zakończyło KZ 4 mg – 49 KZ 8/4 mg – 37 placebo – 36	średni czas do pierwszego powikłania kostnego odpowiednio: 488 dni; 363 dni; 321 dni (HR 95 proc. CI: 0,677 (0,505–0,908) p=0,009)
Saad i wsp. 2002 [46]	kontrolowane placebo, badanie z randomizacją	N= 643 KZ 4 mg – 214 KZ 8/4 mg – 221 placebo – 208	odsetek powikłań kostnych odpowiednio: 33,2 proc.; 38,5 proc.; 44,2 proc. Statystycznie znamienne różnica pomiędzy KZ 4 mg i placebo p=0,021
Small i wsp. 2003 [47]	kontrolowane placebo, badanie z randomizacją – pula dwóch badań klinicznych	N=378 PAM – 182 placebo – 196	PAM nie zmniejsza dolegliwości bólowych kości zajętych przerzutami raka gruczołu krokowego oraz nie zmniejsza liczby powikłań kostnych w porównaniu z grupą otrzymującą placebo
Dearnaley i wsp. 2003 [48]	kontrolowane placebo, badanie z randomizacją, podwójnie ślepe	N=311 KLO – 155 placebo – 156	czas wolny od progresji zmian w kościach dłuższy po leczeniu KLO (HR=0,79, 95 proc. CI: 0,61–1,02; p=0,066 – bez znamienności statystycznej); dłuższy czas całkowitego przeżycia (HR=0,80, 95 proc. CI: 0,62–1,03; p=0,082 – bez znamienności statystycznej)

N – całkowita liczba chorych biorących udział w badaniu (total number of patients participating in the study); KZ – kwas zoledronowy (zoledronic acid); KLO – klodronian (clodronian); PAM – pamidronian

w powstawaniu przerzutów do kości. W przebiegu raka gruczołu krokowego stwierdzono ekspresję tego receptora w 88 proc. guzów pierwotnych i 80 proc. ognisk przerzutowych. Badania doświadczalne przeprowadzone na liniach komórkowych wskazują na silne działanie niszczące skojarzonego stosowania imatinibu z pochodną cyklofosfamidu i estramustyną na komórki raka gruczołu krokowego wrażliwe na androgeny, a także niezależne od hormonów płciowych męskich [54]. Badania doświadczalne przeprowadzone *in vivo* wykazały skuteczność skojarzonego leczenia imatinibem z taksanami u myszy z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości [55–57]. Mathew i wsp. [58] przeprowadzili badanie fazy I w grupie 28 chorych na zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na hormonoterapię, z przerzutami do kości. Autorzy wykazali dobrą tolerancję leczenia docetakselem w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> podawanego co tydzień razem z imatinibem w dawce doustnej 600 mg dziennie.

Obok PDGF także receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) odgrywa istotną rolę w powstawaniu przerzutów do kości w przebiegu raka gruczołu krokowego niezależnego od hormonów płciowych męskich. Ten ostatni czynnik jest odpowiedzialny za podziały komórkowe, migracje komórek nowotworowych, angiogenezę oraz przeżycie samych komórek nowotworowych. Skojarzone leczenie z zastosowaniem leków blokujących kinazy białkowe tworzące PDGFR, czyli imatinib, EGFR, tj. PKI166 razem z paklitaksellem jest skuteczne i pozwala sądzić, że w przyszłości taki schemat leczenia będzie badany u ludzi [59].

Inny kierunek nowoczesnej terapii raka gruczołu krokowego będzie związany z radioterapią w połączeniu z imatinibem. Russell i wsp. [60] wykazali, że komórki glejaków poddane

działaniu imatinibu są bardziej wrażliwe na promieniowanie jonizujące poprzez zahamowanie aktywności białka Rad51 (istotny składnik szlaku naprawy pęknięć podwójnej nici DNA).

Witamina D jest lekiem, który może przynieść poprawę wyników chemioterapii u chorych na raka gruczołu krokowego. Sama witamina D i jej metabolity wykazują bezpośrednie działanie hamujące na komórki raka gruczołu krokowego. Badania epidemiologiczne sugerowały, że związek pomiędzy stężeniem witaminy D w surowicy a zachorowaniem na raka gruczołu krokowego jest odwrócony. Cholekalcyferol, który jest substancją prekursorową dla kalcytriolu, hamuje wzrost i inwazyjność komórek raka gruczołu krokowego [61]. Ikezoe i wsp. [62] wykazali bezpośredni kontakt pomiędzy 1,25-dwuhydroksywitaminą D<sub>3</sub> a jądrowym czynnikiem transkrypcyjnym (CCAAT/enhancer-binding protein delta), który był odpowiedzialny za hamowanie proliferacji komórek raka gruczołu krokowego w tym modelu badawczym. Natomiast 25-hydroksywitamina D<sub>3</sub>, oprócz hamowania stopnia proliferacji komórek raka gruczołu krokowego była odpowiedzialna za indukcję apoptozy [63].

Tiffany i wsp. [64] przeprowadzili badanie fazy I/II u chorych na raka gruczołu krokowego niezależnego od androgenów. Grupa 24 chorych (11 bez wcześniejszej chemioterapii, 13 chorych po leczeniu docetakselem) została poddana terapii z zastosowaniem kalcytriolu w dawce 60 mikrogramów doustnie dnia 1., estramustyny w dawce 280 mg 3 razy dziennie przez 5 kolejnych dni oraz docetakselu podawanego doustnie w dawce 70 mg/m<sup>2</sup> po 1. cyklu leczenia. Ten schemat leczenia powtarzano co 21 dni do łącznej liczby 12. Leczenie było dobrze tolerowane. U 6 chorych bez wcześniejszego leczenia chemicznego stwierdzono zmniejszenie stężenia PSA

spełniające kryteria odpowiedzi biochemicznej. Natomiast w grupie chorych uprzednio leczonych docetaksem kryteria odpowiedzi biochemicznej stwierdzono u jednego chorego.

Monoterapia cholekalcyferolem była oceniana przez Woo i wsp. [65] w grupie 15 chorych na raka gruczołu krokowego. Badani otrzymywali lek w dawce 50 µg dziennie. U 9 chorych stężenia PSA pozostawały niezmiennie lub zmniejszały się, a najdłużej tę reakcję obserwowano przez 21 mies. Dodatkowo mediana podwojenia czasu wzrostu stężenia PSA zwiększyła się z 14,3 mies. do 25 mies. Kolejne pochodne witaminy D są obecnie testowane. Parikalcytiol jest analogiem witaminy D, który został zastosowany u 18 chorych na raka gruczołu krokowego niezależnego od androgenów. Chociaż autorzy [66] nie zaobserwowali obiektywnych odpowiedzi po leczeniu parikalcytiolem, to wykazali korzystny efekt w postaci zmniejszenia się stężenia parathormonu (PTH). Wysokie stężenie tego hormonu jest złym czynnikiem prognostycznym co do czasu całkowitego przeżycia chorych na zaawansowanego raka gruczołu krokowego.

Cząsteczki RNA są bardzo poważnym narzędziem służącym do wyłączenia genów. Informacyjne (*messenger*) RNA jest odpowiedzialne za ekspresję genu i powstawanie białka. Natomiast krótkie odcinki podwójnego RNA w wyniku interferencji (dlatego RNAi) z określoną sekwencją są w stanie wyłączyć tę odpowiednią sekwencję. Obecnie wiadomo, że zjawisko RNAi jest związane z 4 klasami cząsteczek RNA: 1) siRNA (*short interfering* RNA – są to cząsteczki o podwójnej nici i długości 18–22 nukleotydów, które mają aktywność katalityczną i wycinają odpowiednie fragmenty mRNA); 2) miRNA (*microRNA* – krótkie 19–25 nukleotydów jednoniciowe cząsteczki, które blokują syntezę białek); 3) tncRNA (*tiny non-coding* RNA – drobne cząsteczki, ewolucyjnie konserwatywne i nie jest znana ich funkcja); 4) smRNA (*small modulatory* RNA – odkryte w 2005 r. dwuniciowe cząsteczki, które umożliwiają ekspresję specyficznych genów tylko w neuronach dojrziałych myszy) [67].

Technika siRNA została zastosowana w układzie doświadczalnym w przebiegu raka gruczołu krokowego do blokowania specyficznego genu w przerzutach tego raka do kości. Linia komórkowa raka gruczołu krokowego wykazywała aktywność lucyferazy GL3. Po wszczępieniu tych komórek do organizmu myszy po ok. tygodniu pojawiły się ogniska przerzutowe w kościach. Następnie wstrzyknięto tym chorym zwierzętom kompleks atelokolagen połączony z siRNA, który hamował aktywność lucyferazy GL3 [68]. Autorzy obserwowali wybitne zmniejszenie aktywności badanej lucyferazy. W ten sposób po raz pierwszy badacze japońscy wykazali działanie *in vivo* siRNA w przypadku przerzutów raka gruczołu krokowego do kości.

Współczesna technologia molekularna będzie oferowała nowe substancje, które po dokładnym przebadaniu przedklinicznym oraz po pomyślnym przejściu przez fazy badań klinicznych staną się lekami dostępnymi w leczeniu wielu chorób nowotworowych. Tak stało się z imatinibem, czyli pierwszym lekiem molekularnie zaprojektowanym, a obecnie stosowanym w kilku jednostkach chorobowych. Pierwsze dane kliniczne wskazują na korzyści z leczenia skoja-

zonego polegającego na łączeniu klasycznej chemioterapii z nowymi lekami. Ten kierunek też jest warty odnotowania.

## Piśmiennictwo

1. Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, Heilbrun LK, Cassin BJ, Pontes JJ, Haas GP. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. *In Vivo* 1994; 8: 439-43.
2. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 23-47.
3. [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov)
4. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Gann PH, Ma J, Wilkinson P, Hennekens CH, Pollak M. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science* 1998; 279: 563-6.
5. Reiss K, Wang JY, Romano G, Furnari FB, Cavenee WK, Morrione A, Tu X, Baserga R. IGF-I receptor signaling in a prostatic cancer cell line with a PTEN mutation. *Oncogene* 2000; 19: 2687-94.
6. Chen RC, Clark JA, Mitchell SP, et al. Treatment mismatch in early prostate cancer: an empirical measure of patient-physician communication. *Proc ASCO* 2004; 23: 397a.
7. Lyons EA, Knight SJ, Wolf MS, et al. Race and literacy effects on prostate cancer biology and access. *Proc ASCO* 2004; 23: 521a.
8. Golub RM, Knight SJ, Pickard S, et al. Problems measuring prostate-related utilities in low-literacy patients. *Proc ASCO* 2004; 23: 548a.
9. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: the effects of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphates in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293-7.
10. Garcia JA, Weinberg V, Rini BI, et al. Prior estrogen therapy as a predictor of response to subsequent estramustine – based therapy in androgen-independent prostate cancer patients. *Proc ASCO* 2004; 23: 404a.
11. Kohli M, Alikhan MA, Spencer HJ, et al. Phase I trial of intramuscular estradiol valerate in hormone refractory prostate cancer. *Proc ASCO* 2004; 23: 436a.
12. Bloomfield DJ, Shilling V, Edginton T, et al. A longitudinal pilot study to investigate whether hormonal therapy for prostate cancer affects cognition. *Proc ASCO* 2004; 23: 417a.
13. Ryan CJ, Halabi S, Kaplan E, et al. Use of adrenal androgen levels to predict response to ketoconazole in patients with androgen independent prostate cancer: results from CALGB 9583. *Proc ASCO* 2004; 23: 395a.
14. Daniell HW, Dunn SR, Ferguson DW, Lomas G, Niaz Z, Stratte PT. Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2000; 163: 181-6.
15. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 154-64.
16. Taplin ME, Rajeshkumar B, Halabi S, et al. Cancer and Leukemia Group B Study 9663. Androgen receptor mutations in androgen-independent prostate cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9663. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2673-8.
17. Tanvetyanon T. Physician practices of bone density testing and drug prescribing to prevent or treat osteoporosis during androgen deprivation therapy. *Cancer* 2005; 103: 237-41.
18. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1513-20.
19. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502-12.
20. Oudard S, Medioni J, Scotte F, Banu E. Prostate cancer: update. *Bull Cancer* 2005; 92: 865-73.
21. Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, Ridall AL, Karsenty G. Osf2/Cbfa1: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell* 1997; 89: 747-54.
22. Ducy P, Schinke T, Karsenty G. The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance. *Science* 2000; 289: 1501-4.



23. Cramer SD, Chen Z, Peehl DM. Prostate specific antigen cleaves parathyroid hormone-related protein in the PTH-like domain: inactivation of PTHrP-stimulated cAMP accumulation in mouse osteoblasts. *J Urol* 1996; 156: 526-31.
24. Iwamura M, Hellman J, Cockett AT, Lilja H, Gershagen S. Alteration of the hormonal bioactivity of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) as a result of limited proteolysis by prostate-specific antigen. *Urology* 1996; 48: 317-25.
25. Carducci M, Nelson JB, Saad F, et al. Effects of atrasentan on disease progression and biological markers in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer: phase 3 study. *Proc ASCO* 2004; 23: 383a.
26. Carr RA, Hosmane B, Andre A, et al. Atrasentan pharmacokinetics and endothelin pharmacodynamic in a phase 2 study of patients with asymptomatic hormone-refractory prostate cancer. *Proc ASCO* 2004; 23: 435a.
27. Autzen P, Robson CN, Bjartell A, Malcolm AJ, Johnson MI, Neal DE, Hamdy FC. Bone morphogenetic protein 6 in skeletal metastases from prostate cancer and other common human malignancies. *Br J Cancer* 1998; 78: 1219-23.
28. Shariat SF, Shalev M, Menesses-Diaz A, Kim IY, Kattan MW, Wheeler TM, Slawin KM. Preoperative plasma levels of transforming growth factor beta(1) (TGF-beta(1)) strongly predict progression in patients undergoing radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2856-64.
29. Funa K, Nordgren H, Nilsson S. In situ expression of mRNA for proto-oncogenes in benign prostatic hyperplasia and in prostatic carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1991; 25: 95-100.
30. Matuo Y, Nishi N, Matsui S, Sandberg AA, Isaacs JT, Wada F. Heparin binding affinity of rat prostatic growth factor in normal and cancerous prostates: partial purification and characterization of rat prostatic growth factor in the Dunning tumor. *Cancer Res* 1987; 47: 188-92.
31. Ferrer FA, Miller LJ, Andrawis RI, Kurtzman SH, Albertsen PC, Laudone VP, Kreutzer DL. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in human prostate cancer: in situ and in vitro expression of VEGF by human prostate cancer cells. *J Urol* 1997; 157: 2329-33.
32. Chen G, Shukeir N, Potti A, Sircar K, Aprikian A, Goltzman D, Rabbani SA. Up-regulation of Wnt-1 and beta-catenin production in patients with advanced metastatic prostate carcinoma: potential pathogenetic and prognostic implications. *Cancer* 2004; 101: 1345-56.
33. Nelson JB, Hedican SP, George DJ, Reddi AH, Piantadosi S, Eisenberger MA, Simons JW. Identification of endothelin-1 in the pathophysiology of metastatic adenocarcinoma of the prostate. *Nat Med* 1995; 1: 944-9.
34. Rabbani SA, Desjardins J, Bell AW, Banville D, Mazar A, Henkin J, Goltzman D. An amino-terminal fragment of urokinase isolated from a prostate cancer cell line (PC-3) is mitogenic for osteoblast-like cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 173: 1058-64.
35. Koutsilieris M. Osteoblastic metastasis in advanced prostate cancer. *Anticancer Res* 1993; 13: 443-50.
36. Green JR, Rogers MJ. Pharmacologic profile of zoledronic acid: A highly potent inhibitor of bone resorption. *Drug Dev Res* 2002; 55: 210-24.
37. Widler L, Jaeggi KA, Glatt M, et al. Highly potent geminal bisphosphonates. From pamidronate disodium (Aredia) to zoledronic acid (Zometa). *J Med Chem* 2002; 45: 3721-38.
38. Zhang FL, Casey PJ. Protein prenylation: molecular mechanisms and functional consequences. *Ann Rev Biochem* 1996; 65: 241-69.
39. Oliff A. Farnesyltransferase inhibitors: targeting the molecular basis of cancer. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1423: C19-C30.
40. Coxon FP, Helfrich MH, Van't Hof R, Sebt S, Ralston SH, Hamilton A, Rogers MJ. Protein geranylgeranylation is required for osteoclast formation, function, and survival: inhibition by bisphosphonates and GGTI-298. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1467-76.
41. Lee MV, Fong EM, Singer FR, Guenette RS. Bisphosphonate treatment inhibits the growth of prostate cancer cells. *Cancer Res* 2001; 61: 2602-8.
42. Boissier S, Ferreras M, Peyruchaud O, et al. Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases. *Cancer Res* 2000; 60: 2949-54.
43. Corey E, Brown LG, Quinn JE, Poot M, Roudier MP, Higano CS, Vessella RL. Zoledronic acid exhibits inhibitory effects on osteoblastic and osteolytic metastases of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 295-306.
44. Santini D, Vincenzi B, Dicuonzo G, et al. Zoledronic acid induces significant and long-lasting modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 2893-7.
45. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al.; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 879-82.
46. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al.; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1458-68.
47. Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, Petrone S, Kowalski MO. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4277-84.
48. Dearnaley DP, Sydes MR, Mason MD, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PR05 Trial). *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1300-11.
49. Saad F. Bone loss in prostate cancer: evolution, treatment and prevention. *Can J Urol* 2005; 12 (suppl. 1): 71-6.
50. Saad F, McKiernan J, Eastham J. Rationale for zoledronic acid therapy in men with hormone-sensitive prostate cancer with or without bone metastasis. *Urol Oncol* 2006; 24: 4-12.
51. Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 558-67.
52. Guilhot R. Indications for imatinib mesylate therapy and clinical management. *Oncologist* 2004; 9: 271-81.
53. Tiffany NM, Wersinger EM, Garzotto M, Beer TM. Imatinib mesylate and zoledronic acid in androgen-independent prostate cancer. *Urology* 2004; 63: 934-9.
54. Kubler HR, van Randenborgh H, Treiber U, et al. In vitro cytotoxic effects of imatinib in combination with anticancer drugs in human prostate cancer cell lines. *Prostate* 2005; 63: 385-94.
55. Mathew P, Fidler IJ, Logothetis CJ. Combination docetaxel and platelet-derived growth factor receptor with imatinib mesylate in prostate cancer. *Semin Oncol* 2004; 31 (Suppl. 6): 24-9.
56. Uehara H, Kim SJ, Karashima T, et al. Effects of blocking platelet-derived growth factor-receptor signaling in a mouse model of experimental prostate cancer bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 458-70.
57. Corcoran NM, Costello AJ. Combined low-dose imatinib mesylate and paclitaxel lack synergy in an experimental model of extra-osseous hormone-refractory prostate cancer. *BJU Int* 2005; 96: 640-6.
58. Mathew P, Thall PF, Jones D, et al. Platelet-derived growth factor receptor inhibitor imatinib mesylate and docetaxel: a modular phase I trial in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3323-9.
59. Kim SJ, Uehara H, Yazici S, et al. Simultaneous blockade of platelet-derived growth factor-receptor and epidermal growth factor-receptor signaling and systemic administration of paclitaxel as therapy for human prostate cancer metastasis in bone of nude mice. *Cancer Res* 2004; 64: 4201-8.
60. Russell JS, Brady K, Burgan WE, Cerra MA, Oswald KA, Camphausen K, Tofilon PJ. Gleevec-mediated inhibition of Rad51 expression and enhancement of tumor cell radiosensitivity. *Cancer Res* 2003; 63: 7377-83.
61. Tokar EJ, Webber MM. Cholecalciferol (vitamin D3) inhibits growth and invasion by up-regulation nuclear receptors and 25-hydroxylase (CYP27A1) in human prostate cancer cells. *Clin Exp Metastasis* 2005; 22: 275-84.
62. Ikezoe T, Gery S, Yin D, O'Kelly J, Binderup L, Lemp N, Taguchi H, Koeffler HP. CCAAT/enhancer-binding protein delta: a molecular target of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in androgen-responsive prostate cancer LNCaP cells. *Cancer Res* 2005; 65: 4762-8.

63. Swamy N, Chen TC, Peleg S, et al. Inhibition of proliferation and induction of apoptosis by 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-3beta-(2)-Bromoacetate, a nontoxic and vitamin D receptor-alkylating analog of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> in prostate cancer cells. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 8018-27.
64. Tiffany NM, Ryan CW, Garzotto M, Wersinger EM, Beer TM. High dose pulse calcitriol, docetaxel and estramustine for androgen independent prostate cancer: a phase I/II study. *J Urol* 2005; 174: 888-92.
65. Woo TC, Choo R, Jamieson M, Chander S, Vieth R. Pilot study: potential role of vitamin D (Cholecalciferol) in patients with PSA relapse after definitive therapy. *Nutr Cancer* 2005; 51: 32-6.
66. Schwartz GG, Hall MC, Stindt D, Patton S, Lovato J, Torti FM. Phase I/II study of 19-nor-1alpha-25-dihydroxyvitamin D<sub>2</sub> (paricalcitol) in advanced, androgen-insensitive prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11 (24 Pt 1): 8680-5.
67. Novina CD, Sharp PA. The RNAi revolution. *Nature* 2004; 430: 161-4.
68. Takeshita F, Minakuchi Y, Nagahara S, et al. Efficient delivery of small interfering RNA to bone-metastatic tumors by using atelocollagen in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 12177-82.

**Adres do korespondencji**

dr med. **Gabriel Wcisto**  
Klinika Onkologii  
WIM, CSK MON  
ul. Szaserów 128  
00-909 Warszawa  
tel./faks +48 22 610 30 98  
e-mail: Gabriel.9318030@pharmanet.com.pl