

# Postępy w diagnostyce i leczeniu raka gruczołu krokowego

Manish Kohli, MD<sup>1</sup>

Donald J. Tindall, PhD<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Oncology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

<sup>2</sup> Department of Urology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

New Developments in the Medical Management of Prostate Cancer

Mayo Clin Proc 2010;85(1):77-86

Tłum. lek. Paweł Lesiak

## W SKRÓCIE

Rak gruczołu krokowego (inaczej stercza) stanowi istotne obciążenie dla publicznej ochrony zdrowia i jest główną przyczyną chorobowości i umieralności związanej z nowotworami złośliwymi w USA, mimo że w ostatniej dekadzie roczna umieralność z powodu tego nowotworu się zmniejszyła. Przyczyny tego optymistycznego zjawiska pozostają niejasne, prawdopodobnie pewną rolę odegrało tu kilka czynników. W artykule dokonano przeglądu najnowszych osiągnięć w leczeniu raka gruczołu krokowego, które zawdzięczamy coraz lepszemu rozumieniu biologii tego nowotworu. Na potrzeby tej pracy przejrano pozycje piśmiennictwa dostępne w 2009 r. w wyszukiwarce PubMed, wykorzystując następujące słowa kluczowe: *prostatic neoplasms* (nowotwory gruczołu krokowego), *castration* (kastacja), *androgen receptor* (receptor androgenowy), *hormonal therapy* (hormonoterapia) oraz *chemotherapy* (chemioterapia). Szczególny nacisk położono na badania kliniczne dotyczące leczenia zaawansowanego raka gruczołu krokowego opublikowane w ostatnich 5-10 latach. Przedstawiono również nowe leki hormonalne, których punktem uchwytu jest receptor androgenowy, i ich zastosowanie w leczeniu zaawansowanego raka gruczołu krokowego.

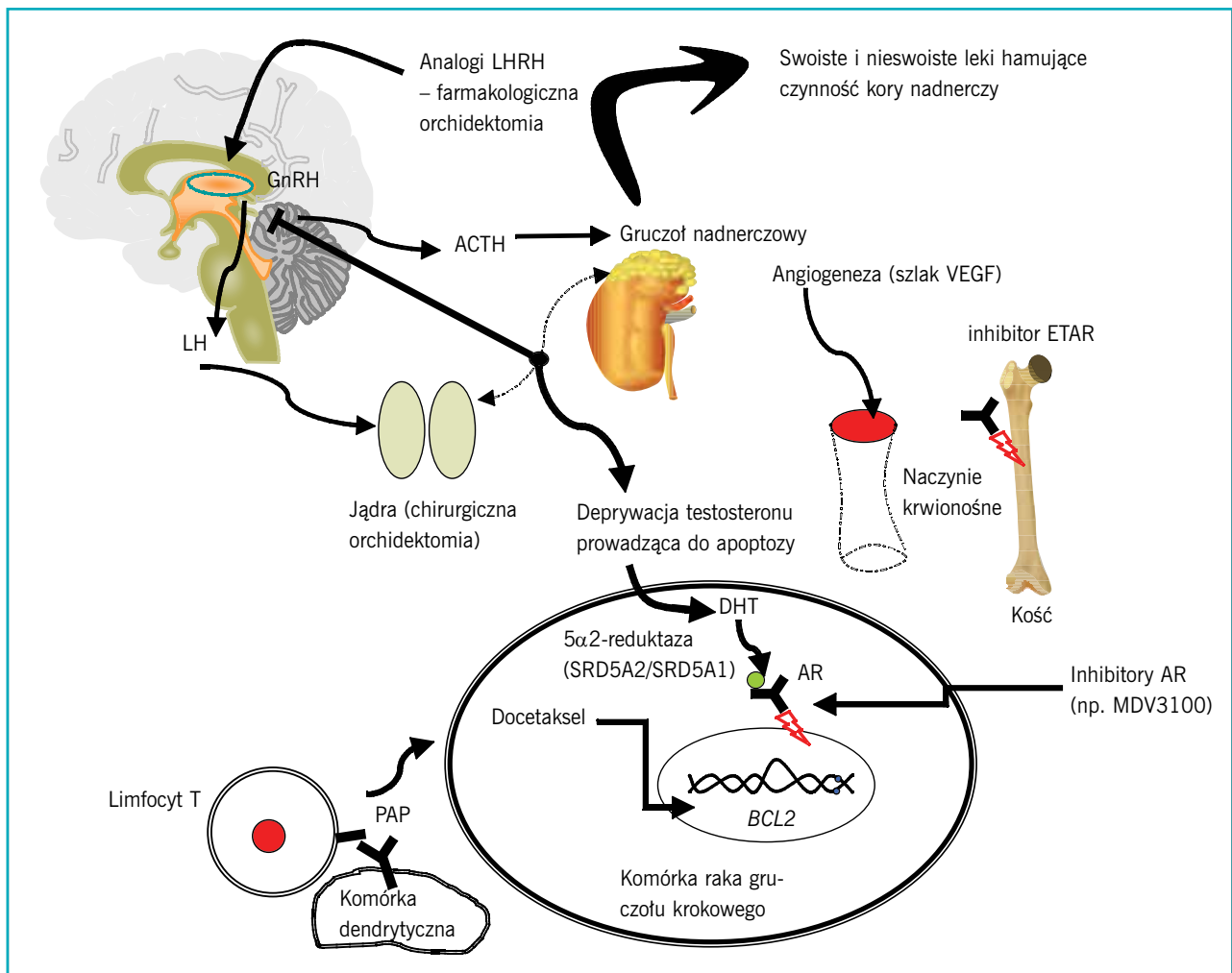
**R**ak gruczołu krokowego znacząco wpływa na ogólną chorobowość i umieralność z powodu nowotworów złośliwych w krajach wysokorozwiniętych. W 2008 r. był on najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym u mężczyzn w USA; z jego powodu doszło do 28 660 zgonów,<sup>1</sup> w związku z czym stał się drugim nowotworem, z powodu którego umierało najczęściej Amerykanów. Roczna umieralność na raka gruczołu krokowego od 10 lat jednak się zmniejsza. Prawdopodobnie wpływa na to kilka czynników, niemniej nie mamy na ten temat pełnej wiedzy. Redukcja umieralności wynika na pewno z rozpowszechnienia ostatnio nowych leków, które wpływają na mechanizmy leżące u podstaw inicjacji i progresji raka gruczołu krokowego. Podobny związek czasowy obserwuje się też, jeśli chodzi o powszechne zastosowanie oznaczenia stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA – *prostate-specific antigen*) w wykrywaniu, diagnostyce, leczeniu i monitorowaniu raka gruczołu krokowego. Oznaczanie stężenia PSA w badaniach przesiewowych zwiększyło szanse chorych na wcześniejsze wdrożenie potencjalnie radykalnego leczenia w momencie, gdy choroba ma jeszcze charakter miejscowy.<sup>2,3</sup> Co więcej, udowodniono, że radykalna prostatektomia zmniejsza umieralność z powodu raka gruczołu krokowego i ryzyko wystąpienia późniejszych przerzutów w porównaniu z baczoną obserwacją (strategia *watchful waiting*), przynajmniej w grupie pacjentów, u których chorobę wykryto bez badania przesiewowego wykorzystującego oznaczenie stężenia PSA.<sup>4</sup> Powyższe fakty nie dowodzą bezpośrednio, że wspomniane badanie wpływa na zmniejszenie rocznej umieralności z przyczyn nowotworowych w USA. Należy jednak przypuszczać, że upowszechnienie badań PSA i wczesne leczenie raka gruczołu krokowego w stadium miejscowego zaawansowania mogły

przyczynić się do wspomnianej redukcji rocznej umieralności z powodu nowotworu w USA. W artykule przedstawiono przegląd najnowszych osiągnięć w leczeniu raka gruczołu krokowego, opartych na coraz lepszym rozumieniu biologii tego nowotworu.

## Oznaczanie PSA w badaniach przesiewowych

Swoisty antygen sterczowy jest proteazą serynową, której oznaczenie upowszechniło się w praktyce klinicznej po 1988 r. Jest najlepiej poznanym członkiem rodziny kalikrein – proteaz będących największą znaną grupą białek kodowanych przez sąsiadujące geny ludzkiego genomu, zgrupowanych w 300-kilobazowym [1 kilobaza (kb) = 1000 par zasad – przyp. tłum.] regionie chromosomu 19 (19q13.4). Oznaczanie stężenia PSA w surowicy stosuje się powszechnie w diagnostyce raka gruczołu krokowego. Badanie to wykorzystuje się też w monitorowaniu nawrotu choroby nowotworowej po wstępnym leczeniu oraz w ocenie skuteczności terapii. Mimo że badanie to wykonuje się od 1988 r., jego wartość jako testu przesiewowego nadal budzi kontrowersje, ponieważ w żadnym badaniu klinicznym nie wykazano, że oznaczanie PSA w badaniach przesiewowych wpływa na zmniejszenie umieralności na raka gruczołu krokowego. W związku z tym rekomendacje dotyczące stosowania oznaczania PSA jako badania przesiewowego są sprzeczne.

Ostatnio opublikowano wyniki dwóch dużych badań klinicznych z randomizacją, w których oceniano wartość oznaczania PSA jako testu przesiewowego. W badaniu PLCO<sup>5</sup> (Prostate, Lung, Cervical, Ovarian screening) wzięło udział 76 693 Amerykanów (wiek 50-74 lata). Losowo przydzielono ich do grupy, w której prowadzono badanie przesiewowe polegające na corocz-



**Rycina. Patofizjologia i punkty docelowe w leczeniu raka gruczołu krokowego**

ACTH (*adrenocorticotropic hormone*) – hormon adrenokortykotropowy, AR (*androgen receptor*) – receptor androgenowy, DHT (*dihydrotestosterone*) – dihydrotestosteron, GnRH (*gonadotropin-releasing hormone*) – gonadoliberyna, LH (*luteinizing hormone*) – hormon luteinizujący, LHRH (*luteinizing hormone-releasing hormone*) – hormon uwalnający hormon luteinizujący, PAP (*prostate acid phosphatase*) – kwasna fosfataza sterczowa. Rozszerzenia pozostałych skrótów znajdują się w słowniczku na końcu artykułu.

nym oznaczeniu stężenia PSA oraz badaniu *per rectum*, lub do grupy objętej standardową opieką lekarza rodzinnego. Głównym punktem oceny końcowej była umieralność z powodu raka gruczołu krokowego w trakcie 7-letniej obserwacji. W badaniu więcej przypadków tego nowotworu wykryto u mężczyzn, u których przeprowadzono badanie przesiewowe z oznaczaniem PSA. Niemniej w grupie tej nie odnotowano znacząco mniejszej liczby zgonów wskutek tej choroby. Należy zauważyć, że u prawie 40% pacjentów z grupy kontrolnej objętych standardową opieką wykonano rutynowe oznaczenie stężenia PSA. Drugie badanie – ER-SPC (European Randomized Study for reducing Prostate Cancer)<sup>6</sup> – objęło 162 387 Europejczyków (wiek 55-69 lat). Losowo przydzielono ich do grupy, w której prowadzono badania przesiewowe, bądź do grupy kontrolnej. Głównym punktem oceny końcowej była 25% redukcja umieralności wskutek raka gruczołu krokowego w grupie pacjentów objętych badaniami przesiewowymi. Czas obserwacji wyniósł 8,8 roku w grupie poddawanej bada-

niom przesiewowym i 9 lat w grupie kontrolnej. Według autorów badania oznaczenie stężenia PSA zmniejsza umieralność z powodu raka gruczołu krokowego, jednak kosztem nadrozpoznawalności (*overdiagnosis*) i nadmiernego leczenia (*overtreatment*). Bezwzględna różnica pod względem liczby zgonów między grupą kontrolną a grupą objętą badaniami przesiewowymi wyniosła 0,71 zgonu z powodu raka gruczołu krokowego na 1000 mężczyzn. Zatem aby zapobiec jednemu zgonowi, badaniami przesiewowymi należałoby objąć 1410 mężczyzn przez 9 lat. Stwierdzono też, że aby zapobiec jednemu zgonowi z powodu tego nowotworu, należy leczyć 48 pacjentów.

Wyniki tego badania wskazują ponownie na problem wyborów, przed jakimi staje każdy publiczny system opieki zdrowotnej, i których na pewno nie uniknie się przy określaniu strategii badań przesiewowych w kierunku choroby nowotworowej. Na początku prowadzenia badań przesiewowych w kierunku raka piersi włączenie do nich klasycznej mammografii (u kobiet z grupy

średniego ryzyka) zaowocowało redukcją bezwzględnego ryzyka zgonu z powodu tego nowotworu o 0,05%. Wtedy też, podobnie jak w przypadku oznaczania PSA, pojawił się problem nadrozpoznowalności i nadmiernego leczenia rzędu ok. 30% (bezwzględny wzrost ryzyka – 0,5%). Oznacza to, że aby przedłużyć życie 1 kobiety, należy objąć 10-letnimi badaniami przesiewowymi grupę 2000 kobiet. Na dodatek w tym czasie na podstawie mammografii u 10 zdrowych kobiet zostanie rozpoznany rak piersi i zostaną one poddane niepotrzebnemu leczeniu.<sup>7</sup> Statystyki poprawiły się po wprowadzeniu cyfrowej mammografii, można więc przypuszczać, że wartość badania PSA wzrośnie po odkryciu nowych biomarkerów. Oprócz rozwoju programów badań przesiewowych opartych na oznaczaniu stężenia PSA w surowicy w ostatniej dekadzie nastąpił istotny rozwój wiedzy na temat biologii raka gruczołu krokowego, co ma istotne znaczenie dla wykrywania i prognozowania w przypadkach tej choroby.

### Patogeneza na poziomie molekularnym

Choć nie wyodrębniono konkretnego zdarzenia na poziomie molekularnym, które odpowiadałoby za inicjację procesu kancerogenezy, uważa się, że ważną rolę w rozwoju inwazyjnych nowotworów gruczołu krokowego odgrywają aberracje chromosomalne prowadzące do fuzji genów dla czynników transkrypcyjnych o działaniu onkogenym swoistym dla raka gruczołu krokowego.<sup>8</sup> Powtarzające się fuzje genów dotyczące dwóch członków rodziny onkogennych czynników transkrypcyjnych ETS (rozwinęcia skrótów nazw genów znajdują się w słowniczku na końcu artykułu), czyli ERG i ETV1, oraz nie-translacyjnego regionu 5' Tmprss2 na chromosomie 21 są identyfikowane w 50-70% komórek złośliwych zlokalizowanych guzów. Fuzja Tmprss2 i ERG skutkuje androgeną regulacją ERG; stwierdza się ją w każdej komórce złośliwej w obrębie guza, co sugeruje, że odgrywa rolę w inicjacji procesu nowotworzenia. Niemniej fuzji tych nie wykrywa się we wszystkich przypadkach śródnałonkowej neoplazji gruczołu krokowego poprzedzającej rozwój raka inwazyjnego. Nie wiadomo też, czy istnieje związek między fuzjami genowymi a innymi zmianami, takimi jak utrata PTEN, aktywacja szlaku kinazy PI3 czy amplifikacja MYC, które są stosunkowo często obserwowane w raku gruczołu krokowego.<sup>9</sup>

Rola, jaką wspomniane wyżej fuzje genowe mogą odgrywać w procesie rozwoju raka gruczołu krokowego, jest niezależna od innych powszechnie znanych czynników ryzyka, takich jak występowanie choroby u członków rodziny. W metaanalizie wykazano, że zbiorczy iloraz szans (*pooled OR*) wystąpienia raka gruczołu krokowego u mężczyzn mających jednego krewnego pierwszego stopnia z tą chorobą nowotworową wynosi 2,5.<sup>10,11</sup> W związku z tą obserwacją przeprowadzono ocenę zmian występujących w genomie ludzkim jako potencjalnej przyczyny rozwoju raka gruczołu krokowego. W dużych badaniach nad powiązaniem zmian występujących w genomie, które przeprowadzono w populacjach zamieszkujących różne krainy geograficzne, wskazano wiele powszechnie występujących czynników ryzyka w obrębie germinal-

negu DNA, np. polimorfizm pojedynczych nukleotydów (SNPs – *single-nucleotide polymorphisms*) w regionie 8q24.<sup>12,13</sup> Nieprawidłowości te wiążą się z wyższym ilorazem szans rozwoju raka gruczołu krokowego.<sup>14</sup> Co więcej, jak wyliczono ostatnio, obecność pojedynczego SNP niesie ze sobą jedynie marginalny, statystycznie nieistotny wzrost ryzyka (szacowany OR 1,64; 95% CI, 1,34-2,00). Może się ono jednak zwiększać w przypadku obecności innych tego typu nieprawidłowości genetycznych – przy obecności ponad pięciu SNPs skumulowany OR rozwoju raka gruczołu krokowego wynosi aż 11,26% (95% CI, 4,74-24,75).<sup>14,15</sup>

Ocena ryzyka rozwoju raka gruczołu krokowego zaowocowała też wdrożeniem chemioprewencji w grupach zwiększonego ryzyka (przynależność etniczna, dodatni wywiad rodzinny, zmiany przednowotworowe, wysokie stężenie PSA, określone zmiany w zakresie genomu lub opisane powyżej fuzje genowe). Większość tych terapii opiera się na zablokowaniu jednego z etapów produkcji testosteronu, ponieważ poznano wpływ czynników transkrypcyjnych, a szczególnie aktywowanego hormonalnie receptora androgenowego, na proces rozwoju raka gruczołu krokowego.

### Biologia receptora androgenowego

Leczenie raka gruczołu krokowego z zastosowaniem terapii antyandrogenowej (ADT – *androgen deprivation therapy*) pozostaje podstawową metodą postępowania w zaawansowanej postaci choroby. Na rycinie przedstawiono główne szlaki patofizjologiczne i punkty o podstawowym znaczeniu z punktu widzenia leczenia zaawansowanego raka gruczołu krokowego (zarówno te już obecnie wykorzystywane, jak i te, nad których zastosowaniem nadal trwają prace), czyli punktu uchwytu leków. Pierwsze spostrzeżenia związane z terapią raka gruczołu krokowego pochodzą z obserwacji Hugginsa i Hodgesa,<sup>16</sup> którzy zauważyli, że orchidektomia spowalnia wzrost guza. Z ich prac wynika, że wzrost guza jest uzależniony od głównego męskiego hormonu płciowego – testosteronu. W kolejnych latach wyjaśniono rolę androgennej osi hormonalnej i receptora androgenowego w prawidłowym rozwoju gruczołu krokowego oraz koniecznych do jego rozwoju interakcji między komórkami zrębu a komórkami nabłonka stymulujących zależne od hormonów różnicowanie nabłonka gruczołowego;<sup>17</sup> zaobserwowano również zaburzenia tych subtelnych interakcji podczas inicjacji i progresji.

Testosteron jest produkowany w komórkach śródmiąższowych Leydiga pod wpływem wydzielanej pulsacyjnie w przednim płacie przysadki luteoliberyny (LH-RH – *luteinizing hormone-releasing hormone*), której wydzielanie jest z kolei regulowane w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego osi przysadkowo-gonadальной przez krążący testosteron. Większość krążącego testosteronu związana jest z globuliną wiążącą hormony płciowe i albuminami. Zaledwie 1-2% znajdującego się w krążeniu testosteronu występuje w postaci niezwiązanej i wnika do komórek docelowych gruczołu krokowego, jąder, nadnerczy, skóry, mięśni, kości oraz tkanki tłuszczowej, a następnie ulega nieodwracalnej konwersji do metabolitu o silniejszym działaniu biologicznym – dihydrotestosteronu (DHT) – przy udziale 5 $\alpha$ -reduktazy (5 $\alpha$ R) w niektórych, ale

nie we wszystkich, tkankach (zależy to od obecności w tkance izoenzymu 1 lub 2 5 $\alpha$ R).<sup>18</sup> DHT oraz testosteron wpływają na komórki poprzez wiązanie z receptorem androgenowym (AR – *androgen receptor*), cząsteczką o masie 110 kDa (kilodaltonów) z licznej rodziny receptorów jądrowych – aktywowanych ligandem czynników transkrypcyjnych, które w stanie niezwiązanym znajdują się głównie w przedziale cytoplazmatycznym komórek zrębu i nabłonka gruczołu krokowego. DHT w porównaniu z testosteronem charakteryzuje się większym powinowactwem do AR, jego efekt biologiczny jest silniejszy i znacznie wolniej dysocjuje on z wiązania z receptorem. Przed aktywacją przez ligand cytoplazmatyczny AR występuje w postaci nieaktywnego, stabilnego kompleksu z białkami z grupy białek szoku cieplnego. Aktywacja przez ligand powoduje odłączenie receptora od białek szoku cieplnego, dimeryzację receptora i translokację do wnętrza jądra komórkowego.<sup>19</sup> W jądrze AR przyłącza się do elementów odpowiedzi hormonalnej w obszarach promotorowych i wzmacniających docelowych genów takich jak *PSA*, co prowadzi do zapoczątkowania transkrypcji informacyjnego RNA (*messenger RNA, mRNA*). Wyjaśnienie strukturalnych i czynnościowych związków AR z funkcjonowaniem gruczołu krokowego pozwoliło na opracowanie metody postępowania prewencyjnego i leczniczego ukierunkowanego na androgeną oś hormonalną na kolejnych etapach rozwoju raka. Najnowsi antagoniści AR (np. MDV3100,<sup>20</sup> związek antyandrogeny drugiej generacji przeznaczony do leczenia zaawansowanego raka gruczołu krokowego) są oceniane w trzeciej fazie badań klinicznych. Związki te oparte na cząsteczce diarylotiohydantoiny działają poprzez wiązanie z AR, które w zaawansowanym stadium raka gruczołu krokowego podlegają nadmiernej ekspresji, przy czym powinowactwo tych leków do AR jest wielokrotnie większe niż stosowanych dotąd antyandrogenów (bikalutamidu i flutamidu). Mają one również zdolność hamowania translokacji receptora androgenowego, zaburzają wiązanie DNA z elementami odpowiedzi hormonalnej oraz rekrutację koaktywatorów,<sup>20</sup> dzięki czemu działanie przeciwnowotworowe jest wieloczynnikowe.

### Leczenie ukierunkowane na oś testosteron-AR

Celem terapii hormonalnej w raku gruczołu krokowego jest odcięcie komórek nowotworu od androgenów. Regresja guza w mechanizmie apoptozy może być indukowana chemicznie poprzez działanie analogów LH-RH bądź chirurgicznie na drodze orchidektomii, która zmniejsza wewnątrzkomórkowe stężenie DHT i w konsekwencji powoduje śmierć (na drodze apoptozy) androgenozależnych komórek nowotworu.<sup>21</sup> Deprywacja androgenowa, choć nie prowadzi do wyleczenia, spowalnia rozwój choroby, poprawia jakość życia, wydłuża nieco czas przeżycia<sup>22</sup> i wywołuje odpowiedź biochemiczną w postaci zmniejszenia stężenia PSA. Jeśli po wstępnej redukcji stężenia PSA w surowicy obserwuje się stopniowy jego wzrost, uważa się, że doszło do progresji choroby.<sup>23</sup> Średni czas wystąpienia progresji choroby u pacjentów, u których wyjściowo obserwowano dobrą odpowiedź biochemiczną na deprywację androgenową, wynosi 18-30 miesięcy.<sup>24-26</sup> Przed rozpoczęciem hormonoterapii stężenie PSA w surowicy ściśle koreluje ze

stopniem zaawansowania choroby, nie ma ono jednak określonej wartości prognostycznej czy predykcyjnej,<sup>23</sup> prawdopodobnie z powodu znacznej niejednorodności raka gruczołu krokowego i różnie nasilonej produkcji PSA. Co za tym idzie, korelacja bezwzględnego stężenia PSA przed leczeniem z długoterminową skutecznością terapii bądź czasem przeżycia musi być jeszcze potwierdzona. Istnieją jednak doniesienia potwierdzające, że zdolność przewidywania na podstawie oznaczeń PSA szybkiej reakcji na rozpoczętą deprywację androgenową może być przydatna klinicznie.<sup>26</sup> Łącznie u 76% chorych w zaawansowanym stadium choroby poddawanych ADT może dojść do zmniejszenia stężenia PSA w początkowym okresie terapii do mniej niż 4,0 ng/ml (aby przeliczyć na  $\mu\text{g/l}$ , pomnóż przez 1,0). Szybką reakcją na leczenie częściej odnotowywano u chorych z niemymi klinicznie, nielicznymi przerzutami niż u pacjentów z klinicznie jawnymi przerzutami (92% v. 70%). Zazwyczaj najniższe stężenie PSA w surowicy osiąga się po 2,5-4,0 miesiącach od rozpoczęcia deprywacji androgenowej.<sup>26,27</sup> Inne parametry, które mogą być określane za pomocą badania PSA, np. czas zmniejszenia patologicznego stężenia PSA do wartości prawidłowych czy kinetyka PSA (czas podwojenia stężenia PSA, szybkość zmian stężenia PSA), również były przedmiotem badań klinicznych i wydają się mieć pewną wartość prognostyczną. Niemniej nie ustalono, czy skuteczność terapii hamującej wydzielanie androgenów należy oceniać na podstawie pomiarów bezwzględnych wartości stężeń PSA czy też jego kinetyki.<sup>28</sup> Brak wartości prognostycznej badania PSA w ocenie odległych wyników leczenia uświadomił badaczom konieczność znalezienia innego, dodatkowego biomarkera raka gruczołu krokowego. Odkrycie nowych, opartych na genomice i proteomice biomarkerów pomoże lepiej identyfikować chorych, którzy odniosą największe korzyści z zastosowania terapii hormonalnej,<sup>29,30</sup> co ma znaczenie o tyle, że stosowanie ADT może powodować działania niepożądane. Rozpoczynając deprywację androgenową, wprowadza się organizm w stan andropauzy, co łączy się z licznymi, długotrwałymi działaniami niepożądanymi, takimi jak osteoporoza, utrata libido, zwiększone ryzyko wystąpienia dużej depresji, cukrzyca i chorób układu krążenia,<sup>31,32</sup> objawy andropauzy czy wyczerpanie;<sup>33</sup> czas występowania tych zmian może być różny i zależy głównie od długości terapii hormonalnej.

Choć terapia antyandrogenowa pozostaje złotym standardem w przypadkach zaawansowanych hormonozależnych nowotworów gruczołu krokowego, to pojawiły się ostatnio doniesienia, że nawrót tego raka po kastracji pozostaje wrażliwy na blokadę receptora androgenowego, nie jest więc ani „hormonooporny”, ani „niezależny od androgenów” – terminów tych używano do tej pory, opisując progresję zaawansowanego raka gruczołu krokowego po deprywacji androgenowej. Funkcja AR mimo niewielkiej ilości krążących androgenów jest zachowana, o czym świadczy zwiększony poziom mRNA w tkance nowotworu w okresie wznowy po kastracji w porównaniu z guzami hormonozależnymi, a także powtórna ekspresja niektórych genów regulowanych przez androgeny w okresie klinicznej oporności na leczenie hormonalne,<sup>34,35</sup> co wskazuje na przetrwanie aktywności komórkowej ścieżki

sygnałowej AR. Co więcej, mimo że stężenie testosteronu i DHT w surowicy po deprivacji androgenowej jest znacznie mniejsze, w tkance nowotworu w okresie progresji odnotowuje się wysokie stężenia androgenów, zarówno w gruczole krokowym,<sup>36</sup> jak i w przerzutach.<sup>37</sup> Androgeny te nadal kontrolują transkrypcję za pośrednictwem AR i stymulują ekspresję genów regulowanych przez androgeny, takich jak PSA, co często poprzedza jawny klinicznie nawrót choroby.<sup>36,37</sup> Wykazano wiele zmian na poziomie molekularnym i komórkowym ułatwiających aktywację AR; amplifikacja genu dla AR ułatwia jego aktywację przy znacznie niższych stężeniach androgenów; zwiększona ekspresja wielu białek koaktywatorów poprawia aktywację AR; pozostałe ścieżki sygnałowe, takie jak szlak kinazy AKT1-PI3 czy szlaki MAPK, również aktywują AR; zmiany w obrębie sekwencji umożliwiające nabycie nowych funkcji (*gain-of-function*) receptora androgenowego pozwalają na swego rodzaju promiskuityzm AR – wiązanie z ligandami innymi niż DHT, w tym z antyandrogenami<sup>38</sup> i steroidami androgenowymi o słabszym działaniu, takimi jak androstenedion. Dlatego, choć źródłem androgenów tkankowych mogą być nadnercza i guz, kontynuacja leczenia hamującego czynność AR w momencie wystąpienia nawrotu choroby po ADT, polegająca na blokowaniu czynności enzymów nadnerczowych biorących udział w syntezie testosteronu oraz DHT, znów stała się przedmiotem zainteresowania. Stosowana niedawno terapia hormonalna drugiego rzutu, w której podawano kombinację leków o nieswoistym działaniu adrenolitycznym, takich jak ketokonazol i hydrokortyzon,<sup>39</sup> spowodowała redukcję stężenia PSA o ponad 50% u 27% pacjentów, wiązała się jednak z poważnymi działaniami niepożądanymi, takimi jak apatia, wysypka, niedoczynność tarczycy, mielotoksyczność, nudności i wymioty.<sup>39-41</sup> Ostatnio w badaniu klinicznym, w którym brali udział pacjenci z nawrotem raka gruczołu krokowego po kastracji, oceniano skuteczność abirateronu – selektywnego nieodwracalnego inhibitora CYP17 (17hydroksylazy/C17,20-liazy) o budowie steroidowej, mającego zdolność blokowania dwóch enzymów istotnych w procesie syntezy testosteronu.<sup>42</sup> Pierwsze oceny działania tego proleku wskazują, że jego stosowanie zmniejszyło o ponad 50% stężenie PSA u 67% pacjentów z nawrotem zaawansowanego raka gruczołu krokowego po kastracji. Stwierdzono też radiologicznie potwierdzoną odpowiedź na terapię u chorych, u których standardowe leczenie antyandrogenowe było nieskuteczne. Działania niepożądane wywołane przez abirateron były dobrze tolerowane przez pacjentów i obejmowały: nadciśnienie tętnicze, hipokaliemię i retencję płynów w organizmie.<sup>43,44</sup> Wyniki te wyglądają szczególnie obiecująco na tle podejmowanych w przeszłości prób hamowania produkcji testosteronu w nadnerczach u pacjentów z nawrotem po kastracji za pomocą takich leków jak aminoglutetymid czy ketokonazol, które są słabymi i nieselektywnymi inhibitorami nadnerczowego enzymu CYP17 biorącego udział w syntezie testosteronu w nadnerczach.<sup>41</sup>

Kolejny sposób redukcji stężenia aktywnego testosteronu w tkankach docelowych wiąże się z zjawiskiem nadmiernej ekspresji w komórkach gruczołu krokowego izoenzymów 1 i 2 5 $\alpha$ R,

kluczowego enzymu w procesie konwersji testosteronu do DHT. Cytoplazmatyczny DHT umożliwia wnikanie aktywowanego AR do jądra, co prowadzi do transkrypcji regulowanych przez androgeny genów, takich jak PSA, kalikreina 2, oraz genów regulujących cykl komórkowy i decydujących o przeżyciu komórki.<sup>38</sup> Na poziomie molekularnym zahamowanie tego enzymu prowadzi do zmniejszenia aktywności szlaków komórkowych (w mechanizmie *down-regulation*) wiążących się z metabolizmem, aktywnością katalityczną, wzrostem komórki, metabolizmem białek, przewodzeniem sygnałów i syntezą białek proapoptotycznych, takich jak kaspaza 7 i 8.<sup>45</sup> Na poziomie tkankowym z kolei działanie inhibitorów 5 $\alpha$ R wyraża się zmniejszeniem gęstości naczyń mikrokrążenia,<sup>46</sup> zwiększeniem powierzchni atroficznego nabłonka oraz wzrostem stosunku masy zrębu do masy aktywnej wydzielniczo tkanki.<sup>47</sup> Dwa leki skuteczne w hamowaniu 5 $\alpha$ R w obrębie gruczołu krokowego to finasteryd cechujący się większym powinowactwem do izoenzymu 2 5 $\alpha$ R oraz dutasteryd, który z równą siłą hamuje obydwa izoenzymy. Stosuje się je raczej w zapobieganiu niż w leczeniu raka gruczołu krokowego. Korzyści wynikające ze stosowania tych leków potwierdziło badanie PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial),<sup>48</sup> które trwało 7 lat i objęło grupę 18 882 mężczyzn. Wykazano w nim, że finasteryd znacząco (o 24,8%) zmniejsza ryzyko zachorowania na raka gruczołu krokowego w porównaniu z placebo. REDUCE (Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events) to niedawno przeprowadzone badanie kliniczne z randomizacją, kontrolowane placebo. Trwało 4 lata i wzięło w nim udział ok. 8000 mężczyzn z grupy podwyższonego ryzyka zachorowania na raka gruczołu krokowego. Jego celem była ocena zmniejszenia liczby przypadków zachorowania na ten nowotwór po zastosowaniu dutasterydu.<sup>49</sup> Wyniki badania są obiecujące; pokazują, że hamowanie obydwu izoenzymów 5 $\alpha$ R może zapobiegać wystąpieniu raka gruczołu krokowego.

Ścieżka sygnałowa receptora androgenowego może być modyfikowana również przez inne ligandy, np. witaminę D, która nasila efekt hamowania wzrostu raka gruczołu krokowego.<sup>50</sup> Witamina D jest hormonem steroidowym modulującym homeostazę wapniową, który wpływa na przebudowę tkanki kostnej i gospodarkę mineralną głównie przez działanie na swoiste jądrowe receptory obecne w przewodzie pokarmowym, nerkach i kościach. Witamina D jest syntetyzowana w skórze z 7-dehydrocholesterolu przy udziale światła słonecznego, następnie ulega hydroksylacji w wątrobie do 25-hydroksycholekalcyferolu, który przechodzi dalszą hydroksylację w nerkach do 1,25-dihydrocholekalcyferolu lub kalcytriolu. Z danych epidemiologicznych wynika, że niskie stężenie witaminy D odgrywa rolę w inicjacji i progresji karcinogenezy w obrębie gruczołu krokowego.<sup>51</sup> W związku z tym przeprowadzono badania nad zastosowaniem witaminy D w zapobieganiu i leczeniu raka gruczołu krokowego. W badaniach przedklinicznych stwierdzono, że kalcytriol wykazuje wieloczynnikowe działanie przeciwnowotworowe na różne rodzaje nowotworów złośliwych, w tym raka gruczołu krokowego,<sup>52</sup> łącząc się z obecnym w zmienionym nowotworowo nabłonku receptorem witaminy D.<sup>53</sup> Stosowanie witaminy D hamuje proliferację komór-

Tabela. Terapie celowane, wpływające na szlaki związane z rozwojem raka gruczołu krokowego – podsumowanie

Klasa/Kategoria	Szlaki molekularne lub swoiste geny będące punktem uchwytu terapii	Lek
Wpływające na receptor androgenowy	Inhibitory AR lub hydrolaza cytochromu 17/hamowanie CYP17 (17hydroksylazy/C17, 20-liazy) na szlaku przemian w osi nadnerczy	Octan abirateronu <sup>41-44</sup> MDV3100 <sup>20</sup>
Zapobieganie nowotworom	Inhibitory 5 $\alpha$ R	Finasteryd/dutasteryd <sup>45-49</sup>
O działaniu na receptory witaminy D	Receptor jądrowy	(Kalcysterol) DN-101 <sup>50-56</sup>
Czynniki wzrostu związane z przeżyciem komórki	Szlak PTEN-AKT-mTOR	Hamowanie mTOR przez temsyrolimus i ewerolimus <sup>62</sup>
Leki cytotoksyczne	Regulacja BCL2; działanie oparte na mikrotubulach (lub skierowane na mikrotubule)	Docetaksel <sup>64,65</sup>
Angiogeneza	Oś angiogenezy KDR (dawniej VEGFR), oparta na PDGFR	Bewacyzumab, <sup>73</sup> Talidomid <sup>79</sup>
Receptor endoteliny A	Patofizjologia kości	Atrasentan <sup>78</sup>
Immunoterapia	Autologiczna DC i allogeniczna z całych komórek	Sipuleucel-T i GVAX, anty-CLA4 <sup>80,81,83</sup>

AR (*androgen receptor*) – receptor androgenowy, DC (*dendritic cell*) – komórka dendrytyczna. Resztę skrótów zamieszczono w słowniczku na końcu artykułu.

rek nowotworu, stymuluje apoptozę i zatrzymanie cyklu komórkowego w obrębie nowotworu. W badaniach *in vitro* w komórkach raka gruczołu krokowego poddanych działaniu kalcytriolu obserwowano wzrost stężenia mRNA i białek wchodzących w skład AR, nasilone przenikanie AR do jądra komórkowego i zwiększone wiązanie z ligandem,<sup>54,55</sup> nie jest jednak jasne, czy witamina D łączy się bezpośrednio z AR. W związku z tym dokładny mechanizm przeciwnowotworowego działania kalcytriolu pozostaje nieznan. Zastosowanie kalcytriolu u pacjentów z nawrotem raka gruczołu krokowego zmniejszało stężenie PSA, ale powodowało również poważne działanie niepożądane w postaci hiperkalcemii.<sup>56</sup> W dalszych badaniach klinicznych z użyciem kalcytriolu lub jego analogów (np. DN-101, doustnego kalcytriolu w wysokich dawkach przeznaczonych do leczenia nowotworów) wykazano jednak skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tych leków w leczeniu nawrotowego raka gruczołu krokowego po kastracji.<sup>57</sup> Wstępne rezultaty tych badań zachęciły do przeprowadzenia większego badania klinicznego II fazy z randomizacją, w którym oceniano skuteczność podawanego w odstępach tygodniowych docetakselu i prednizonu w skojarzeniu z DN-101 lub bez niego u chorych z nawrotem raka gruczołu krokowego po kastracji. Wykazano w nim mniejsze ryzyko zgonu u pacjentów, którzy otrzymywali chemioterapię w połączeniu z DN-101.<sup>57</sup> Badanie kliniczne III fazy oceniające tę samą kombinację leków przerwano z powodu zbyt dużej liczby zgonów w grupie pacjentów otrzymującej chemioterapię w skojarzeniu z DN-101. Prowadzenie dalszych badań nad stosowaniem tego leku u pacjentów z nawrotowym rakiem gruczołu krokowego po kastracji może być zbyt ryzykowne, trwają jednak badania kliniczne oceniające toksyczność i skuteczność stosowania innych analogów

witaminy D w profilaktyce oraz leczeniu raka gruczołu krokowego w różnych stadiach zaawansowania.

## Chemioterapia

Oprócz receptorów jądrowych i białek regulatorowych odgrywających znaczącą rolę w biologii raka gruczołu krokowego do najważniejszych zjawisk patologicznych odpowiedzialnych za wzrost komórek nowotworu należą deregulacja ekspresji i zmiany sekwencji genu *PTEN*, które występują z dużą częstotliwością w przypadkach zaawansowanego raka gruczołu krokowego i prowadzą do patologicznej aktywacji kinazy AKT, a następnie mTOR<sup>58-60</sup> i FOX, co z kolei przyspiesza wzrost guza.<sup>61</sup> Utrata *PTEN* również pozwala na fosforylację wewnątrzkomórkowego białka BAD przez aktywowaną AKT, co skutkuje uwalnianiem białka BCL2 o działaniu antyapoptotycznym i tym samym zwiększa przeżywalność komórek nowotworowych<sup>61</sup> oraz przyczynia się znacząco do progresji choroby. Ta oś sygnałowa jest obecnie punktem uchwytu wielu terapii. Przykładowo, w badaniach laboratoryjnych oceniane są inhibitory mTOR (np. RAD-001 czy ewerolimus) stosowane pojedynczo bądź w skojarzeniu<sup>62</sup> u pacjentów z nawrotem zaawansowanego raka gruczołu krokowego po kastracji; stan ten charakteryzuje się licznymi zaburzeniami, m.in. aktywacją ścieżki sygnałowej EPHB2 (znanej dawniej jako ERK) MAPK<sup>63</sup> oraz aberracjami w zakresie genu *PTEN* powodującymi zaburzenia regulacji osi PTEN-AKT-mTOR. Wyniki badań klinicznych nad lekami swoistymi wobec tych szlaków są na razie skąpe.

Jak dotąd w największym stopniu wykorzystano w leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego ścieżkę sygnałową *BCL2*. W 2004 r. po raz pierwszy wykazano, że chemioterapia z zastoso-

waniem docetakselu przedłuża czas przeżycia pacjentów z nawrotem raka gruczołu krokowego po kastracji. Docetaksel to taksoid upośledzający depolimeryzację mikrotubul, przez co następuje przerwanie procesu mitozy, zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G<sub>2</sub>M oraz inicjacja apoptozy. W dwóch dużych badaniach klinicznych z randomizacją<sup>64,65</sup> wykazano, że terapia oparta na docetakselu powoduje zwiększenie mediany przeżyć u pacjentów z nawrotowym rakiem gruczołu krokowego po kastracji w porównaniu ze stosowanym dotychczas leczeniem z użyciem mitoksantronu i prednizonu mającym na celu tylko łagodzenie objawów w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej.<sup>66,67</sup> Docetaksel nie tylko wykazuje działanie proapoptotyczne osiągane dzięki stabilizacji mikrotubul, ale też na drodze hamowania funkcji BCL2, kluczowego dla przeżycia komórek guza mechanizmu, który jest uruchamiany na skutek wpływu patologicznie zmienionego genu *PTEN* na ścieżkę sygnałową AKT. Komórki niezależne od androgenów wykazują nadekspresję *BCL2* niezależnego od ścieżki sygnałowej *PTEN*-AKT.<sup>61</sup> Docetaksel fosforyluje reszty serynowe BCL2, co powoduje inaktywację BCL2, a w konsekwencji aktywację kaspaz i apoptozę. Choć obydwa oparte na docetakselu schematy chemioterapii skutkują wydłużeniem czasu przeżycia chorych w porównaniu ze skojarzeniem mitoksantronu z prednizonem, to ich toksyczność znacząco się różni. Po zastosowaniu docetakselu z estramustyną (podawana doustnie kombinacja środka alkilującego z estradiolem) u 20% pacjentów wystąpiły wymioty, a u 15% zdarzenia niepożądane ze strony układu krążenia i incydenty zakrzepowe.<sup>64</sup> Objawów tych nie zaobserwowano u osób leczonych docetaksem w skojarzeniu z prednizonem,<sup>65</sup> co wskazuje, że taki schemat leczenia jest lepiej akceptowany przez pacjentów z nawrotem raka gruczołu krokowego po kastracji. U pacjentów, u których w trakcie chemioterapii pierwszego rzutu nastąpiła progresja choroby, oceniano działanie satraplatyny, doustnego analogu platyny, w terapii drugiego rzutu, jako że badania przedkliniczne nad tym lekiem przyniosły obiecujące wyniki,<sup>68</sup> potwierdzające jego silną aktywność przeciwnowotworową w ludzkim modelu raka gruczołu krokowego, a we wczesnych badaniach klinicznych wykazano jego skuteczność.<sup>69</sup> Głównym punktem oceny końcowej była długość okresu wolnego od progresji choroby. W badaniu wykazano, że terapia satraplatyną i prednizonem trwająca 11 tygodni była niewiele skuteczniejsza niż stosowanie samego prednizonu przez 9,7 tygodnia. To, czy stosowanie satraplatyny w leczeniu drugiego rzutu będzie możliwe, zależy od wyników dalszych badań oceniających czas przeżycia chorych poddanych terapii tym lekiem.

Po dekadach upływających bez istotnego przełomu w leczeniu zaawansowanego raka gruczołu krokowego pojawiły się zachęcające wyniki badań nad zastosowaniem cytotoksycznych leków przeciwnowotworowych, które doprowadziły do prób stosowania docetakselu w skojarzeniu z prednizonem w leczeniu pacjentów z nawrotem raka gruczołu krokowego po kastracji. W związku z obserwowaną w komórkach guza nadmierną ekspresją czynników wzrostu z rodziny VEGF<sup>70</sup> i endoteliny A (ET-A)<sup>71</sup> możliwym do osiągnięcia celem oddziaływania leków przeciwnowotworo-

wych stał się proces angiogenezy; wspomniana nadmierna ekspresja białek o działaniu angiogenetycznym wiąże się z niepożądanym rokowaniem u chorych z przerzutami raka gruczołu krokowego.<sup>72</sup> Wstępne wyniki stosowania bewacyzumabu, humanizowanego przeciwciała monoklonalnego anty-VEGFA, w skojarzeniu z docetaksem u pacjentów, u których sam docetaksel okazał się nieskuteczny, są zachęcające.<sup>73</sup> W USA trwa duże badanie kliniczne III fazy prowadzone przez CALGB (Cancer and Leukemia Group B; CALGB 90401; identyfikator badania: NCT00110214), które ma odpowiedzieć na pytanie, czy dodanie bewacyzumabu do docetakselu i prednizonu poprawia ogólnie przeżycie pacjentów. Poza ścieżką sygnałową VEGF drugim badaniem szlakiem z zakresu angiogenezy jest szlak endoteliny. Endotelina, białko o silnym działaniu kurczącym naczynia krwionośne produkowane przez śródbłonek naczyń, odgrywa ważną rolę w homeostazie naczyniowej oraz pośredniczy w procesach rozwoju i funkcjonowania osteoblastów.<sup>74</sup> W prawidłowo funkcjonującym gruczole krokowym endotelina 1 (ET-1) produkowana jest przez komórki śródbłonek naczyń, a ilość aktywnej ET-1 w krążeniu jest regulowana dzięki wiązaniu z receptorem ET-B (ETBR) i neutralną endopeptydazą – enzymem z rodziny metaloendopeptydaz, który odpowiada za metabolizm wielu aktywnych biologicznie peptydów, w tym ET. U pacjentów z rakiem gruczołu krokowego zaburzenia regulacji stężenia aktywnych endotelin w osoczu, polegające na ograniczeniu wiązania z ETBR i osłabieniu aktywności neutralnej endopeptydazy,<sup>75</sup> powodują nadmierną ekspresję ET-1. W zaawansowanych stadiach pierwotnego raka gruczołu krokowego i raka gruczołu krokowego z przerzutami obserwuje się również dysregulację w zakresie układu endotelinowego, polegającą na zmniejszonym powinowactwie ET-1 do receptorów ETBR i zmniejszonej aktywności obojętnej endopeptydazy, co powoduje zwiększenie stężeń ET-1. Zaburzenia regulacji tej ścieżki sygnałowej odgrywają znaczącą rolę w powstawaniu przerzutów raka gruczołu krokowego do kości,<sup>76,77</sup> ponieważ w osteoblastach obecne są w dużej ilości ETAR i wytwarzany przez komórki nowotworu ET-1 nasila proliferację osteoblastów i przebudowę kości. Proliferujące osteoblasty produkują inne czynniki wzrostu, które inicjują lokalną przebudowę kości w miejscach, gdzie lokalizują się przerzuty.

Atrasentan blokuje szlak sygnałowy ET-1/ETAR, może więc hamować czynność osteoblastów prowadzącą do tworzenia przerzutów raka gruczołu krokowego do kości. W badaniu klinicznym III fazy z randomizacją porównującym działanie podawanego codziennie atrasentanu w postaci doustnej z placebo u pacjentów z nawrotowym pokastracyjnym rakiem gruczołu krokowego i wzrastającym stężeniem PSA lub stężeniem wyższym niż 20 ng/ml u pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii, nie wykazano znaczącej różnicy, jeśli chodzi o czas do wystąpienia progresji choroby.<sup>78</sup> Mimo to u pacjentów, którzy otrzymywali atrasentan, obserwowano mniej nasilony wzrost aktywności kostnej fosfatazy alkalicznej będącej markerem przebudowy kostnej. Stosowanie atrasentanu w monoterapii i w połączeniu z docetaksem jest oceniane w badaniu z randomizacją prowadzonym

przez Southwest Oncology Group, do którego włączono mężczyzn z nawrotowym pokastracyjnym rakiem gruczołu krokowego, a punktem oceny końcowej jest przedłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji. Badania nad połączeniami docetakselu z innymi czynnikami antyangiogennymi u chorych z nawrotem raka gruczołu krokowego po kastracji obejmują ocenę skuteczności skojarzenia docetakselu z talidomidem<sup>79</sup> oraz sorafenibem – silnym inhibitorem wielokinazowym, który hamuje czynność BRAF, RAF1 (dawniej c-RAF), KIT (dawniej c-KIT), KDR (dawniej VEGFR2) i PDGFRB.

## Immunoterapia

W raku gruczołu krokowego stosuje się typową chemioterapię, jednak niezależnie od tego uważa się, że chorobę tę z powodzeniem można leczyć za pomocą immunoterapii, ponieważ jej długi naturalny przebieg pozostawia wystarczającą ilość czasu do wytworzenia potencjalnie skutecznej reakcji immunologicznej na nowotwór. W związku z tym podjęto próby leczenia raka gruczołu krokowego z wykorzystaniem immunoterapii, a ich rezultaty są bardzo zachęcające.<sup>80,81</sup> Leczenie zaawansowanego raka gruczołu krokowego z przerzutami (zarówno u pacjentów otrzymujących pierwszą chemioterapię, jak i leczonych już wcześniej tą metodą) za pomocą komórek dendrytycznych inkubowanych z kwaśną fosfatazą sterczową połączoną z GM-CSF (sipuleucel-T) skutko-

wało wzrostem przeżywalności krótkoterminowej, co potwierdza bezpieczeństwo stosowania i skuteczność tego leku u chorych z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego.<sup>80</sup> Najnowsze dane na temat stosowania sipuleucel-T u pacjentów z nawrotowym pokastracyjnym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami przedstawiono w 2009 r. na dorocznej konferencji American Urology Association. Potwierdzono na niej wydłużenie czasu przeżycia o 4 miesiące u chorych, którzy otrzymali szczepionkę.<sup>82</sup> Na razie jest to jedyne badanie kliniczne III fazy nad szczepionką, w którym wykazano, że jej stosowanie wydłuża całkowity czas przeżycia. Szczepionki wytwarzane przy użyciu pojedynczych antygenów wydają się atrakcyjną opcją leczniczą, ponieważ komórki raka gruczołu krokowego nawet w okresie wznowy po leczeniu hormonalnym z reguły nadal wykazują ekspresję PSA, kwaśnej fosfatazy sterczowej (PAP – *prostatic acid phosphatase*) i swoistych sterczowych antygenów błonowych. Niemniej w porównaniu ze szczepionkami poliwalentnymi stosowanie ich wiąże się z większym ryzykiem uniknięcia przez komórki nowotworu identyfikacji przez układ odpornościowy, zatem równocześnie z badaniami nad szczepionkami monowalentnymi prowadzone są badania nad poliwalentnymi. Wstępne wyniki badań nad bezpieczeństwem i skutecznością stosowania szczepionki składającej się z modyfikowanych genem *GM-CSF* naświetlanych komórek raka gruczołu krokowego, która wykorzystuje komórki nowotworu zmienio-

## Słowniczek terminów genetycznych

AKT1 (*akt murine thymoma viral oncogene homolog 1*) – homolog 1 wirusowego onkogeny grasiczaka myszy akt

AR (*androgen receptor*) – receptor androgenowy

BAD (*BCL2-associated agonist of cell death*) – agonista śmierci komórki związany z BCL2

BCL2 (*B-cell CLL/lymphoma 2*) – przewlekła białaczka limfocytowa z limfocytów B (B-komórkowa)/chłoniak

BRAF (*v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1*) – homolog B1 onkogeny wirusowego mięsaka mysiego v-raf

CTLA4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) – białko 4 związane z cytotoksycznymi limfocytami T

EPHB2 (*EPH receptor B2*; dawniej *wERK*) – receptor B2 dla EPH

ERG (*ETS-related gene*) – gen związany z ETS

ETS (*erythroblastosis virus E26 transforming sequence*) – sekwencja transformująca wirusa E26 erythroblastozy

ETV1 (*ETS variant 1*) – wariant 1 ETS

FOX (*forkhead box*) – domena *forkhead*

GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) – czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów-makrofagów

KIT (*v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog*; dawniej *c-Kit*) – homolog onkogeny wirusowego v-kit mięsaka kotów Hardy'ego-Zuckermana

KDR – (*kinase insert domain receptor [a type III receptor tyrosine kinase]*; dawniej *VEGFR*) – receptor z domeną o aktywności kinazy (domena o aktywności kinazy tyrozynowej stanowiąca część receptora typu III)

MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) – kinaza białkowa aktywowana mitogenem

mTOR (*mammalian target of rapamycin*) – ssaczy cel rapamycyny

MYC (*v-myc myelocytomatosis viral oncogene homolog [avian]*) – (ptasi) homolog onkogeny wirusowego v-myc myelocytomatosis

PDGFRB (*platelet-derived growth factor receptor, β polypeptide*) – polipeptyd, receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu

PI3 (*peptidase inhibitor 3, skin-derived*) – inhibitor 3 peptydazy, obecny w komórkach skóry

PTEN (*phosphatase and tensin homolog*) – homolog fosfatazy i tensyny

RAF1 (*v-raf-1 murine leukemia viral oncogene homolog 1*; dawniej *c-Raf*) – homolog onkogeny wirusowego v-raf-1 białaczki mysiej

TMPPSS2 (*transmembrane protease, serine 2*) – proteaza przezbłonowa, seryna 2

VEGF (*vascular endothelial growth factor*) – czynnik wzrostu śródbłonna



ne genetycznie, tak by wydzielaly GM-CSF, co ma sluzyc zwiekszeniu prezentacji antygenow nowotworowych przez komorki dendrytyczne układowi odpornościowemu, są zachęcające, wymagają jednak potwierdzenia w badaniach III fazy w porównaniu z chemioterapią.

Kolejną metodą immunoterapii ocenianą w badaniach klinicznych jest blokowanie CTLA4 za pomocą przeciwciał anty-CTLA4. Częsteczka kostymulująca CTLA4, znajdująca się na powierzchni limfocytów T (razem z CD28), łączy się z tymi samymi ligandami obecnymi na powierzchni komórek prezentujących antygen. W odróżnieniu jednak od CD28, której łączenie z ligandem powoduje stymulację limfocytów T, łączenie z częsteczką CTLA4 prowadzi do zahamowania stymulacji. Zablockowanie cząstek CTLA4 nasila odpowiedź limfocytów T. Mechanizm ten wyznacza kierunek rozwoju immunoterapii i stanowi przedmiot badań klinicznych w wielu populacjach pacjentów z nowotworami złośliwymi, w tym z nawrotowym pokastracyjnym rakiem gruczołu krokowego, które przynoszą obiecujące wyniki.<sup>82</sup>

Mimo wstępnych sukcesów immunoterapii u wielu pacjentów nadal dochodzi do progresji choroby, a wyniki badań klinicznych wymagają dalszego potwierdzenia przed wprowadzeniem szczepionek przeciwnowotworowych do powszechnego użycia. Wziąwszy pod uwagę udokumentowane działanie przeciwnowo-

tworowe immunoterapii, jej małą szkodliwość i zdolność wpływania na naturalny przebieg choroby, metoda ta pozostaje ciekawą alternatywą w leczeniu raka gruczołu krokowego.

## Podsumowanie

Zrozumienie biologii raka gruczołu krokowego zaowocowało wymiernymi korzyściami; kilka z nich przełożyło się na sukcesy kliniczne w leczeniu pacjentów z tą chorobą. Celem leczenia raka gruczołu krokowego w różnych stadiach zaawansowania, opartego na stosowaniu chemioterapii z użyciem najnowszych leków, immunoterapii, leczeniu biologicznym lub kombinacji tych metod, jest poprawa jakości życia chorych i osiągnięcie możliwie najdłuższego czasu ich przeżycia; osobną kwestię stanowi szukanie nowych biomarkerów o własnościach predykcyjnych i prognostycznych. Najważniejsze metody leczenia stosowane obecnie i w przeszłości przedstawiono w tabeli. Wyniki przywołanych w artykule badań klinicznych przygotowują grunt pod przyszłą indywidualizację leczenia chorych na raka gruczołu krokowego.

Adres do korespondencji: Donald J. Tindall, PhD, Department of Urology, Mayo Clinic, 200 First St SW, Rochester, MN 55905, USA. E-mail: tindall.donald@mayo.edu

© Translated and reproduced with permission from Mayo Clinic Proceedings.

## Piśmiennictwo:

- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58(2):71-96. Epub 2008 Feb 20.
- Concato J, Wells CK, Horwitz RI, et al. The effectiveness of screening for prostate cancer: a nested case-control study. *Arch Intern Med* 2006;166(1):38-43.
- Oberaigner W, Horninger W, Klocker H, et al. Reduction of prostate cancer mortality in Tyrol, Austria, after introduction of prostate-specific antigen testing. *Am J Epidemiol* 2006;164(4):376-384. Epub 2006 Jul 7.
- Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filén F, et al. Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(16):1144-1154. Epub 2008 Aug 11.
- Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL III, et al. PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial [published correction appears in *N Engl J Med* 2009;360(17):1797]. *N Engl J Med* 2009;360(13):1310-1319. Epub 2009 Mar 18.
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360(13):1320-1328. Epub 2009 Mar 18.
- Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD001877.
- Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science* 2005;310(5748):644-648.
- King JC, Xu J, Wongvipat J, et al. Cooperativity of TMPRSS2-ERG with PI3-kinase pathway activation in prostate oncogenesis. *Nat Genet* 2009;41(5):524-526. Epub 2009 Apr 29.
- Grönberg H. Prostate cancer epidemiology. *Lancet* 2003;361(9360):859-864.
- Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int* 2003;91(9):789-794.
- Amundadottir LT, Sulem P, Gudmundsson J, et al. A common variant associated with prostate cancer in European and African populations. *Nat Genet* 2006;38(6):652-658. Epub 2006 May 7.
- Gudmundsson J, Sulem P, Manolescu A, et al. Genome-wide association study identifies a second prostate cancer susceptibility variant at 8q24. *Nat Genet* 2007;39(5):631-637. Epub 2007 Apr 1.
- Zheng SL, Sun J, Wiklund F, et al. Cumulative association of five genetic variants with prostate cancer. *N Engl J Med* 2008;358(9):910-919. Epub 2008 Jan 16.
- Sun J, Chang BL, Isaacs SD, et al. Cumulative effect of five genetic variants on prostate cancer risk in multiple study populations. *Prostate* 2008;68(12):1257-1262.
- Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer, I: the effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate: 1941. *J Urol* 2002;168:9-12.
- Arnold JT, Isaacs JT. Mechanisms involved in the progression of androgen-independent prostate cancers: it is not only the cancer cell's fault. *Endocr Relat Cancer* 2002;9(1):61-73.
- Russell DW, Wilson JD. Steroid 5  $\alpha$ -reductase: two genes/two enzymes. *Annu Rev Biochem* 1994;63:25-61.
- Edwards J, Bartlett JM. The androgen receptor and signal-transduction pathways in hormone-refractory prostate cancer, Part 1: modifications to the androgen receptor. *BJU Int* 2005;95(9):1320-1326.
- Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009;324(5928):787-790. Epub 2009 Apr 9.
- Isaacs JT, Furuya Y, Berges R. The role of androgen in the regulation of programmed cell death/apoptosis in normal and malignant prostatic tissue. *Semin Cancer Biol* 1994;5(5):391-400.
- The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* 1997;79(2):235-246.
- Vicini FA, Vargas C, Abner A, et al. Limitations in the use of serum prostate specific antigen levels to monitor patients after treatment for prostate cancer. *J Urol* 2005;173(5):1456-1462.
- Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1989;321(7):419-424.
- Denis LJ, Keuppens F, Smith PH, et al. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group and the EORTC Data Center. Maximal androgen blockade: final analysis of EORTC phase III trial 30853. *Eur Urol* 1998;33(2):144-151.
- Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1998;339(15):1036-1042.
- Smith JA Jr, Lange PH, Janknegt RA, et al. Serum markers as a predictor of response duration and patient survival after hormonal therapy for metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997;157(4):1329-1334.
- Small EJ, Roach M III. Prostate-specific antigen in prostate cancer: a case study in the development of a tumor marker to monitor recurrence and assess response. *Semin Oncol* 2002;29(3):264-273.
- Quinn DI, Henshall SM, Sutherland RL. Molecular markers of prostate cancer outcome. *Eur J Cancer* 2005;41(6):858-887.
- van Gils MPMQ, Stenman UH, Schalken JA, et al. Innovations in serum and urine markers in prostate cancer: current European research in the P-Mark project. *Eur Urol* 2005 Dec;48(6):1031-1041. Epub 2005 Jul 1.
- Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(27):4448-4456.
- Saigal CS, Gore JL, Krupski TL, et al. Urologic Diseases in America Project. Androgen de-

- privation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. *Cancer* 2007;110(7):1493-1500.
33. Klotz L. Hormone therapy for patients with prostate carcinoma. *Cancer* 2000;88(12 suppl):3009-3014.
  34. Balk SP. Androgen receptor as a target in androgen-independent prostate cancer. *Urology* 2002;60(3, suppl 1):132-138.
  35. Holzbeierlein J, Lal P, LaTulippe E, et al. Gene expression analysis of human prostate carcinoma during hormonal therapy identifies androgen-responsive genes and mechanisms of therapy resistance. *Am J Pathol* 2004;164(1):217-227.
  36. Mohler JL. Castration-recurrent prostate cancer is not androgen-independent. *Adv Exp Med Biol* 2008;617:223-234.
  37. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res* 2008;68(11):4447-4454.
  38. Dehm SM, Tindall DJ. Molecular regulation of androgen action in prostate cancer. *J Cell Biochem* 2006;99(2):333-344.
  39. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol* 2004;22:1025-1033.
  40. Kruit WH, Stoter G, Klijn JG. Effect of combination therapy with amino-glutethimide and hydrocortisone on prostate-specific antigen response in metastatic prostate cancer refractory to standard endocrine therapy. *Anticancer Drugs* 2004;15(9):843-847.
  41. Yap TA, Carden CP, Attard G, de Bono JS. Targeting CYP17: established and novel approaches in prostate cancer. *Curr Opin Pharmacol* 2008;8(4):449-457. Epub 2008 Jul 28.
  42. Reid AH, Attard G, Barrie E, de Bono JS. CYP17 inhibition as a hormone al strategy for prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol*. 2008;5(11):610-620.
  43. Attard G, Reid AH, Yap TA, et al. Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *J Clin Oncol* 2008;26(28):4563-4571. Epub 2008 Jul 21.
  44. Attard G, Reid AH, A'Hern R, et al. Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(23):3742-3748. Epub 2009 May 26.
  45. Schmidt LJ, Muriello H, Tindall DJ. Gene expression in prostate cancer cells treated with the dual 5 alpha-reductase inhibitor dutasteride. *J Androl* 2004;25(6):944-953.
  46. Andriole GL, Humphrey R, Ray P, et al. Effect of the dual 5 $\alpha$ -reductase inhibitor dutasteride on markers of tumor regression in prostate cancer. *J Urol* 2004;172(3):915-919.
  47. Iczkowski KA, Qiu J, Qian J, et al. The dual 5-alpha-reductase inhibitor dutasteride induces atrophic changes and decreases relative cancer volume in human prostate. *Urology* 2005;65(1):76-82.
  48. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349(3):215-224. Epub 2003 Jun 24.
  49. Andriole G, Bostwick D, Brawley O, et al. REDUCE Study Group. Chemoprevention of prostate cancer in men at high risk: rationale and design of the Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE) trial. *J Urol* 2004;172(4, pt 1):1314-1317.
  50. Krishnan AV, Peehl DM, Feldman D. Inhibition of prostate cancer growth by vitamin D: regulation of target gene expression. *J Cell Biochem* 2003;88(2): 363-371.
  51. Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, et al. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland). *Cancer Causes Control* 2000;11(9):847-852.
  52. Hershberger PA, Yu WD, Modzelewski RA, et al. Calcitriol (1,25-dihydroxycholecalciferol) enhances paclitaxel antitumor activity in vitro and in vivo and accelerates paclitaxel-induced apoptosis. *Clin Cancer Res* 2001;7(4):1043-1051.
  53. Skowronski RJ, Peehl DM, Feldman D. Vitamin D and prostate cancer: 1,25 dihydroxyvitamin D3 receptors and actions in human prostate cancer cell lines. *Endocrinology* 1993;132(5):1952-1960.
  54. Zhao XY, Ly LH, Peehl DM, Feldman D. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 actions in LNCaP human prostate cancer cells are androgen-dependent. *Endocrinology* 1997;138(8):3290-3298.
  55. Hsieh T, Wu JM. Induction of apoptosis and altered nuclear/cytoplasmic distribution of the androgen receptor and prostate-specific antigen by 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 in androgen-responsive LNCaP cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;235(3):539-544.
  56. Gross C, Stamey T, Hancock S, Feldman D. Treatment of early recurrent prostate cancer with 1,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol) [published correction appears in *J Urol* 1998;160(3, pt 1):840]. *J Urol* 1998;159(6):2035-2039.
  57. Beer TM, Ryan CW, Venner PM, et al. Double-blinded randomized study of high-dose calcitriol plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel in androgen-independent prostate cancer: a report from the ASCENT Investigators. *J Clin Oncol* 2007;25(6):669-674.
  58. Malik SN, Brattain M, Ghosh PM, et al. Immunohistochemical demonstration of phospho-Akt in high Gleason grade prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8(4):1168-1171.
  59. McMenamin ME, Soung P, Perera S, et al. Loss of PTEN expression in paraffin-embedded primary prostate cancer correlates with high Gleason score and advanced stage. *Cancer Res* 1999;59(17):4291-4296.
  60. Kremer CL, Klein RR, Mendelson J, et al. Expression of mTOR signaling pathway markers in prostate cancer progression. *Prostate* 2006;66(11):1203-1212.
  61. Huang H, Chevillet JC, Pan Y, et al. PTEN induces chemosensitivity in PTEN-mutated prostate cancer cells by suppression of Bcl-2 expression. *J Biol Chem* 2001;276(46):38830-38836. Epub 2001 Aug 8.
  62. Morgan TM, Pitts TE, Gross TS, et al. RAD001 (Everolimus) inhibits growth of prostate cancer in the bone and the inhibitory effects are increased by combination with docetaxel and zoledronic acid. *Prostate* 2008;68(8):861-871.
  63. Gioeli D. Signal transduction in prostate cancer progression. *Clin Sci (Lond)* 2005;108(4):293-308.
  64. 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(15):1513-1520.
  65. 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(15):1502-1512.
  66. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996;14(6):1756-1764.
  67. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2506-2513.
  68. Wosikowski K, Lamphere L, Unteregger G, et al. Preclinical antitumor activity of the oral platinum analog satraplatin. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;60(4):589-600. Epub 2007 May 31.
  69. Sternberg CN, Whelan P, Hetherington J, et al. Phase III trial of satraplatin, an oral platinum plus prednisone vs. prednisone alone in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Oncology* 2005;68(1):2-9. Epub 2005 Feb 28.
  70. Kauschal V, Mukunyadzi P, Dennis RA, et al. Stage-specific characterization of the vascular endothelial growth factor axis in prostate cancer: expression of lymphangiogenic markers is associated with advanced-stage disease. *Clin Cancer Res* 2005;11(2, pt 1):584-593.
  71. Guise TA, Mohammad KS. Endothelins in bone cancer metastases. *Cancer Treat Res* 2004;118:197-212.
  72. George DJ, Halabi S, Shepard TF, et al. Prognostic significance of plasma vascular endothelial growth factor levels in patients with hormone-refractory prostate cancer treated on Cancer and Leukemia Group B 9480. *Clin Cancer Res* 2001;7(7):1932-1936.
  73. Di Lorenzo G, Figg WD, Fossa SD, et al. Combination of bevacizumab and docetaxel in docetaxel-pretreated hormone-refractory prostate cancer: a phase 2 study. *Eur Urol* 2008;54(5):1089-1094. Epub 2003 Feb 5.
  74. Nelson J, Bagnato A, Battistini B, Nisen P. The endothelin axis: emerging role in cancer. *Nat Rev Cancer* 2003;3(2):110-116.
  75. Papandreou CN, Usmani B, Geng Y, et al. Neutral endopeptidase 24.11 loss in metastatic human prostate cancer contributes to androgen-independent progression. *Nat Med* 1998;4(1):50-57.
  76. Mundy GR. Endothelin-1 and osteoblastic metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(19):10588-10589.
  77. Yin JJ, Mohammad KS, Käkönen SM, et al. A causal role for endothelin-1 in the pathogenesis of osteoblastic bone metastases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;100(19):10954-10959. Epub 2003 Aug 26.
  78. Carducci MA, Saad F, Abrahamsson PA, et al. Atrasentan Phase III Study Group Institutions. A phase 3 randomized controlled trial of the efficacy and safety of atrasentan in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2007;110(9):1959-1966.
  79. Dahut WL, Gulley JL, Arlen PM, et al. Randomized phase II trial of docetaxel plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(13):2532-2539.
  80. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(19):3089-3094.
  81. Simons JW, Sacks N. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-transduced allogeneic cancer cellular immunotherapy: the GVAX vaccine for prostate cancer. *Urol Oncol* 2006;24(5):419-424.
  82. Schellhammer PF, Higano C, Berger ER, et al. IMPACT Study Investigators. Arandomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, phase III trial of sipuleucel-T in men with metastatic, androgen independent prostatic adenocarcinoma (AIPC). Abstract presented at: Late-Breaking Science Forum; American Urological Association 104th Annual Scientific Meeting; April 28, 2009; Chicago, IL. Abstract 9.
  83. Small EJ, Tchekmedyan NS, Rini BI, et al. A pilot trial of CTLA-4 blockade with human anti-CTLA-4 in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13(6):1810-1815.



**Komentarz:**  
**prof. dr hab. med.**  
**Henryk Zieliński**  
**Klinika Urologii Centralnego**  
**Szpitala Klinicznego MON,**  
**Warszawa**

**K**omentowany artykuł zawiera przegląd najnowszych osiągnięć w leczeniu raka gruczołu krokowego ze szczególnym uwzględnieniem jego zaawansowanej postaci.

W pierwszej części artykułu autorzy omawiają znaczenie swoistego antygenu sterczowego (PSA) w diagnostyce, leczeniu i monitorowaniu raka gruczołu krokowego, podkreślając jego rolę w badaniach przesiewowych. Celem tych badań jest zmniejszenie umieralności spowodowanej przez raka gruczołu krokowego poprzez wykrycie jak największego odsetka pacjentów z chorobą ograniczoną do narządu, a więc takich, których można wyleczyć, stosując radykalną terapię. Dzięki tym badaniom znacznie zwiększa się wykrywalność raka gruczołu krokowego, szczególnie jego postaci o niskim stopniu zaawansowania klinicznego, a odsetek nowotworów nieistotnych klinicznie (małe ognisko o niskim stopniu złośliwości) z reguły jest niższy niż 7-10%. Wczesne wykonywanie badań przesiewowych może jednak czasami prowadzić do nadrozpoznowalności tych nowotworów, które nigdy nie spowodowałyby śmierci chorego.

Badania przesiewowe umożliwiają wyodrębnienie grupy pacjentów, która zostanie poddana bacznej obserwacji. Takie postępowanie dotyczy tych chorych, u których stężenie PSA wynosi  $<0,1-0,15$  ng/ml, ocena w skali Gleasona  $\leq 7$ , a mniej niż 3 wycinki z biopsji lub  $<50\%$  wycinka zajęte jest przez nowotwór.

Autorzy artykułu podkreślają, że wartość badań przesiewowych nadal jest przedmiotem wielu sporów, mimo że wykonywane są one od ponad 20 lat. Ostatnio opublikowane wyniki dwóch dużych badań klinicznych z randomizacją (PLCO i ERSPC) również nie dały jasnej odpowiedzi na pytanie, czy warto wykonywać te testy. W badaniu ERSPC po raz pierwszy wykazano, że oznaczanie stężenia PSA w surowicy zmniejsza umieralność związaną z rakiem gruczołu krokowego, jednak efekt ten jest niewspółmierny do liczby diagnozowanych i leczonych chorych.

Z własnych obserwacji wiem, że prowadzenie badań przesiewowych znacząco poprawia wykrywalność raka gruczołu krokowego szczególnie w niskich stadiach zaawansowania klinicznego (np. stadium T<sub>1c</sub>), a więc u tych chorych, u których

uzyskujemy najlepsze wyniki po radykalnej prostatektomii. Dlaczego to się nie przekłada na znaczącą redukcję umieralności z powodu raka gruczołu krokowego? Być może warto dokładniej przyjrzeć się charakterystykom badanych grup, np. grupie kontrolnej z badania PLCO, objętej standardową opieką, w której aż u 40% pacjentów również oznaczono stężenie PSA (ukryte badanie przesiewowe).

Wydaje się, że wartość oznaczania stężenia PSA będzie zmniejszać się w miarę odkrywania i wprowadzania do badań klinicznych nowych markerów uzupełniających ten test, a także w miarę poprawy poziomu naszej wiedzy na temat biologii raka gruczołu krokowego.

Analiza częstości występowania tego nowotworu złośliwego wykazuje ciągły wzrost zachorowalności, która zwiększa się wraz z wiekiem. Istotnymi czynnikami ryzyka stają się predyspozycje rodzinne oraz uwarunkowania regionalne, rasowe i dietetyczne. Udowodniono, że największą zachorowalność obserwuje się u Amerykanów rasy czarnej, a najniższą u mężczyzn rasy żółtej (Japonia, Chiny). Zmiana miejsca zamieszkania tych ostatnich – migracja do krajów wysokorozwiniętych (np. do USA) – implikuje przede wszystkim zmianę sposobu odżywiania się (spożywanie pokarmów zawierających duże ilości tłuszczów zwierzęcych), co skutkuje wzrostem zachorowalności i umieralności na raka gruczołu krokowego. Dieta uwzględniająca zwiększone spożycie owoców, jarzyn, ryżu, kasz, soi, wina, nienasyconych kwasów tłuszczowych ogranicza ryzyko występowania tej choroby. Aktualnie prowadzone są badania mające wykazać wpływ witaminy D oraz promieniowania ultrafioletowego na hamowanie rozwoju raka gruczołu krokowego.

W grupach podwyższonego ryzyka coraz częściej stosuje się terapię prewencyjną. W Polsce podaje się głównie inhibitory 5 $\alpha$ -reduktazy (finasteryd), które o 24,8% zmniejszają ryzyko zachorowania.

W drugiej części artykułu przedstawiono patogenezę raka gruczołu krokowego na poziomie molekularnym oraz rolę receptora androgenowego w patofizjologii choroby. Dokładne poznanie procesów zachodzących w komórkach nowotworowych, a szczególnie rozpoznanie charakterystycznych zmian w genomie ludzkim odpowiedzialnym za rozwój raka gruczołu krokowego może się przyczynić do wytyczenia nowych kierunków leczenia.

Złotym standardem w leczeniu zaawansowanego raka gruczołu krokowego jest hormonoterapia w postaci kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej.

Chociaż blokada androgenowa nie prowadzi do całkowitego wyleczenia, to jednak spowalnia rozwój choroby, wydłuża czas przeżycia i poprawia jakość życia pacjenta. Niemniej wiąże się też z licznymi długotrwałymi działaniami niepożądanymi, takimi jak: osteoporoza, utrata libido, depresja, większe ryzyko wystąpienia cukrzycy i chorób układu krążenia. Średni czas do pojawienia się progresji z reguły nie przekracza 3 lat. Ta „hormonooporność” stała się przedmiotem wielu nieukoń-

---

czonych jeszcze badań klinicznych, na wyniki których musimy poczekać.

Kolejne części artykułu poświęcono chemioterapii i immunoterapii. Autorzy prezentują wpływ zaburzeń regulacji ekspresji i zmiany sekwencji genu *PTEN* w procesie onkogenezy. Wiąże się to między innymi z wykorzystaniem białka BCL-2, które bierze udział w powyższym procesie jako mediator osi sygnałowej i stanowi punkt uchwytu nowoczesnych chemioterapeutyków w terapii raka gruczołu krokowego. Inny ciekawy element stanowi opisany szeroko proces angiogenezy obserwowany szczególnie w komórkach nowotworowych, stanowiący kolejny ważny punkt uchwytu w walce z chorobą z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych anty-VEGFA.

W Polsce zarówno chemio-, jak i immunoterapia nie należą do metod leczenia pierwszego rzutu, a wykorzystywane są u chorych z nawrotem raka gruczołu krokowego po kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej. Pierwsze obiecujące rezul-

taty dotyczące zastosowania immunoterapii w leczeniu raka gruczołu krokowego wymagają dalszego potwierdzenia, ponieważ w wielu przypadkach dochodzi do progresji choroby. Jest to jednak ciekawa alternatywa, prowadząca do wytworzenia przez organizm chorego skutecznej odpowiedzi immunologicznej na nowotwór.

Podsumowując, komentowany artykuł stanowi bardzo ciekawą prezentację danych dotyczących patogenezy raka gruczołu krokowego oraz sposobów leczenia jego zaawansowanych postaci. Informacje oparte są na wiarygodnych źródłach i próbach klinicznych, które były już prezentowane wcześniej i zostały potwierdzone przez innych badaczy. Autorzy przedstawili najnowsze fakty pochodzące z badań nad istotą procesów zachodzących na poziomie molekularnym oraz aspekty genetyczne odgrywające rolę w patogenezie raka gruczołu krokowego. Z tego też powodu artykuł powinien stanowić cenne źródło wiedzy w szkoleniu specjalistów z zakresu urologii i onkologii.