

Postępowanie w przypadku nowotworów układu moczowo-płciowego

Ignacio F. San Francisco i Ken Zaner

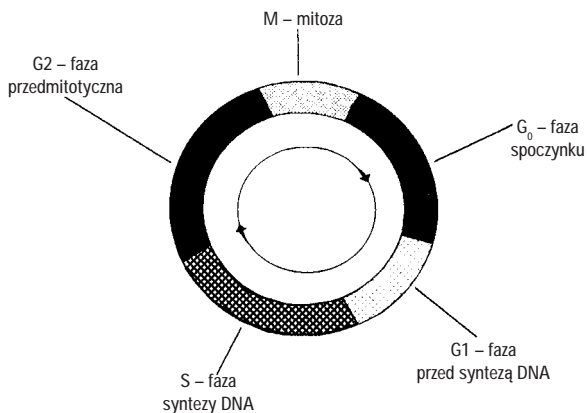
Nowotwory układu moczowo-płciowego wykazują bardzo różnorodną wrażliwość na dostępne środki przeciwnowotworowe. Na jednym biegunie zakresu działania tych środków znajdują się zarodkowe guzy jądra. Jako prosta konsekwencja wysokiego stopnia wrażliwości na chemioterapię guzy te w ogromnej większości są uleczalne. Z drugiej strony należy wymienić gruczolakoraka nerki, ponieważ konwencjonalna chemioterapia nie ma zasadniczo żadnego wpływu na przeżycie pacjentów z tym nowotworem. Między tymi dwoma skrajnościami umiejscowione są raki pęcherza moczowego i gruczołu krokowego, w przypadku których sukces chemioterapii został osiągnięty. Wyższy stopień odpowiedzi w raku pęcherza moczowego uzyskano dzięki kombinacji chemioterapeutyków. Jednakże w raku gruczołu krokowego osiągnięto tylko skromny sukces dzięki chemioterapii toksycznej dla komórek, chociaż leczenie hormonalne może opóźnić wystąpienie przerzutów.

I. ZASADY OGÓLNE

A. Toksyczność wybiórcza po raz pierwszy została zastosowana w chemioterapii środkami przeciwbakteryjnymi. W przeciwieństwie do głównych metabolicznych różnic pomiędzy drobnoustrojami i prawidłowymi komórkami gospodarza, rozbieżności między komórkami nowotworowymi i prawidłowymi bardzo często są minimalne. Skutkiem tego luka między efektem przeciwnowotworowym oraz niemożliwą do zaakceptowania toksycznością gospodarza („wskaźnik terapeutyczny”) jest często wąska, ograniczając przez to kliniczną przydatność wielu chemioterapeutyków.

B. Mechanizmy działania leków

1. Cykl wzrostu komórkowego. Zarówno komórki prawidłowe jak i nowotworowe przechodzą przez jakościowo podobny proces proliferacji komórki. Cykl komórkowy składa się z kilku faz, które są scharakteryzowane przez określone działania kinetyczne albo syntetyczne (ryc. 16.1). Po zakończeniu mitozy (M) komórki spędzają różnie długi czas, syntetyzując RNA i białka (G_1); po czym następuje faza syntezy DNA oraz druga faza syntezy RNA i białka (G_2). Podczas mitozy komórki dzielą się i powstają dwie komórki potomne. W tkance prawidłowej czy też nowotworowej część komórek jest nieaktywna w czasie proliferacji, okres G_0 określa fazę odpoczynku. Komórki w fazie G_0 mogą zostać zwerbowa-

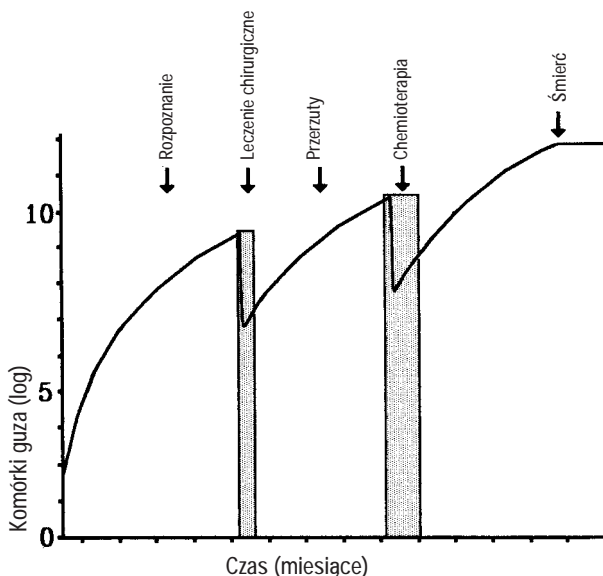


Ryc. 16.1. Cykl komórkowy.

ne z powrotem do cyklu proliferacji przez fazę G_1 . Najwięcej chemioterapeutyków wykorzystuje przeciwnowotworowy efekt przez zakłócanie syntezy albo czynności decydujących makrocząsteczek. Leki te często są sklasyfikowane według ich działalności względem cyklu komórki. Część czynników (cytarabina, metotreksat) jest najaktywniejsza przeciw komórkom w określonej fazie cyklu i nazywana **cyklo- i fazozależnymi** (*cycle-specific phase-specific drugs*). Inne (cyklofosfamid, doxorubicina), aktywne przeciw komórkom w fazie rozwoju, ale nie jakiejś szczególnej fazie cyklu, określone są jako **cyklozależne – fazoniezależne** (*cycle-specific phase-nonspecific drugs*). Leki trzeciej kategorii (carmustina, lomustina) działają niezależnie od tego, czy komórki są w fazie rozwoju; określone są jako **leki cykloniezależne** (*cycle-nonspecific drugs*).

2. Hipoteza log cell kill zakłada, że stały ułamek nowotworowych komórek obumrze w trakcie jakiegokolwiek leczenia, bez względu na wielkość guza. Dla ułatwienia odsetek komórek, które obumrą, przedstawiony jest jako logarytm. Wykładnikowy wzrost guza leczonego chirurgicznie, a następnie poddanego chemioterapii przedstawiony jest na ryc. 16.2. Należy zauważyć, że około 100% komórek guza usuniętych na skutek leczenia może ponownie odrósnąć, co jest wynikiem mało prawdopodobnym przy aktualnie dostępnych schematach chemioterapii. Jednakże wielokrotne cykle terapeutyczne powtarzane w wystarczająco często mogą teoretycznie doprowadzić do zniszczenia wszystkich komórek nowotworowych.

3. Oporność na leki. W przedstawionym powyżej przykładzie (ryc. 16.2) kompletna eradykacja guza zależała od pewnej liczby czynników, włączając jednolitą wrażliwość komórek raka na zastosowany czynnik cytotoksyczny. Niestety, w warunkach klinicznych chemioterapia nowotworu jest często nieskuteczna. Nie tylko dlatego, że część komórek raka w danym guzie nie jest wrażliwa na określony lek, ale także z powodu, że początkowo wrażliwe ko-



Ryc. 16.2. Hipoteza *log cell kill*. Każde leczenie wywołuje redukcję komórek guza wartości 2 log, które w połączeniu ze wzrostem guza o 0,5 log w cyklu dodatkowym kończy się śmiercią komórek guza netto 1,5 log.

mórki mogą nabywać oporności na różne chemioterapeutyki stosowane podczas kursu terapeutycznego.

a. Oporność nabyta. Ogólnie biorąc, jeśli komórki guza są odporne na szczególny czynnik, będą również odporne na działanie innego czynnika z tej samej grupy albo o podobnym mechanizmie toksycznego oddziaływania na komórkę. W odwrotnej sytuacji pozostaną wrażliwe na czynniki o różnym mechanizmie działania.

(1) **Kinetyczna oporność** jest przypuszczalnie wspólnym mechanizmem wyjaśniającym niepowodzenie czynników **cyklo- i fazozależnych**, powodujących zabicie komórek nowotworowych. Na przykład, w wielu nowotworach występujących u człowieka ogromna większość komórek nowotworowych pozostaje w fazie odpoczynku (G_0).

(2) **Niewystarczająca dostawa.** Przeciwnowotworowy czynnik może nie zdołać dotrzeć do komórek guza w odpowiednim stężeniu z powodu słabej perfuzji martwiczego guza, słabej absorpcji z przewodu pokarmowego, albo – jak w przypadku guzów centralnego systemu nerwowego – bariery krew-mózg.

(3) **Biochemiczna oporność.** Wiele biochemicznych mechanizmów może udaremnić efektywne działanie

leku, w tym przyspieszony jego rozpad, zmniejszoną aktywację, mechanizmy omijające komórkę, nieprzepuszczalność błon komórkowych i zwiększoną naprawę toksycznych uszkodzeń komórek. **Wielolekowa oporność** może być powodowana przez glikoproteiny, które wzmacniają wpływ leku z komórek.

b. Naturalna oporność. Komórki raka mogą mieć oporność **dziedziczną** na dany lek bez poprzedzającej ekspozycji na dany czynnik, jest to tak zwana „naturalna oporność”. Teoria naturalnej oporności utrzymuje, że wraz z powiększaniem rozmiaru guza, zostaje osiągnięty stan stabilny, w którym większość komórek już szybko się nie mnoży. Ponadto jest bardziej prawdopodobne, że w większej masie guza rozwinię się więcej komórek opornych na dany lek. Chociaż to nieudowodniona teoria, wyjaśnia odwrotną zależność pomiędzy wielkością guza i odpowiedzią na chemioterapię, jak również w wielu przypadkach wyższość chemioterapii skojarzonej nad monoterapią.

c. Oporność i apoptoza. Apoptoza jest zorganizowaną śmiercią komórki w odpowiedzi na różne bodźce. W ostatnim czasie uznanie apoptozy jako skonsolidowanego pojęcia w mechanizmie działania chemioterapii oraz oporności na nią znacznie wzrosło. Apoptoza komórki jest spowodowana przez określony biochemiczny mechanizm, który jest aktywowany przez molekularne zmiany w komórce. Mutacja konieczna do przemiany w procesie nowotworowym jest utratą jakiejś części mechanizmu apoptozy. Chemioterapia w wielu przypadkach może spowodować dostateczną szkodę w tych komórkach, indukując śmierć komórki. Jednak pomimo utraty mechanizmów apoptozy, komórki pozostają odporne na chemioterapię.

C. Toksyczność. Zastosowanie chemioterapeutyków w leczeniu raka często jest połączone z występowaniem groźnych działań niepożądanych. Toksyczność leku może poważnie ograniczyć tolerancję pacjenta i ostateczną kliniczną przydatność tego środka. Każdy lekarz stosujący preparaty w chemioterapii ma obowiązek zapoznania się z toksycznym profilem każdego leku. W celu ograniczenia toksyczności należy dokładnie monitorować pacjenta. Z wyjątkiem nudności i wymiotów, większa toksyczność chemioterapeutyków jest związana z wpływem na szybko rosnące komórki szpiku kostnego i nabłonka. Szkodliwe efekty działania zostały dokładnie omówione w rozdziale dotyczącym środków chemioterapeutycznych.

D. Wytyczne chemioterapii

1. Ustalić **rozpoznanie patomorfologiczne**. Przeciwnowotworowa terapia nie powinna nigdy, z wyjątkiem rzadkich przypadków, być prowadzona bez rozpoznania cytologicznego lub histologicznego.

2. Ustalić **stopień zaawansowania choroby**. W tym rozdziale klasyfikacja *tumor-node-metastasis* (TNM) jest oparta na systemie *American Joint Committee on Cancer*. Właściwy plan leczenia oraz obserwacji zależy od dokładnego ustalenia stopnia zaawansowania choroby w momencie jej rozpoznania.