

წინამდებარე ჯირკვლის კიბო

G. Attard^{*,**}, C. Parker[†], R. Eeles^{†,‡}, F. Schröder[‡], S. Tomlins[‡], I. Tannock[§], Ch. Drake[¶], Prof J. de Bono, MB ChB^{*,**}

რეზიუმე

ბოლო ათწლეულის განმავლობაში დიდი პროგრესი იქნა მიღწეული წინამდებარე ჯირკვლის შესწავლის მხრივ. გაღრმავდა ცოდნა წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს გენეტიკური საფუძვლების შესახებ, იშვიათი, თუმცა დაავადების მაღალი რისკის განმაპირობებელი მუტაციის თაობაზე, როგორცაა მაგალითად: BRCA2, HOXB13), ასევე წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს განვითარების დაბალი რისკის საერთო ალელების შესახებ (დღეისათვის მთლიანი გენომის შესწავლის დახმარებით აღმოჩენილ იქნა 77 ასეთი ალელი), რაც შესაძლებლობას იძლევა გამოვავლინოთ რისკ ჯგუფში შემავალი პაციენტები მიზნობრივი სკრინინგის ჩასატარებლად. ეს განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია, რამდენადაც წინამდებარე ჯირკვლის გამოვლენის მიზნით ჩატარებული, პროსტატ სპეციფიკური ანტიგენის (prostate-specific antigen — PSA) დონის განსაზღვრაზე დაფუძნებული სკრინინგი ერთმნიშვნელოვნად რჩება ჰიპერდი-აგნოსტიკის შემთხვევების მაღალი სიხშირისა და წინამდებარე ჯირკვლის არასაჭირო ბიოფსიის ჩატარების მიზეზი, მიუხედავად მტკიცებულებებისა, რომ აღნიშნული განაპირობებს სიკვდილიანობის შემცირებას. წინამდებარე ჯირკვლის სხვადასხვა მოლეკულურ ქვეტიპებად კლასიფიკაცია, მათ შორის ურთიერთგამომრიცხავი ვარიანტებით, ETS ოჯახის გენების შერწყმით, ასევე წინამდებარე ჯირკვლის კიბო, SPINK1 ჰიპერექსპრესიით ან CHD1 დაკარგვით, შესაძლებლობას იძლევა მოხდეს პაციენტების დაყოფა მკურნალობის სხვადასხვა სტრატეგიებისათვის. დღეისათვის ლოკალიზებული პროცესის შემთხვევაში მამაკაცებში კიბოს შესაძლოა გააჩნდეს განსხვავებული პროგნოზი და მოითხოვს არაერთგვაროვან მიდგომას მკურნალობისადმი - მარტივი დაკვირვებიდან დაწყებული რადიკალური ოპერაციული ჩარევით დამთავრებული. ხელმისაწვდომია მცირე რაოდენობით ძალიან მაღალი ხარისხის რადიომიზებული კვლევების შედეგები, რომელთა

საფუძვლებზე მონოდებულია საუკეთესო თერაპიული მიდგომები. მნიშვნელოვნად გაუმჯობესდა პაციენტების გადარჩენის მაჩვენებელი წინამდებარე ჯირკვლის მეტასტაზური ფორმის დროს, რომელიც პროგრესირებს ანდროგენ-დეპრივაციულ თერაპიაზე (კასტრაციისადმი რეზისტენტული). დოცეტაქსელის დამატებით, რომელიც გამოიყენებოდა ბოლო ათწლეულის განმავლობაში, ბოლო 4 წლის მანძილზე ხუთი ახალი პრეპარატი მკურნალობისას გამოვლინდა ეფექტურობა გადარჩენის საერთო მაჩვენებლის მატების კუთხით, რამაც ხელი შეუწყო მათ დამტკიცებას პაციენტების სამკურნალოდ, კასტრაციისადმი რეზისტენტული მეტასტაზური წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს დროს. თერაპიული მიდგომების ამგვარი სწრაფი ცვლილებების შედეგად არ არსებობს საიმედო მონაცემები, რომლებიც მოგვანჯიდა ინფორმაციას პაციენტების შერჩევის თაობაზე, კასტრაციისადმი რეზისტენტული, წინამდებარე ჯირკვლის მეტასტაზური ფორმის დროს სპეციფიკური მკურნალობის ჩატარებისათვის, ან პრეპარატების გამოყენების ოპტიმალური თანმიმდევრობის განსაზღვრისათვის. უფრო მეტიც, ახალი სამკურნალო საშუალებების მაღალი ღირებულება ზღუდავს მათ ფართო გამოყენებას ზოგიერთ ქვეყანაში. უკიდურესად მნიშვნელოვანია მიმდინარე კლინიკური და ტრანსლაციური კვლევების მონაცემები მკურნალობისადმი ინდივიდუალური მიდგომის გაუმჯობესების მიზნით.

შესავალი

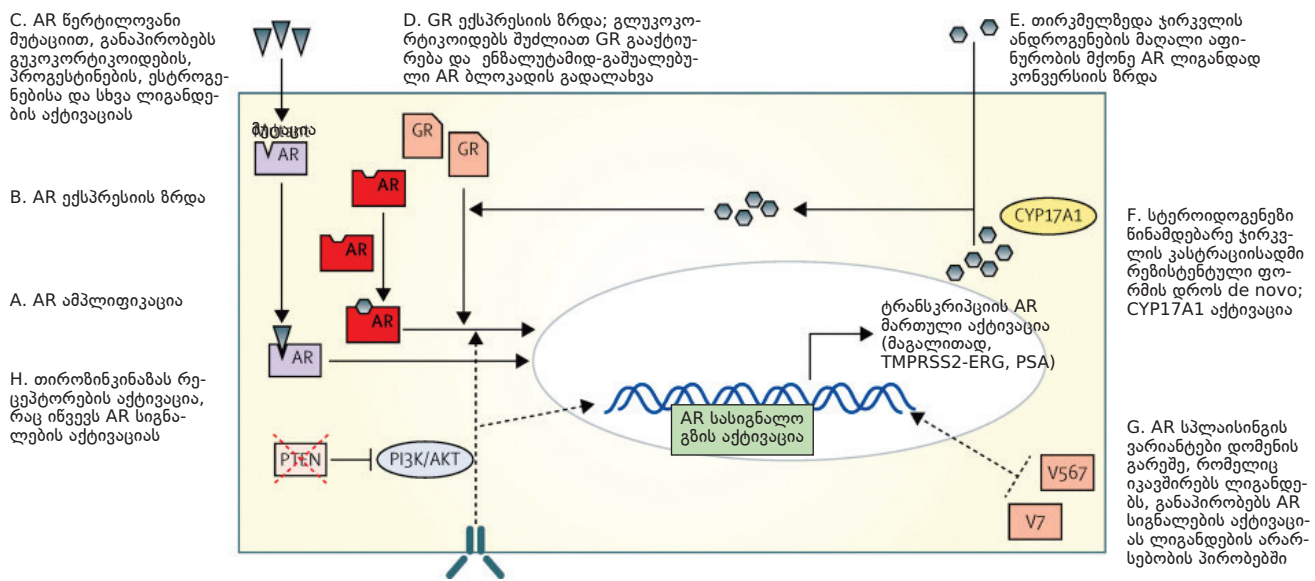
წინამდებარე ჯირკვლის კიბო შედარებით ხშირი ავთვისებიანი სიმსივნეა მამაკაცებში და კიბოთი გამოწვეული სიკვდილიანობის ძირითად მიზეზს წარმოადგენს. მისი გავრცელება განსხვავებულია სხვადასხვა ქვეყანაში, მამაკაცების PSA-სკრინინგით მოცვის მიხედვით [1], თუმცა პოპულაციებში როგორც PSA-სკრინინგით, ისე მის გარეშე, წინამდებარე ჯირკვლის კიბო წარმოადგენს მამაკაცების 1-2%-ის სიკვდილიანობის

* Division of Clinical Studies, The Institute of Cancer Research, London, UK.
 ** Prostate Cancer Targeted Therapy Group, Royal Marsden NHS Foundation Trust, Sutton, Surrey, UK.
 † Academic Urology Unit, Royal Marsden NHS Foundation Trust, Sutton, Surrey, UK.
 ‡ Clinical Academic Cancer Genetics Unit, Royal Marsden NHS Foundation Trust, Sutton, Surrey, UK.
 ‡ Oncogenetics Team, Division of Cancer Genetics and Epidemiology, The Institute of Cancer Research, London, UK.
 ‡ Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Netherlands.
 ‡ Departments of Pathology Urology, Comprehensive Cancer Center and Michigan Center for Translational Pathology, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, MI, USA.
 § Princess Margaret Cancer Centre and University of Toronto, Toronto, ON, Canada.
 ¶ Division of Medical Oncology, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MA, USA.

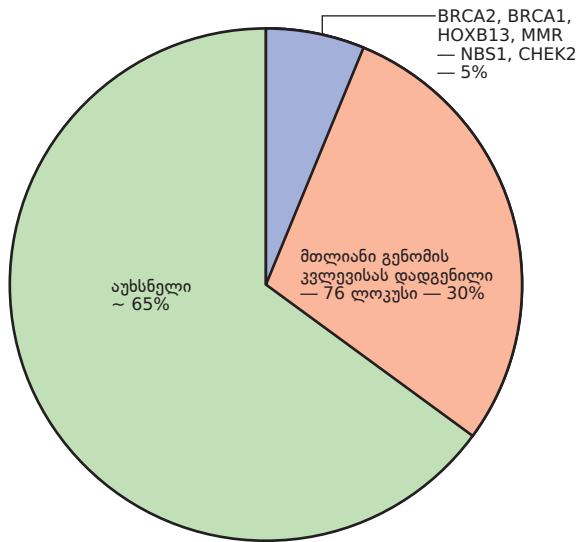
მიზმს. მოცემული დაავადების შედარებით მაღალი გავრცელება აღინიშნება დასავლეთის ქვეყნებში [2] მიგრანტთა პოპულაციაში, რაც ასახავს ცხოვრების წესს და გარემო რისკ ფაქტორებს [3]. მნიშვნელოვანი პროგრესი იქნა მიღწეული მკურნალობისა და პათოფიზიოლოგიის შესწავლის მხრივ, მათ შორის რამდენიმე ინოვაციური ეფექტური პრეპარატის დამტკიცების კუთხით, რომლებიც აუმჯობესებენ გადარჩენის მაჩვენებელს წინამდებარე ჯირკვლის გავრცელებული კიბოს დროს, ასევე მიუთითებენ ადრე გამოყენებული ტერმინების არამართებულობაზე, როგორცაა „ჰორმონოტერაპიის ტენდენციულობა“ და „ანდროგენდამოუკიდებლობა“, რამდენადაც კიბოს ფორმების უმეტესობა ჰორმონებით რეგულირებადია, მიუხედავად კასტრაციისადმი რეზისტენტულობისა (სურ. 1) [4–10]. მიუხედავად ამისა, რჩება გარკვეული საკითხები, რომლებიც სასწრაფოდ გადაწყვეტას საჭიროებს: პირველ რიგში, სკრინინგისათვის ვალიდური ბიომარკერის ძიება, PSA-თან ერთად; მეორე, დაავადების იოლად მიმდინარე და აგრესიული ფორმების კლინიკურად სასარგებლო მოლეკულური დიფერენციაცია; მესამე, მეთოდებისა და ბიომარკერი-პრედიქტორების მოლეკულური სტრატეგია; მეოთხე, დამატებითი თერაპიის ჩატარება მაღალი რისკის დაზიანების ადგილობრივად გავრცელების განკურნების შემთხვევების სიხშირის ზრდისათვის; მეხუთე, წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს მეტასტაზური ფორმის მქონე პაციენტების მკურნალობა; მეექვსე, ძვლოვანი მეტასტაზების ვიზუალიზაცია დაავადების სტადიის დადგენის მიზნით; მეშვიდე, სუროგატული ბიომარკერები საერთო გადარჩენის მაჩვენებლის ზრდისათვის. მოცემულ სტატიამ წარმოგიდგინა წინამდებარე ჯირკვლის მკურნალობისა და პათოლოგიური თაობაზე უახლესი მონაცემების მიმოხილვას.

გამომწვევი მექანიზმები

ასაკა და რასობრივ მიკუთვნებასთან ერთად წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს განვითარების ერთადერთ რისკ ფაქტორს წარმოადგენს დაავადების ოჯახური ანამნეზი. მისი განვითარების რისკი პირველი რიგის ნათესავებში ორჯერ უფრო მაღალია, ვიდრე ზოგადი პოპულაციის მამაკაცებში [11, 12]. ამასთან წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს განვითარების რისკი ოთხჯერ იზრდება იმავე პოპულაციაში, თუ პირველი რიგის ნათესავის შემთხვევაში წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს დიაგნოსტიკა მოხდა 60 წლამდე ასაკში [13]. დაავადების განვითარების შედარებით მაღალი რისკი (50%-ით) მონოზიგოტურ ტყუპებში დიზიგოტურ ტყუპებთან შედარებით, ასევე უფრო მეტად მაღალი რისკი აფროამერიკელებში (და დაბალი რისკი - აზიური წარმოშობის ამერიკელებში) ადასტურებს, რომ გენეტიკური ფაქტორები წარმოადგენს ვარიაციული რისკის განსაზღვრელ მნიშვნელოვან ფაქტორს პოპულაციურ დონეზე [17]. გენეტიკური წინასწარგანწყობა შესაძლოა იყოს მაღალი პენტრაციის მუტაციისა და გენეტიკური ცვლადების ან ამ ორი ფაქტორის კომბინაციის შედეგი. (სურ. 2). წინამდებარე ჯირკვლის გენეალოგიის შესწავლის შედეგების საფუძველზე მკვლევარებმა აღმოაჩინეს დომინანტური, რეცესიული და X ქრომოსომასთან დაკავშირებული მოდელები [18–20]. ოჯახებში დაავადების მრავლობითი შემთხვევებით გენეტიკურ ფაქტორებთან კავშირების კვლევისას დემონსტრირებულ იქნა მრავლობითი გენეტიკური რეგიონების კოსეგრეგაცია, რომელთა შორის იდენტიფიცირებული იქნა მხოლოდ ერთი განსაზღვრული გენი, რომელიც წარმოადგენს წინასწარგანწყობა ფაქტორს წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს განვითარებისათვის, — ჰომეოლოქსური¹ გენი HOXB13 [21].



სურ.1. AR სისიგნალო სისტემის დარღვევა, რაც ასოცირებულია კასტრაციისადმი რეზისტენტული წინამდებარე ჯირკვლის კიბოსთან [4–10].
 AR — ანდროგენული რეცეპტორები; GR - ზრდის ჰორმონის რეცეპტორები;



სურ.2. წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს განვითარების მომატებული ოჯახური რისკის წინასწარგანმწყობი ფაქტორები

ვარიანტები მოიცავს იშვიათ მუტაციებს, რომელიც განაპირობებს წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს განვითარების მაღალ რისკს, იშვიათ ვარიანტებს, რომელიც ასოცირებულია ზომიერ რისკთან, და მთლიანი გენომის კვლევის პროცესში იდენტიფიცირებულ ფართოდ გავრცელებულ ალელებს და მათ კავშირებს.

მთლიანი გენომის 20-ზე მეტი კვლევის გამოქვეყნებული შედეგები, რომლებშიც მოცემულია ინფორმაცია წინამდებარე ჯირკვლის კიბოსთან ასოცირებული 77 ერთ ნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმის (single nucleotide polymorphisms - SNP) თაობაზე [22]. პირველი იდენტიფიცირებული უბანი იყო 8q24, რომელიც წარმოადგენს (SNP უმეტესობის ანალოგიურად) არაკოდირებად უბანს [23] ონკოგენური c-MYC გენის მეზობლად. ქრომატინის კონფორმაციის შესწავლით მიღებული მონაცემები მეტყველებს c-MYC გენის ექსპრესიაზე გავლენის სასარგებლოდ [23].

BRCA2 იშვიათი გენეტიკური მუტაციები მიმდინარეობს ოჯახებში სარძევე ჯირკვლისა და საკვერცხის კიბოს მაღალი სიხშირით და განაპირობებს წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს განვითარების 5--ჯერ მომატებულ რისკს [25, 26]; პაციენტების 1–2%-ში, რომელთა შემთხვევაში დაავადება დაიწყო შედარებით ახალგაზრდა ასაკში (65 წლამდე), გამოვლინდა თანდაყოლილი მუტაცია BRCA2 [27]. შეფარდებითი რისკი BRCA1 მუტაციის მატარებლებისათვის არაერთმნიშვნელოვანია, თუმცა მონაცემები ადასტურებს, რომ BRCA1 მუტაციის მატარებლების შემთხვევაში წინამდებარე ჯირკვლის განვითარების რისკი 65 წლამდე ასაკში 3,8-ჯერ მეტია, ვიდრე ზოგად პოპულაციაში [28]. მკვლევარებმა ჩაატარეს რამდენიმე სხვა დნმ-ს გენი-რეპარატორის ანალიზი, მათ შორის CHEK2, PALB2, BRIP1 და NBS1. მუტაციები CHEK2 და PALB2 და BRIP1 შევსებით ასოცირებულია სარძევე ჯირკვლის კიბოს განვითარების ზომიერ რისკთან, მაშინ როდესაც NBS1 მუტაცია,

რომელიც მხოლოდ სლავური წარმოშობის პოპულაციაშია გავრცელებული, წარმოადგენს ქრომოსომული არასტაბილობის სინდრომის მიზეზს. თითოეულ შემთხვევაში ნაჩვენებია იქნა გარკვეული მტკიცებულებები წინამდებარე ჯირკვლის კიბოსთან ასოციაციის მხრივ [29–33].

შედარებით ინტენსიური ტესტირების შედეგად გამოვლინდა წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს დროს BRCA2 მუტაციის მატარებელთა დიდი რიცხვი; ამ გენეტიკური აბერაციის მქონე პირებში აღინიშნა გაცილებით მაღალი მაჩვენებელი გლისონის შკალის მიხედვით [34] და უარესი პროგნოზი, ვიდრე პირებში BRCA2 გარეშე [35]. მიზნობრივი სკრინინგი ამ ჯგუფში შესწავლილ იქნა კვლევაში IMPACT. BRCA ფუნქცია დაკარგული სიმსივნისათვის პრეპარატების შემუშავება (პოლი (ადფ-რიბოზა-) პოლიმერაზას ინჰიბიტორები [36, 37] წარმოადგენს ამგვარი პაციენტების მკურნალობას და უზრუნველყოფს BRCA ფართო ტესტირების ჩატარებას. ევროპული პოპულაციის პროფილირება წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს განვითარების რისკის აღნიშნული 77 SNP მიხედვით (სისხლის ან ნერწყვის მასალაში) შესაძლებლობას იძლევა გამოვლინდეს ყველაზე მაღალი რისკის მქონე პოპულაცია (4-7-ჯერ მაღალია ზოგად პოპულაციასთან შედარებით) [22] მიზნობრივი სკრინინგის ჩატარების მიზნით. თუმცა აღნიშნული სტრატეგიის კლინიკური მნიშვნელობის დასამტკიცებლად საჭიროა გაცილებით დიდი რაოდენობის მონაცემი.

სკრინინგი და დიაგნოსტიკა

დადგენილია, რომ PSA დონე სისხლში საშუალო ასაკის (50-70 წ.) მამაკაცებში წარმოადგენს წინამდებარე ჯირკვლის მეტასტაზების განვითარების განვითარებისა და კიბოთი გამოწვეული სიკვდილის პრედიქტორს [38]. აღნიშნული მონაცემები შესაძლოა გამოყენებულ იქნეს წინამდებარე ჯირკვლის კიბოთი გამოწვეული სიკვდილიანობის შესამცირებლად სკრინინგის მეშვეობით, რაც ეფუძნება PSA დონეს. ადრეულ დიაგნოსტიკასთან დაკავშირებული დისკუსია გრძელდება პოპულაციური სკრინინგისა და მოთხოვნით სკრინინგის ირგვლივ. სკრინინგის კლინიკური კვლევების შეთანხმებული საბოლოო წერტილს წარმოადგენს წინამდებარე ჯირკვლის კიბოთი გამოწვეული სიკვდილიანობა; საერთო სიკვდილიანობის შეფასება ემსახურება მისი ჩატარების ხარისხის კონტროლის მიზანს. მიუხედავად იმისა, რომ სიცოცხლის ხანგრძლივობის მრდა პოპულაციის დონეზე აღიარებულია მნიშვნელოვან საბოლოო წერტილად, არცერთ სკრინინგულ კვლევაში არაა შესაძლებელი მისი მიღწევა არასაკმარისი სიძლიერის გამო. არაერთგვაროვანია სკრინინგის გავლენა წინამდებარე ჯირკვლის კიბოთი გამოწვეულ სიკვდილიანობაზე, რაც დაკავშირებულია სხვადასხვა კლინიკური კვლევებით მიღებული მტკიცებულებების დონესთან მიმართებაში არსებული განსხვავებული მოსაზრებებით [39], და რისკი-სარგებლის ადექვატური შეფასების უუნარობა-

1 კომენტარული შედეგები ნუკლეოტიდების დაახლოებით 180 წყვილისაგან და აკოდირებს ცილოვან დომენს 60 ამინომჟავის შემადგენლობით, რომელსაც შეუძლია დაიკავშიროს დნმ (ავტ. ვენი.)

სთან [40]. აღნიშნული ურთიერთსაწინააღმდეგო მოსაზრებების გამო მიღწეულ იქნა საერთო შეთანხმება იმის თაობაზე, რომ სკრინინგი არ შეიძლება დანერგილ იქნას პოპულაციურ დონეზე, მიუხედავად მტკიცებულებებისა, რომ ის ამცირებს წინამდებარე ჯირკვლის კიბოთი გამოწვეულ სიკვდილიანობას [41, 42]. თუმცა უარი არ უნდა ეთქვას მამაკაცებს, რომელთაც სურთ PSA ტესტის ჩატარება დაავადების ადრეული გამოვლენის მიზნით. პროფესიონალური რჩევები ეფუძნება გადაწყვეტილებებს, რომელთათვისაც გამოყენებულ იქნა ღია კითხვები და ხელმისაწვდომია უროლოგთა საერთაშორისო საზოგადოების ვებგვერდებსა და ვებგვერდზე Movember website².

სკრინინგის რანდომიზებული კვლევის მეტაანალიზი [43], რომელიც ჩართულია კოკრანოვის განახლებულ მიმოხილვაში [44], შეზღუდული იყო კვლევების ვარიანტული ხარისხით. მაგალითად, კრიტერიუმები, რომლებიც გამოიკვლიეს ევროპულ რანდომიზებულ კვლევაში ERSPC (European Randomised study of Screening for Prostate Cancer), არ გამოიყენეს კვლევაში PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial) [45], რომელშიც მონაწილეთა მხოლოდ 40%-ში იყო წინამდებარე ჯირკვლის ბიოფსიის ჩატარების ჩვენება [46], 44%-ში ჩატარეს PSA-ტესტირება რანდომიზაციამდე, ხოლო საკონტროლო ჯგუფში 70%-ზე მეტი PSA ტესტი კონტამინირებული იყო [47]. ERSPC კვლევის შედეგებმა აჩვენა წინამდებარე ჯირკვლის კიბოთი გამოწვეული სიკვდილიანობის სარწმუნო შემცირება [41, 42], ხოლო მამაკაცების რაოდენობა, რომელიც უნდა დაეხმებინათ სკრინინგზე და ჩაეტარებინათ მკურნალობა წინამდებარე ჯირკვლის კიბოთი გამოწვეული სიკვდილის თავიდან ასაცილებლად, დროთა განმავლობაში შემცირდა 2009 წელს გამოქვეყნებული პუბლიკაციის შემდეგ (1410 და 48 შესაბამისად) 2012 წლის პუბლიკაციამდე (936 და 33 შესაბამისად). მიუხედავად ამისა, ეს შედეგები მაინც წინასწარია, რამდენადაც მონაწილეთა 30%-ზე ნაკლები გარდაიცვალა, რაც შესაძლოა გახდა კიდევ უფრო დაბალი მაჩვენებლების მიზეზი გაცილებით ხანგრძლივი დაკვირვებისას.

2012 წელს გამოქვეყნებულ იქნა რისკი-სარგებლის თანაფარდობის თაობაზე მოხსენება სკრინინგის კვლევაში მონაწილეთა სიცოცხლის მოსალაოდნელი ხანგრძლივობისათვის QALY-ს (ხარისხიანი სიცოცხლის წლები) მაჩვენებლის მიხედვით სიცოცხლის წლების მოდელირებისას [40]. მოდელი, რომელიც ეფუძნებოდა 11 წლიანი დაკვირვების შედეგებს კვლევაში ERSPC, იძლეოდა პროგნოზს, რომ 55-69 წლის ასაკის მამაკაცთა ყოველწლიური სკრინინგისას მიღწეულ იქნებოდა მათი სიცოცხლის გახანგრძლივება 73 წლამდე, რომელთაგან 23%-ის გამორიცხვის შემდეგ ცხოვრების ხარისხის შემცირებაზე რჩება 56 ხარისხიანი სიცოცხლის წელი. მკვლევარების მიერ ზიანის შედარებით მნიშვნელოვან მიზეზად დასახელებულ იქნა ჰიპერდიაგნოსტიკა, რომელიც განსაზღვრავს პოპულაციური სკრინინგის მიმღებლობას რისკ ჯგუფში შემავალ მამაკაცებში. თუ არ გავითვალისწინებთ ჰიპერდიაგნოსტიკის არსებობას, მაშინ ხარისხიანი სიცოცხლის წლების რაოდენობა გაიზარდა 56-დან 79-მდე. ცხადია, რომ მხოლოდ PSA-ტესტირება არ შეიძლება იყოს პრობლემის გადაწყვეტის გზა და აუცილებელია პრაქტიკაში დაინერგოს რისკების სტრატეგიკაცია. წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს გამოვლენის ალბათობა ბიოფსიის მონაცემების მიხედვით PSA ტესტის დადებითი შედეგის (ეფუძნება ფართოდ მიღებული PSA მაჩვენებლის ზღვარს - 4ნგ/მლ) მქონე პაციენტებში, შეადგენს დაახლოებით 21%-ს. ეს მიუთითებს როგორც გადაჭარბებულ ტესტირებაზე (შემთხვევათა დაახლოებით 75%-ში), ასევე კიბოს ჰიპერდიაგნოსტიკაზე (პაციენტთა 30-50%-ში, ძირითადად ასაკის მიხედვით). რისკის სტრატეგიკაციის ხელმისაწვდომი ინსტრუმენტის მეშვეობით, რისკების კალკულატორი SWOP (იხ. დანართი სტატიის ონლაინ ვერსიაში), შესაძლოა შემცირდეს ამგვარი ალბათობა [48]. თუ პარალელურად ჩატარდება თითო რექტალური გასინჯვა და ასევე წინამდებარე ჯირკვლის ულტრაბგერითი გამოკვლევა, ბიოფსიის დადებითი შედეგების ალბათობა 8%-მდე მცირდება დაავადების აგრესიული მიმდინარეობის ნიშნებით სულ რაღაც 1% ნორმალური მაჩვენებლების დროს და წინამდებარე ჯირკვლის 50 მლ-ზე მეტი მოცულობისას. არცთუ დიდი ხნის წინ განახლებული ვებგვერდის მონაცემების თანახმად წინამდებარე ჯირკვლის მოცულობის განსაზღვრის მიზნით რექტალურმა გასინჯვამ შესაძლოა ჩაანაცვლოს ტრანსრექტალური ულტრასონოგრაფია. აღნიშნული სტრატეგიის გამოყენებამ ალბათობის ზღვრული მაჩვენებლით 12.5% შესაძლოა შეამციროს ბიოფსიის შესრულების სიხშირე 33%-ით, თუმცა არსებობს კიბოს პოტენციურად სასიკვდილო ფორმის გამორჩენის საფრთხე. ხელმისაწვდომია რისკების სტრატეგიკაციის სხვა ინსტრუმენტებიც, მოწოდებული ორგანიზაციების მიერ: Foundation for Informed Medical Decision Making, American Cancer Society, American College of Physicians, National Institute for Health and Care Excellence, Canadian Task Force-Draft Statement და US Preventive Services Task Force. ნებისმიერი მეთოდის შერჩევისას მხედველობაში უნდა იქნეს მიღებული გარე ვალიდაციის დონე.

ვითვალისწინებთ რა პუბლიკაციის შემზღვეულ მოცულობას, ერთადერთი ინოვაციური დიაგნოსტიკური მარკერი, რომელიც ჩვენ შეგვიძლია განვიხილოთ მოცემულ სტატიაში, არის შარდში PCA3 (წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს ანტიგენი 3) დონე. PCA3 ანტიგენის გენის მიტოქონდრიალური რნმ (მრნმ), ადრე ცნობილი, როგორც DD3, გამოვლენილი იქნა 1999წ. და გადაჭარბებული ექსპრესია აღინიშნება 95%-ზე მეტ შემთხვევაში წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს პირველადი ფორმისა და მეტასტაზური დამიანების ქსოვილოვან ნიმუშებში [49]. PCA3 შემცველი უჯრედების აღმოჩენა შარდში ხდება წინამდებარე ჯირკვლის მასაჟის შემდეგ, ხოლო PCA3 მაჩვენებელი განისაზღვრება PCA3 მრნმ კონცენტრაციის ნორმალიზაციის ფონზე

ვითვალისწინებთ რა პუბლიკაციის შემზღვეულ მოცულობას, ერთადერთი ინოვაციური დიაგნოსტიკური მარკერი, რომელიც ჩვენ შეგვიძლია განვიხილოთ მოცემულ სტატიაში, არის შარდში PCA3 (წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს ანტიგენი 3) დონე. PCA3 ანტიგენის გენის მიტოქონდრიალური რნმ (მრნმ), ადრე ცნობილი, როგორც DD3, გამოვლენილი იქნა 1999წ. და გადაჭარბებული ექსპრესია აღინიშნება 95%-ზე მეტ შემთხვევაში წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს პირველადი ფორმისა და მეტასტაზური დამიანების ქსოვილოვან ნიმუშებში [49]. PCA3 შემცველი უჯრედების აღმოჩენა შარდში ხდება წინამდებარე ჯირკვლის მასაჟის შემდეგ, ხოლო PCA3 მაჩვენებელი განისაზღვრება PCA3 მრნმ კონცენტრაციის ნორმალიზაციის ფონზე

ვითვალისწინებთ რა პუბლიკაციის შემზღვეულ მოცულობას, ერთადერთი ინოვაციური დიაგნოსტიკური მარკერი, რომელიც ჩვენ შეგვიძლია განვიხილოთ მოცემულ სტატიაში, არის შარდში PCA3 (წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს ანტიგენი 3) დონე. PCA3 ანტიგენის გენის მიტოქონდრიალური რნმ (მრნმ), ადრე ცნობილი, როგორც DD3, გამოვლენილი იქნა 1999წ. და გადაჭარბებული ექსპრესია აღინიშნება 95%-ზე მეტ შემთხვევაში წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს პირველადი ფორმისა და მეტასტაზური დამიანების ქსოვილოვან ნიმუშებში [49]. PCA3 შემცველი უჯრედების აღმოჩენა შარდში ხდება წინამდებარე ჯირკვლის მასაჟის შემდეგ, ხოლო PCA3 მაჩვენებელი განისაზღვრება PCA3 მრნმ კონცენტრაციის ნორმალიზაციის ფონზე

2 მითითებული ვებგვერდები ხელმისაწვდომია: www.siu-urology.org и www.movember.com (ავტ. შენ.).

შარდში PSA მიხედვით. PCA3 ტესტირება აუმჯობესებს დადებით პრედიქტორულ ღირებულებას და შრდის მგრძობელობას წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს მიმართ ბიოფსიის ჩატარებისას PSA-თან შედარებით პრესკრინინგულ პოპულაციაში [50]. რამდენიმე კვლევის შედეგი არაა საკმარისი იმის გადასაწყვეტად, არის თუ არა ინფორმატიული PCA3 მარკერი წინამდებარე ჯირკვლის აგრესიული ფორმის გამოსავლენად. PCA3 დახმარებით ეფექტური დიაგნოსტიკის მახასიათებლების გაუმჯობესების ერთერთი სტრატეგია შესაძლოა იყოს აღნიშნული მეთოდის კომბინაცია ჰიბრიდული გენის TMPRSS2-ERG ანალიზთან ერთად.

მაგნიტო-რეზონანსული კვლევის (მრტ) ჩატარებამ შესაძლოა ასევე შეამციროს ჰიპერდიფერენციის შემთხვევებისა და არასაჭირო ბიოფსიის ჩატარების სიხშირე; მტკიცებულების დონე I მრტ მხარდასაჭერად არაა ხელმისაწვდომი, თუმცა რამდენიმე პატარა კვლევაში ატარებდნენ ბიოფსიას მრტ კონტროლით, რაც ეფუძნებოდა ბიოფსიის მარტივას, რომლის დროსაც ითვალისწინებდნენ მრტ მონაცემებს ან ბიოფსიის მონაცემებს მრტ მონაცემებისა და ტრანსრექტალური ულტრასონოგრაფიის შედეგების გაერთიანებისას. აღნიშნული სტრატეგია ასევე შესაძლოა გამოყენებული იყოს შედარებით აგრესიული დაზიანებებისა და წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს გარდამავალი ზონის ვენტრალური მდებარეობისას [51].

კარცინოგენები და მოლეკულური სუბსტრუქტურები ახალი თაობის სექვენირებამ შესაძლებლობა მოგვცა დაგვეხასიათებინა დაზიანებული გენომის კლონური იერარქია წინამდებარე ჯირკვლის სიმსივნეების დროს გვანჯდის რა ინფორმაცია კარცინოგენებზე [52] და ასევე გენომური გარდაქმნების იდენტიფიცირების საშუალება, რომლის შედეგადაც მიმდინარეობს ETS გენის ანდროგენებით გაშუალებული ექსპრესია. აღნიშნული გარდაქმნები კლონურია, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ მიმდინარეობს ადრეულ ეტაპზე და შესაძლოა იყოს ანდროგენული რეცეპტორების აქტივაციის შედეგია, თან ახლავს ტრანსკრიფციის გზით დნმ დაზიანება ანდროგენების რეცეპტორების დამაკავშირებელ უბნებზე [53]. თანხლები გენოტოქსიური ინსულტების განვითარება, რომლის შედეგადაც გვევლინება დნმ-ს ორჯაჭვიანი დაზიანება (მაგალითად, ანთება, ინფექცია) შესაძლოა გააძლიეროს აღნიშნული პროცესი დნმ-ს მაღალ წერტილოვანი რეპარაციის გაუარესებისას [54]. თუმცა მხოლოდ ETS გენის შერწყმა არაა საკმარისი იმისათვის, რომ განვითარდეს კიბო; აუცილებელია სხვა გენომური მოვლენები, როგორცაა PI3K/AKT გზის აქტივაცია PTEN დაკარგვისას [55, 56].

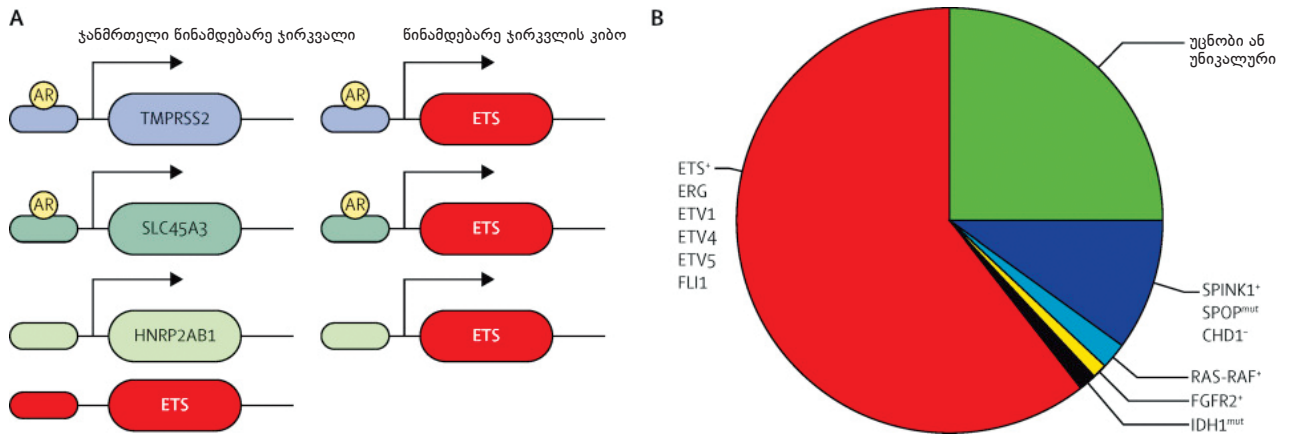
ცნობილია წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს 50-ზე მეტი სრული გენომის შესახებ, ასობით ეგზომებით³ [52, 57–60]. წინამდებარე ჯირკვლის გენომი ხასიათდება ფოკალურად ქრომოსომული მიმატებისა და გამოკლების შედარებით დიდი რაოდენობით (გაცილებით ხშირად გვხვდება PTEN ფოკალური დაკარგვა) და მთლიანობაში მუტაციების ნაკლები სიხშირით (უხე-

ში გადათვლით - მეგაბაზაზე ერთი მუტაცია) [58]. SPOP, რომელიც აკოდირებს სუბსტრატის მაკავშირებელ ერთეულს, ეფუძნება უბიქტიცინლიგაზას (E3), TP53 და PTEN გადარჩევას — შედარებით ხშირად მუტირებადი გენები, რომლებიც აღმოჩენილია რამდენიმე კვლევაში ლოკალიზებული წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს დროს [57, 60–62]. წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს PSA-სკრინინგული შემთხვევების დაახლოებით 50–60%-ში თეთრი რასის პაციენტებში აღინიშნება გენების შერწყმა 5 ანდროგენ რეგულირებადი გენის არატრანსლირებადი უბნის ტიპური გაერთიანებით (მაგალითად, TMPRSS2) და ETS ოჯახის ტრანსკრიფციის ფაქტორების თითქმის სრული აკოდირებელი თანმიმდევრობით (მაგალითად, ERG) [63]. იშვიათადაა ჩართული მრავალი „პარტნიორი“ 5-შერწყმისას, რომელთა შორის ზოგიერთი ექსპრესირდება კონსტიტუციურად და არ რეგულირდება ანდროგენებით (მაგალითად, HNRPA2B1), ასევე ETS ოჯახის სხვა წევრები (სურ.3A) [64]. ETS ოჯახის გენების შერწყმა მაღალი კლონურობით გამოირჩევა კიბოს მოცემულ ფოკუსში (თუმცა მხოლოდ წინამდებარე ჯირკვლის სამღვრებში შესაძლოა იყოს უბნები ETS-ს განსხვავებული სტატუსით) [65] და მათი გამოვლენა შესაძლებელია როგორც ფლუორესცენციის მეთოდის დახმარებით in situ ჰიბრიდიზაციისას, ისე იმუნოჰისტოქიმიურად [66]. მთლიანი გენომის სექვენირების შედეგები ადასტურებს, რომ წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს ზოგიერთი ტიპის შემთხვევაში გაცილებით მეტია ქრომოსომული გარდაქმნების რაოდენობა (კერძოდ კი, დაავადების ადრეული დებიუტის დროს) და ბევრი მათგანი ჩართულია კიბოსთან ასოცირებულ გენებში (ხშირად ეს არის ETS ოჯახის გენები) განსაკუთრებით ჩაკეტილი პატერნით [58].

მოსაზრება იმის თაობაზე, თუ რომელი უჯრედებიდან ვითარდება წინამდებარე ჯირკვლის კიბო, არაერთგვაროვანია. არსებობს მონაცემები როგორც სადინრების უჯრედებიდან, ისე ბაზალური ეპითელიური უჯრედებიდან წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს განვითარების თაობაზე, ასევე ბაზალურუჯრედოვანი წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს ადენოკარცინომაზე ევოლუციის შესახებ სადინარშიდა უჯრედების ჩართვით [67–70]. უნდა აღინიშნოს, რომ მკაფიო ბაზალურუჯრედოვანი დიფერენციაცია წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს დროს უკიდურესად იშვიათად გვხვდება (ბაზალური უჯრედების არარსებობა წარმოადგენს წინამდებარე ჯირკვლის ტიპური ადენოკარცინომის დიაგნოსტიკურ მახასიათებელს), ხოლო კინეტიკური კვლევის შედეგები, რომელიც მიეძღვნა წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს დროს გენების ექსპრესიას, არ ადასტურებს კიბოს სადინარშიდა დიფერენციაციაზე დაფუძნებული თანდაყოლილი მოლეკულური ქვეტიპის არსებობას, განსხვავებით ბაზალური ფორმისაგან, ისევე როგორც სარძევე ჯირკვლისა და შარდის ბუშტის კიბოს დროს [71, 72].

მიუხედავად იმისა, რომ კინეტიკურ გენომებში, ეპიგენეტიკურ კვლევებში და გენების ექსპრესიის კვლე-

3 ეგზომი - გენომის ნაწილი, წარმოდგენილი ეგზონებით, თანმიმდევრობით, რომელიც ტრანსკრიპტირდება მატრიცულ რნმ-ზე მას შემდეგ, რაც ინტრონები მოშორდება რნმ სპლაისინგის პროცესში (ავტ.შენ.)



სურ.3. სურ.3. წინამდებარე ჭირკვლის კიბოს ქვეტიპები და მათი განმაპირობებელი მოლეკულური დაზიანებები
 A) წინამდებარე ჭირკვლის კიბოს ნახევარზე მეტ შემთხვევაში, რომელიც ვითარდება სკრინინგის ჩატარების შემდეგ თეთრი რასის წარმომადგენლებში, აღინიშნა გენების 5' არატრანსლირებადი უბნის შერწყმა, რომელიც ნორმაში მაღალი ექსპრესიით ვლინდება წინამდებარე ჭირკვალში, ETS ოჯახის ტრანსკრიფციის ფაქტორებთან. 5'-შერწყმის შედეგებით ხშირი „პარტნიორები“, მათ შორის TMPRSS2 და SLC45A3, დადებითად რეგულირდება ანდროგენული რეცეპტორებით (AR). სხვა 5'-„პარტნიორები“ მოიცავს უნივერსალურ ექსპრესირებად გენებს, როგორცაა HNRP2AB1. ETS ოჯახიდან შედარებით ხშირად არის ჩართული ERG. B) ნაჩვენებია წინამდებარე ჭირკვლის მოლეკულური ქვეტიპების განაწილება თეთრი რასის წარმომადგენლებში, რომელთაც ჩაუტარდათ სკრინინგი PSA დონესთან მიმართებაში. ETS ოჯახის გენების შერწყმა (ETS-დადებითი; მოიცავს ERG, ETV1, ETV4, ETV5 და FLI1) შეუთავსებელია სიმსივნეებთან, რომელთა დროსაც აღინიშნება გენების აქტივაცია RAS და RAF ოჯახის წევრების მუტაციებით ან შერწყმით (RAS/RAF-დადებითი). ETS-უარყოფითი სიმსივნეებისა და RAS/RAF ველური ტიპის სიმსივნეების ქვეტიპების დროს აღინიშნებოდა SPINK1 ექსპრესია (SPINK1-დადებითი), CHD1 დესტრუქცია (CHD1-უარყოფითი), ასევე SPOP მუტაცია (SPOP^{mut}). წინამდებარე ჭირკვლის კიბოს შემთხვევათა დაახლოებით 25%-ში უცნობია ან უნიკალურია მამოძრავებელი ძალა.

ვებში დადასტურდა მოსაზრება, რომ სიმსივნეები ETS შერწყმით (ETS-დადებითი) განსხვავდება სიმსივნეებისაგან ETS გარეშე (ETS-უარყოფითი); გამოვლინდა ცვლილებები რამდენიმე გენში, რომლებიც მიმდინარეობს მხოლოდ ETS-უარყოფითი წინამდებარე ჭირკვლის კიბოს დროს (სურ. 3B) [58, 66, 73]. მაგალითად, SPINK1, სერინ პროტეაზას ინჰიბიტორის მკაოდირებული, ჰიპერექსპრესირდება წინამდებარე ჭირკვლის კიბოს შემთხვევათა დაახლოებით 5–10%-ში, ამასთან, SPINK1-დადებითი წინამდებარე ჭირკვლის კიბო მხოლოდ ETS-უარყოფითია [66]. წინამდებარე ჭირკვლის კიბოს დროს (დაახლოებით 1-2% შემთხვევაში) აღმოჩენილ იქნა გენების იშვიათი შერწყმა ან ცნობილი აქტიური მუტაციები RAF, RAS და FGFR ოჯახის წევრებში; RAF-RAF-FGFR-მუტანტური სიმსივნეები ასევე მხოლოდ ETS-უარყოფითია. ანალოგიურად, SPOP მუტაციები, რომლებიც კონცენტრირდება სუბსტრატის მკაოდირებელი ცილის მკავშირებელ უბანში, აღინიშნება წინამდებარე ჭირკვლის კიბოს შემთხვევათა 5-10%-ში, ამასთან CHD1-უარყოფითი ფორმები ასევე იყო მხოლოდ ETS-უარყოფითი [57, 60, 62, 74, 75]. SPOP^{mut} სიმსივნეები, CHD1-უარყოფითი და SPINK1-უარყოფითი ხშირად შესაძლოა ერთდროულად განვითარდეს, თუმცა თითქმის ყოველთვის ETS-უარყოფითი სტატუსის დროს, ამასთან ხშირად გვევლინება PTEN და p53 ველური ტიპის სიმსივნეების სახით. PTEN და TP53 სიმსივნის გენი სუპრესორების დაკარგვა ან მუტაცია შედარებით ხშირი მოვლენაა წინამდებარე ჭირკვლის კიბოს დროს და შესაძლოა გამოვლინდეს როგორც ETS-დადებითი, ისე ETS-უარყოფითი წინამდებარე ჭირკვლის კიბოს დროს, თუმცა უფრო ხშირად ETS-დადებითი ფორმის დროს [57, 60]. აღნიშნული მონაცემები ასახავს მიახლოებით

სიხშირეს თეთრი რასის წარმომადგენლებში, სხვადასხვა ეთნიკურ ჯგუფებში განსხვავებულია განსაზღვრული მოვლენების შემთხვევათა სიხშირე [76]. არსებობს დამატებითი მეთოდები, ცვლილებების რამდენიმე განსაზღვრული ქვეჯგუფის გამოსავლენად, მათ შორის მულტიპლექსური იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზი [77], რომელიც საფუძველს იძლევა ვივარაუდოთ, რომ წინამდებარე ჭირკვლის ქვეტიპების განსაზღვრისათვის შესაძლოა გამოყენებულ იქნა მარტივი მოლეკულური ნაკრები (მაგალითად, სტატუსი ETS/SPINK1/SPOP/CHD1/RAS-RAF/PTEN/TP53 მიხედვით) (იხ. სურ. 3B). ERG მიხედვით იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზის შედეგები, რომლის დახმარებითაც განისაზღვრება TMPRSS2-ERG შერწყმა, შემთხვევათა 99,9%-ში სპეციფიურია წინამდებარე ჭირკვლის კიბოსთვის [78, 79], რაც განაპირობებს აღნიშნული ანალიზის შესრულების მიზანშეწონილობას დიაგნოსტიკისათვის წინამდებარე ჭირკვლის კიბოს ატიპიურ შემთხვევებში [80]. შესაძლებელია სხვა ცვლილებების კლინიკური კვლევა, რომელიც ხშირად შეინიშნება წინამდებარე ჭირკვლის კიბოს დროს, როგორცაა მაგალითად PTEN და CHD1 დაკარგვა ან SPOP მუტაცია. მხოლოდ წინამდებარე ჭირკვალში წინამდებარე ჭირკვლის კიბოს დროს ხშირად ვლინდება მრავლობითი ჰისტოლოგიურად განსხვავებული კერები, რომლებიც შესაძლოა გენეტიკური ჰეტეროგენობით გამოირჩეოდეს, რაც მათ განსხვავებულ კლონალურ წარმოშობაზე მიუთითებს [66, 81, 82]. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია იმ უბნის გამოვლინება (ე.წ. „index lesion“ – „ინდექს კერა“), რომელმაც შესაძლოა გავლენა მოახდინოს პროგნოზზე; ჩვეულებრივ ძირითადი კერის არჩევის საფუძველს წარმოადგენს ყველაზე დიდი ზომა ან დაზიანების ყველაზე მაღალი ხარისხი,

თუმცა „ინდექს კერის“ განსამდებარე ყოველთვის არაა შესაძლებელი. მოლეკულური კვლევების მონაცემების თანახმად დამტკიცებულია, რომ ლეტალური მეტასტაზური დაზიანება კლონურია [66, 83, 84], ხოლო სუბკლონალური ევოლუციის როლი წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს დროს, განსაკუთრებით პროგრესირებისას და მკურნალობაზე პასუხის მხრივ, შესწავლის პროცესშია. მიუხედავად პაციენტებს შორის მკაფიო არაერთგვაროვნებისა, უფრო დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის მქონე სიმსივნეები აგრესიული წინამდებარე ჯირკვლის კიბოსაგან განსხვავებით შედარებით ჰომოგენურია [60, 85]. კასტრაციისადმი რეზისტენტული წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს გამოკვლევისას მონოდებულ იქნა ინფორმაცია ანდროგენული რეცეპტორების მხრიდან სიგნალების ხშირი რეაქტივაციის თაობაზე, რაც მეორადია რამდენიმე მექანიზმისათვის (იხ. სურ. 1), ასევე აღინიშნა დარღვევები ქრომატინისა და ჰისტონების მოდულირებისას, სიმსივნის სუპრესორების მხრივ, მათ შორის PTEN, TP53 და RB1. თუ მხედველობაში მივიღებთ სხვადასხვა თერაპიულ მიდგომებს, რომლებიც გავლენას ახდენენ ანდროგენული რეცეპტორების სასიგნალო გზაზე, ანდროგენული რეცეპტორების სასიგნალო გზების სტატუსის შესწავლამ რეალურ დროში შესაძლოა გავლენა მოახდინოს შემდგომ მკურნალობაზე [60, 86–88].

ანდროგენულ რეცეპტორებთან ერთად აქტიურად შეისწავლება გენები და გზები, რომელთა ხშირი რღვევაც აღინიშნება, როგორცაა PI3K/AKT/TOR. გარდა ამისა, კიბოს გავრცელებული ფორმების დროს გამოვლენილი იქნა რღვევის პოტენციური მიზანი, როგორცაა RAF შერწყმა, კეროვანი მალალი დონის FGFR1 ამპლიფიკაცია, ასევე კეროვანი სომატური დარღვევა და სხვა გენების დარღვევები, რომლებიც ჩართულია დნმ-ს აღდგენაში [60, 62, 89]. აღნიშნული კვლევის შედეგების საფუძველზე შესაძლებელია ვივარაუდოთ, რომ წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს შორის წასული ფორმის დროს მკურნალობა მნიშვნელოვნად ინდივიდუალიზებული უნდა იყოს. უფრო მეტიც, ნეიროენდოკრინული წინამდებარე ჯირკვლის კიბო შესაძლოა განვითარდეს ენდოკრინული თერაპიის ჩატარების შემდეგ, თუმცა იშვიათად ხდება მისი გამოვლინება დიაგნოსტიკური ძიების პროცესში. ნეიროენდოკრინული წინამდებარე ჯირკვლის კიბო დიდი ალბათობით რეზისტენტულია ანტიანდროგენული თერაპიისადმი და მიუთითებს სხვაგვარი თერაპიის ჩატარების აუცილებლობაზე, იმ შემთხვევაშიც კი თუ წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს განვითარება ანდროგენმგრძობიარე უჭრედებიდან მოხდა. სპეციფიური მოლეკულური ცვლილებები, როგორცაა AURKA და MYCN ამპლიფიკაცია, აღწერილია ნეიროენდოკრინული წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს დროს, როგორც მიზანმიმართული თერაპიული ინტერვენციის სამიზნე [90–92].

მკურნალობა ლოკალიზებული დაზიანებისას

პროგნოზი მამაკაცებში ლოკალიზებული დაზიანებისას შესაძლოა მნიშვნელოვნად განსხვავდებოდეს, რაც განაპირობებს მკურნალობის ვარიანტების ფართო სპექტრს. რეკომენდებულია რისკების შეფასებაზე დაფუძნებული მკურნალობა, რომელიც ხშირად მოი-

ცავს პაციენტის ასაკს, სიმსივნის კლინიკურ სტადიას, პროსტატ სპეციფიური ანტიგენის (prostate-specific antigen — PSA) დონეს სისხლის შრატში, PSA სიმკვრივის გლისონის შკალის მაჩვენებელს, წინამდებარე ჯირკვლის ბიოფსიის რაოდენობა დადებითი შედეგითა და ავთვისებიანი ქსოვილის ცენტრალური მასით, პაციენტების შერჩევითი მკურნალობის ჩატარების მიზნით - აქტიური დაკვირვებიდან დაწყებული მულტიმოდალური თერაპიით დასრულებული. უმეტეს შემთხვევაში აღნიშნული არჩევანი არ ეფუძნება საიმედო რანდომიზებულ კვლევებს.

წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს მრავალი ლოკალიზებული ფორმა არცთუ იხე მალალი სტადიის შემთხვევაში (≤ 6 ქულაზე გლისონის შკალის მიხედვით) საშიში არაა. აქტიური დაკვირვება იმედს აძლევს პაციენტებს, თავი აარიდონ არასაჭირო და პოტენციურად საშიშ მკურნალობას [93]. რეკომენდაციები აქტიური დაკვირვების მხრივ განსხვავებულია, თუმცა ჩვეულებრივ დაბალი რისკის შემთხვევაში პაციენტებში დიაგნოსტირებული სიმსივნეების დროს ტარდება PSA დონის კონტროლი სისხლის შრატში, ატარებენ წინამდებარე ჯირკვლის განმეორებით ბიოფსიას და მაგნიტო-რეზონანსულ გამოკვლევას. თუ ზემოთ აღნიშნული კვლევის შედეგები მიუთითებს არასაკმარის სანყის მონაცემებზე ან დაავადების პროგრესირებაზე, უნდა ჩატარდეს რადიკალური მკურნალობა. მასშტაბური კვლევებით დადგენილია, რომ მამაკაცების უმეტესობის შემთხვევაში დაბალი რისკის დაზიანებისას შესაძლებელია მკურნალობისადმი თავის არიდება, ამასთან წინამდებარე ჯირკვლით გამოწვეული სიკვდილიანობის რისკი 1%-ს შეადგენს 10 წლის განმავლობაში [94, 95], თუმცა აქტიური დაკვირვების შორეული შედეგები ცნობილი არაა.

რადიკალური პროსტატექტომია, დისტანციური (გარეგანი) სხივური თერაპია და ბრაქიტერაპია წარმოადგენს წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს სტანდარტულ მკურნალობის ადგილობრივ მეთოდებს, თუმცა მათი ეფექტურობა არ არის შედარებული რანდომიზებულ კლინიკურ კვლევებში (ცხრ. 1) [96–101]. ასევე გამოიყენება თერაპიის შედარებით ახალი მეთოდები, მაგალითად, კრიოთერაპია, ადგილობრივი მალალი ინტენსივობის ულტრაბგერა, ფოტოდინამიური თერაპია. საუკეთესო შედეგები იქნა მიღებული ადგილობრივი მკურნალობის ეფექტურობისა და უსაფრთხოების თაობაზე ორი რანდომიზებული კლინიკური კვლევით, რომლებშიც რადიკალური პროსტატექტომია შედარდა აქტიურ დაკვირვებასთან. [97, 102]. კვლევაში The Scandinavian Prostate Cancer Group 4 [96] შერჩევითად იქნა ჩართული 695 მამაკაცი წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს ლოკალიზებული ფორმით 1989-1999 წ. ინტერვალში. უნდა აღინიშნოს, რომ ამ კვლევაში წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს კლინიკური დიაგნოსტირება მოხდა მამაკაცთა 88%-ში, პალპირებადი დაზიანება გამოვლინდა რექტალური გასინჯვისას. ამიტომაც მისი შედეგები არ უნდა იქნას გავრცელებული მამაკაცებზე არაპალპირებადი ფორმის დროს, PSA დონით განსამდებარე წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს დროს. მთლიანობაში 18 წლის განმავლობაში სიკვდილიანობის მაჩვენებელმა შეადგინა 56% რადიკალური

პროსტატექტომიის დროს და 69% აქტიური დაკვირვების დროს (რისკების თანაფარდობა (OR) 0,71; 95% სარწმუნოების ინტერვალი (CI) 0,59–0,86; $p < 0,001$) [102]. კვლევაში Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT) რანდომიზებულ იქნა 731 მამაკაცი ლოკალიზებული წინამდებარე ჯირკვლის კიბოთი 1994-2002 წწ შუალედში, PSA ტესტირების ადრეულ ეტაპზე, რისი შედეგიც იყო უპირატესად დაბალი რისკის კიბო. სიკვდილიანობის მაჩვენებელმა 12 წლის განმავლობაში შეადგინა 41% რადიკალური პროსტატექტომიის დროს აქტიურ დაკვირვებასთან შედარებით - 44% (OR 0,88; 95% CI 0,71–1,08). თუმცა რადიკალური პროსტატექტომია, ასოცირდებოდა ყველა მიზეზით გამოწვეული სიკვდილიანობის შემცირების ტენდენციით მამაკაცებში საშუალო რისკით (OR 0,69; 95% CI 0,49–0,98). დაბალი რისკის ქვეჯგუფში, რომელიც შედგებოდა 296 მამაკაცისაგან, წინამდებარე ჯირკვლის კიბოთი გამოწვეული სიკვდილის რისკი 3%-ზე დაბალი იყო არასაკმარისად სარწმუნო უპირატესობით ოპერაციულ ჩარევასთან შედარებით. OR მაჩვენებელი ყველა მიზეზით გამოწვეული სიკვდილიანობისათვის უფრო მეტად ადასტურებდა დაკვირვების უპირატესობას, ვიდრე ოპერაციული ჩარევისას, თუმცა ეს ტენდენცია არ იყო სტატისტიკურად სარწმუნო (OR

1,15; 95% CI 0,80–1,66). ოპერაციული ჩარევიდან 2 წლის შემდეგ ასოცირდებოდა შარდის შეუკავებლობის შედარებით მაღალი სიხშირით (17% vs 6%; $p < 0,001$) და ერექტილური დისფუნქციით (81% vs 44%; $p < 0,001$). ერთობლივი შეფასებისას აღნიშნული ორი კვლევის შედეგები ადასტურებს კონსერვატიული მიდგომის ეფექტურობას დაბალი რისკის წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს დროს და თერაპიულ მიდგომას შედარებით მაღალი რისკის დროს, ზოგიერთი მამაკაცის შემთხვევაში.

დისტანციური სხივური თერაპიის როლი დადგენილი იქნა ორი რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევით უპირატესად იმ მამაკაცების მონაწილეობით, რომელთაც აღენიშნებათ მაღალი რისკის წინამდებარე ჯირკვლის კიბო ლოკალურად გავრცელებული დამიანებებით. კვლევაში SPCG-7 1996-2002წწ. ჩართული იყო 875 პაციენტი, რანდომიზებულ იქნა მხოლოდ ჰორმონალური თერაპიისათვის (3 თვე ანდროგენების ტოტალური ბლოკადა შემდგომი ფლუტამიდით მონოთერაპიით) ან ჰორმონალური თერაპია სხივურ თერაპიასთან ერთად [98]. სხივური თერაპიის შედეგად სარწმუნოდ შემცირდა ყველა მიზეზით გამოწვეული სიკვდილიანობის მაჩვენებელი 10 წლის განმავლობაში (30% vs 39%; $p = 0,004$). კვლევაში National Cancer

ცხრილი 1. მნიშვნელოვანი კვლევების III ფაზა ლოკალიზებული წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს დროს					
კვლევა	პაციენტების რაოდენობა	შედარების ჯგუფი	ზოგადი გამოსავალი გადარჩენის მხრივ	OR (95% CI)	სიდიდე p
კლინიკური კვლევები, რომელიც ეძღვნება რადიკალური პროსტატექტომიისა და დაკვირვების ეფექტურობის შედარებას					
SPCG4 [96]	695	რადიკალური პროსტატექტომია მკაცრ დაკვირვებასთან შედარებით	67% vs 60% 12 წლის შემდეგ	0,82 (0,65–1,03)	0,09
PIVOT [97]	731	რადიკალური პროსტატექტომია მკაცრ დაკვირვებასთან შედარებით	53% vs 50% 10 წლის შემდეგ	0,88 (0,71–1,08)	..
ჰორმონალური თერაპიის ეფექტურობის შეფასება დისტანციურ სხივურ თერაპიასთან ერთად და მის გარეშე					
SPCG-7 [98]	875	ჰორმონული თერაპია + დისტანციური სხივური თერაპია vs ჰორმონული თერაპია	70% vs 61% 10 წლის შემდეგ	..	0,004
NCIC PR3 [99]	1205	ჰორმონული თერაპია + დისტანციური სხივური თერაპია vs ჰორმონული თერაპია	74% vs 66% 7 წლის შემდეგ	0,77 (0,61–0,98)	0,033
დისტანციური სხივური თერაპიის ეფექტურობის კვლევა დამატებით ჰორმონულ თერაპიასთან ერთად და მის გარეშე					
EORTC 22863 [100]	415	დისტანციური სხივური თერაპია + ჰორმონული თერაპია 3 წლის განმავლობაში vs რადიკალური სხივური თერაპია	58% vs 40% 10 წლის შემდეგ	0,60 (0,45–0,80)	0,0004
RTOG 8531	977	დისტანციური სხივური თერაპია + ჰორმონული თერაპია მუდმივად vs რადიკალური სხივური თერაპია	49% vs	23 184 (4)	22 992 (5)
TROG 9601 [101]	537	დისტანციური სხივური თერაპია + ჰორმონული თერაპია 6 თვის განმავლობაში vs რადიკალური სხივური თერაპია	70,8% vs 57,5% 10 წლის შემდეგ	0,63 (0,48–0,83)	0,0008

Institute of Canada-PR3 [99] 1995-2005 წ. რანდომიზებულ იქნა 1205 პაციენტი მუდმივი ანდროგენული დეპრევიაციისათვის (ბილატერალური ორქიექტომია ან ჰორმონის აგონისტის მიღება, რომელიც ათავისუფლებს მალუთინიზებულ ჰორმონს) სხივურ თერაპიასთან ერთად ან მის გარეშე. სხივური თერაპიის ჩართვა განაპირობებდა ყველა მიზეზით გამოწვეულ სიკვდილიანობის შემცირებას 7 წლის განმავლობაში 34-დან 26%-მდე (OR 0,77; 95% CI 0,61–0,98; p=0,033). სხივურ თერაპიასთან ასოცირებული ტოქსიკური ეფექტები, არ იყო გამოხატული არცერთ კვლევაში; PR3 კვლევაში სხივური თერაპიის შემდეგ აღინიშნა რექტალური სისხლდენა 13% შემთხვევაში ანდროგენულ დეპრევიაციასთან შედარებით, რომლის შემთხვევაშიც ეს მაჩვენებელი 6% შეადგენდა. დღეისათვის ხანგრძლივი ანდროგენული დეპრევიაცია რადიკალურ სხივურ თერაპიასთან ერთად წარმოადგენს თერაპიის სტანდარტს პაციენტებში მაღალი რისკით და წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს ლოკალური გავრცელების დროს. აღნიშნული ორი კვლევის შედეგების საფუძველზე ჰორმონალური თერაპია აღიარებულია მკურნალობის ერთადერთ მეთოდად, რომელიც არაა რეკომენდებული მამაკაცებში ლოკალიზებული ან დაზიანების ლოკალური გავრცელებით.

ანდროგენული დეპრევიაცია წარმოადგენს დისტანციური სხივური თერაპიის დამატებას მაღალი რისკის დაზიანებისას (იხ. ცხრ. 1) [103]. მაგალითად, რანდომიზებულ კვლევებში 415 პაციენტის მონაწილეობისას, დაზიანების ლოკალური გავრცელებით, 3 წლის განმავლობაში ანდროგენული დეპრევიაცია განაპირობებდა გაუმჯობესებას 10 წლიანი საერთო გადარჩენის მხრივ სხივური თერაპიის შემდეგ 40-დან 58%-მდე (OR 0,60; 95% CI 0,45–0,80; p=0,0004) [104]. დამხმარე ანდროგენული დეპრევიაციის გამოყენებისას არ იქნა ნაჩვენები გადარჩენის მაჩვენებლის გაუმჯობესება დაბალი რისკის წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს დროს [105], რაც გასაკვირი არაა, თუ გავითვალისწინებთ დაავადების კარგ პროგნოზს მკურნალობის არ ჩატარების შემთხვევაშიც. დამხმარე ანდროგენული დეპრევიაციის ოპტიმალური ხანგრძლივობა არ არის დადგენილი. კვლევაში TROG 96.01, 818 მამაკაცის მონაწილეობით, შედარდა წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს ლოკალიზებული ან დაზიანების ლოკალური გავრცელების დროს ანდროგენული დეპრევიაცია სხივური თერაპიის შემდეგ და ანდროგენული დეპრევიაციის გარეშე 3 ან 6 თვის განმავლობაში [101]. ახალი დამხმარე ანდროგენული დეპრევიაციის გამოყენებას 6 და არა 3 თვის განმავლობაში, თან ახლდა ყველა მიზეზით გამოწვეული სიკვდილიანობის შემცირება (43-დან 29%-მდე 10 წლის განმავლობაში; OR 0,63; 95% CI 0,48–0,83; p=0,0008). ამგვარად, 6 თვე უნდა ჩაითვალოს დამხმარე თერაპიისათვის მინიმალურ ხანგრძლივობად [106]. ყველა მიზეზით გამოწვეულმა სიკვდილიანობამ 5 წლის განმავლობაში შეადგინა 19 და 15% (OR 1,42; 95% CI 1,09–1,85) შესაბამისად. თუმცა აღნიშნული უპირატესობა გადარჩენის მაჩვენებელთან ერთად მიიღწევა მკურნალობასთან დაკავშირებული ავადობის ხარჯზე [107].

მკურნალობა მეტასტაური დაზიანებისას პირველი ხაზის ჰორმონალური თერაპია

PSA მომატებული დონის მქონე ზოგიერთი პაციენტის შემთხვევაში დაავადება იძლევა რეციდივს; სისტემური თერაპიის დაწყების ოპტიმალური ვადები არაა დადგენილი. ასევე არაა განსაზღვრული დიაგნოზის დასმის მომენტში მკურნალობის საუკეთესო ვარიანტი წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს პირველადი ლოკალიზაციისას მეტასტაზებით [108]. ტესტიკულარული ანდროგენების სუპრესია კასტრაციის გზით (მედიკამენტოზური ან ქირურგიული) წარმოადგენს მკურნალობის ქვაკუთხედს მეტასტაური დაზიანებისას. ანტიანდროგენები მონოთერაპიის სახით (როგორცაა ბიკალუტამიდი) გამოიყენებოდა იმისათვის, რომ მინიმუმამდე დაეყვანათ სექსუალური დისფუნქცია, მიუხედავად ამ პრეპარატების დაბალი ანტიიმიუნური აქტივობისა. ციპროტერონის, ფლუტამიდისა და ნილუტამიდის კომბინაციაში გამოყენება კასტრაციასთან ერთად ასოცირდებოდა არცთუ იხე მაღალი ეფექტურობით [109] და უფრო ცუდი გადარჩენის მაჩვენებლით იმ პაციენტებთან შედარებით, ვინც მხოლოდ ციპროტერონს იღებდა. მოცემულ მომენტში გრძელდება კვლევა ახალი თაობის ჰორმონებით მკურნალობის შეფასების მიზნით (მაგალითად, აბირატერონის აცეტატი) პირველი ხაზის თერაპიის რანგში მედიკამენტოზურ კასტრაციასთან ერთად ან მის გარეშე. დოცეტაქსელი ასევე შეიძლება გადამწყვეტ როლს ასრულებდეს მოცემულ პოპულაციაში: გადარჩენის მაჩვენებლის მხრივ ერთერთ კვლევაში არ აღინიშნა გაუმჯობესება [110], თუმცა მეორე შედარებით მსხვილი კვლევით (CHAARTED), აღინიშნა გამოხატული სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ზრდა მოცემული კატეგორიის პაციენტებში.

MO-დაზიანება

ბევრ პაციენტში, PSA მომატებული დონით დაავადება პროგრესირებს კასტრაციის მერე, ხშირად რენტგენოლოგიურად დადასტურებული მეტასტაზების არსებობით. ეს ეხება კასტრაციისადმი რემისტენტულ MO წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს, თუმცა აღწერილი დაკვირვებები შესაძლოა განპირობებული იყოს ვიზუალიზაციის მეთოდების შემღუფლებით. მთლიანი სხეულის დიფუზური მაგნიტორეზონანსული კვლევა შესაძლებლობას იძლევა გამოვლინდეს მეტასტაზები ძვლებში, რაც არ ჩანს ძვლოვანი და კომპიუტერული ტომოგრაფიული სკანირებისას [111]. მკურნალობის შერჩევის გამარტივებისათვის კასტრაციისადმი რემისტენტული MO წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს დროს PSA მომატებული დონით აღინიშნება მტკიცებულებების სიმწირე. ჰორმონალურ პრეპარატებზე ბიოქიმიური პასუხის შემთხვევების სიხშირე ვარირებს 30-დან 80%-მდე, ხოლო მულტიანაციონალური კვლევების III ფაზაში მიმდინარეობს ამ კატეგორიის პაციენტების ახალი თაობის პრეპარატებით მკურნალობა (პირველადი საბოლოო წერტილი დრო მეტასტაზების აღმოჩენამდე). თუმცა ამგვარი საბოლოო წერტილის ვალიდურობასთან დაკავშირებით ჯერ კიდევ არსებობს ეჭვები.

კასტრაციისადმი რეზისტენტული, მეტასტაზური წინამდებარე ჯირკვლის კიბოთი დაავადებული პაციენტების მკურნალობა

კასტრაციისადმი რეზისტენტული პროგრესირებადი წინამდებარე ჯირკვლის კიბოთი დაავადებულ მამაკაცებში, შესაძლოა მკურნალობის რამდენიმე ვარიანტის შემოთავაზება. კვლევა COU-302 შედეგების საფუძველზე მონოდებულ იქნა აბირატერონისა და პრედნიზოლონის კომბინაცია [112]. მსგავსი დიზაინის კვლევაში PREVAIL დადასტურდა ენზალუტამიდის ეფექტურობა ქიმიოთერაპიის დახმარებით არანამკურნალევი კასტრაციისადმი რეზისტენტული M1 წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს დროს [113]. აღნიშნული ახალი თაობის პრეპარატების ხელმისაწვდომობა შეამცირებს ნაკლებ ეფექტური კეტოკონაზოლისა და ესტროგენების გამოყენების სიხშირეს. გლუკოკორტიკოიდები მონოთერაპიის სახით, მაგალითად, პრედნიზოლონი 5 მგ 2-ჯერ დღეში ან დექსამეტაზონი 0,5 მგ ერთჯერ დღეში (ხასიათდება ნაკლები აქტივობით, როგორც მინერალკორტიკოიდების რეცეპტორების აგონისტი, შედარებით ხანგრძლივი ნახევარგამოყოფის პერიოდით და ბიოქიმიური პასუხის შედარებით მაღალი სიხშირით), კვლავ რჩება, როგორც მკურნალობის პოპულარული ვარიანტი, თუმცა გადარჩენის მაჩვენებლის გაუმჯობესების თაობაზე მტკიცებულებების არარსებობა მათ გამოყენებას ზღუდავს. პოტენციურად არასასურველი შორეული მოვლენები გლუკოკორტიკოიდების დანიშვნისას ასევე ზღუდავს მათ ხანგრძლივ გამოყენებას დაავადების პროგრესირებისას. არ არსებობს მტკიცებულება ბაზა ტაქსანების მუდმივი გამოყენების თაობაზე, შემდგომი თაობის ჰორმონებით თერაპიასთან შედარებით; მოცემულ ეტაპზე კლინიკური კვლევები ეძღვნება აღნიშნული პრეპარატების მუდმივ ოპტიმალურ გამოყენებას. მამაკაცთა უმეტესობაში მკურნალობის არჩევანი დაფუძნებული იქნება შედარებით დაბალი ტოქსიურობის მქონე ახალი ჰორმონალური სამკურნალო საშუალებების პროფილზე.

პაციენტებში წინამდებარე ჯირკვლის კიბოთი შესწავლილ იქნა ასევე რამდენიმე ციტოტოქსიური პრეპარატი, თუმცა მათგან მხოლოდ დოცეტაქსელისა და კაბაზიტაქსელის შემთხვევაში აღინიშნა გადარჩენის მაჩვენებლის გაუმჯობესება. მიტოქსანტრონი რეკომენდებულ იქნა პალიატიური მკურნალობის შედეგების გაუმჯობესების საფუძველზე, თუმცა დღეისათვის, მას ფართოდ არ იყენებენ. TAX-327 კვლევის III ფაზაში დოცეტაქსელი დოზით 75 მგ/მ² ერთჯერ 3 კვირის განმავლობაში განაპირობებს საერთო გადარჩენის მაჩვენებლის ზრდას მიტოქსანტრონთან შედარებით, დოზით 12 მგ/მ² 3კვირაში ერთჯერ ან დოცეტაქსელთან ერთად, დოზით 30 მგ/მ², რომელიც გამოიყენებოდა 1 კვირის განმავლობაში 6 კვირიდან ყოველი 5 კვირის შემდეგ [114]. კვლევაში TAX327, რომელშიც ჩართული იყო 1006 პაციენტი კასტრაციისადმი რეზისტენტული წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს მეტასტაზური დაზიანებით, რომლებიც არ იღებდნენ ქიმიოთერაპიულ პრეპარატებს, ნაჩვენებია იქნა გადარჩენის მაჩვენებლის მედიანა დაახლოებით 3 თვით მიტოქსანტრონით მკურნალობასთან შედარებით. კვლევაში

SWOG 9916 ასევე ნაჩვენებია იქნა გადარჩენის მაჩვენებლის გაუმჯობესება დოცეტაქსელით (60 მგ/მ² ყოველ 3 კვირაში) და ესტრამუსტინით მკურნალობისას, მიტოქსანტრონთან შედარებით, თუმცა ესტრამუსტინის გამოყენებას თან ახლდა დიდი რაოდენობით ტოქსიური გვერდითი ეფექტები. არაკეთილსაურველი მოვლენები ხშირად აღინიშნებოდა პაციენტთა იმ ჯგუფებში, რომელთაც ეძლეოდათ დოცეტაქსელი, თუმცა მთლიანობაში მკურნალობას კარგად იტანდნენ. ფარმაკოკინეტიკური კვლევის შედეგები ადასტურებს, რომ კასტრირებულ მამაკაცებში დოცეტაქსელის ზემოქმედება შესაძლოა დაქვეითებული იყოს [115]. დოცეტაქსელით განმეორებითი მკურნალობის ეფექტურობა ტაქსან-მგრძობიარე დაავადებების დროს არ არის დამტკიცებული. კაბაზიტაქსელი წარმოადგენს მეორე თაობის პოლუსინთემურ ტაქსანს, რომელიც შემუშავებულია დოცეტაქსელისადმი რეზისტენტული ან რეფრაქტული პაციენტების მკურნალობის ეფექტურობის ასამაღლებლად. კვლევაში TROPIC რანდომიზებულ იქნა 755 პაციენტი კასტრაციისადმი რეზისტენტული მეტასტაზური წინამდებარე ჯირკვლის კიბოთი, რომლებიც ადრე იღებდნენ დოცეტაქსელს მიტოქსანტრონთან ერთად, დოზით 12 მგ/მ² ან კაბაზიტაქსელს დოზით 25 მგ/მ² ინტრავენურად ყოველ 3 კვირაში [116]. გადარჩენის მედიანამ შეადგინა 15,1 თვე (95% CI 14,1–16,3) კაბაზიტაქსელის ჯგუფში და 12,7 თვე (95% CI 11,6–13,7) მიტოქსანტრონის ჯგუფში სიკვდილიანობისათვის OR 0,70 (95% CI 0,59–0,83; p<0,0001). ქვეჯგუფების ანალიზით გამოვლინდა, რომ კაბაზიტაქსელი ეფექტურია რეფრაქტული და დოცეტაქსელი-სადმი რეზისტენტულ პაციენტებში. კვლევის შედეგები გვიჩვენებს, რომ ტაქსანები თრგუნავს ანდროგენების ბირთვული რეცეპტორების ტუბულინ-დამოკიდებულ ფუნქციურ მდგომარეობას [117], რაც შესაძლოა განპირობებული იყოს ჯვარედინი რეზისტენტობით ტაქსანებსა და ენდოკრინულ მკურნალობას შორის, თუმცა ეს ბოლომდე არაა დადგენილი [118], რამდენადაც კაბაზიტაქსელი ასევე ინარჩუნებს ანტისიმსივნიერ აქტივობას აბირატერონ-რეზისტენტული და ენზალუტამიდ-რეზისტენტული დაავადების დროს [119].

კეტოკონაზოლი წარმოადგენს არასპეციფიკურ სუსტ ინჰიბიტორს CYP, რომელიც გარკვეული ანტისიმსივნიური აქტივობის წყალობით გამოიყენება ანდროგენების სინთეზის დათრგუნვისათვის [120]. აბირატერონი - CYP17A1 ძლიერი ინჰიბიტორი; კასტრაციული მკურნალობის ჩატარების დროს აღნიშნული პრეპარატი თრგუნავს ანდროგენული სტეროიდების სინთეზს [121]. CYP17A1 ბლოკადა იწვევს ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის პროდუქციის კომპენსატორულ ზრდას, რაც თავის მხრივ, თავიდან გვაცილებს თირკმელზედა ჯირკვლის უკმარისობის განვითარებას [121–123]. აბირატერონი ინიშნება პრედნიზონთან ან პრედნიზოლონთან ერთად დოზით 5 მგ ორჯერ დღეში ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონით გამოწვეული მინერალკორტიკოიდების ჭარბი პროდუქციის სუპრესიის მიზნით. ორი მსხვილი რანდომიზებული კვლევების (COU-AA-301 და COU-AA-302) შედეგებმა დაადასტურა, რომ აბირატერონი ეფექტურია პაციენტებში, რომლებიც იღებენ დოცეტაქსელს და არ იღე-

ბენ ქიმიოთერაპიულ პრეპარატებს, რამაც განაპირობა პრეპარატის მოწოდება შესაბამისი მარეგულირებელი ორგანოების მიერ 2011 წ. [112, 124]. მკვლევარებმა COU-AA-301 უმკურნალეს 1195 პაციენტს, რომელთაც უტარდებოდათ მეორე ხაზის ქიმიოთერაპია, დოცეტაქსელის ჩართვით; საერთო გადარჩენის მედიანა აბირატერონის ჯგუფში შეადგენდა 15,8 თვეს, პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით, რომელშიც ეს მაჩვენებელი 11,2 თვეა [125]. აბირატერონი და პრედნიზონი სარწმუნოდ ზრდიდა დროის შუალედს ტკივილის პროგრესირებამდე და ძვლებში მეტასტაზურ დაზიანებასთან დაკავშირებულ მოვლენებს, განაპირობებდა სიცოცხლის ხარისხის მატებას, დაღლილობის შემცირებას და ტკივილის კონტროლის გაუმჯობესებას ანალოგიურ მაჩვენებელთან შედარებით პრედნიზონით მოწოდება-პიისას, რომელსაც ასევე გააჩნია ანტიისმიჯნური აქტივობა [126, 127]. მეორე რანდომიზებული კვლევაში (COU-AA-302) ჩართული იყო 1088 მამაკაცი, კასტრაციისადმი რეზისტენტული მეტასტაზური წინამდებარე ჯირკვლის კიბოთი, PSA მომატებული დონით, თუმცა მინიმალურად გამოხატული სიმპტომებით, რომელთაც არ ჩატარებია ქიმიოთერაპია [112]. წინასწარ დაგეგმილი შუალედური ანალიზისას 433 სიკვდილობისა და დაკვირვების მედიანის, 22,2 თვე, დონეზე, გადარჩენის მაჩვენებელი დაავადების პროგრესირების გარეშე რადიოლოგიური მეთოდების შედეგების საფუძველზე აბირატერონისა და პრედნიზონის კომბინაციისათვის სარწმუნოდ მაღალი იყო პლაცებოსა და პრედნიზონის ჯგუფთან შედარებით [112]. ფინალური ანალიზისას საერთო გადარჩენის მაჩვენებელი ასევე სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად გაიზარდა (OR 0,81; 95% CI 0,70–0,93; $p=0,0033$) [128]. აბირატერონის გამოყენებამ განაპირობა აღნიშნულ კვლევაში ყველა მეორადი წერტილის მაჩვენებლების გაუმჯობესება. აბირატერონისადმი რეზისტენტობის საფუძველად მდებარე მექანიზმები, დაუზუსტებელი რჩება. მკვლევარების ინფორმაციით, რემიდეალური ლიგანდები შესაძლოა ახდენდნენ ანდროგენური რეცეპტორების სასიგნალო გზების რეაქტივაციას [129], ხოლო *in vivo* ნაჩვენები იქნა, რომ ქსენოტრანსპლანტატები ახდენენ CYP17A1 ექსპრესიის ზრდას დაავადების პროგრესირებისას აბირატერონის მიღების ფონზე [130, 131].

ენზალუტამიდი - შემდგომი თაობის ძლიერი ანტიანდროგენური პრეპარატი, შერჩეულია შემდგომი კლინიკური დამუშავებისათვის, რაც ეფუძნება ბიკალუტამიდი-სადმი რეზისტენტული, ანდროგენური რეცეპტორების მომატებული ექსპრესიით ან მუტანტური ანდროგენური რეცეპტორებით, თავგებში ჩატარებული ექსპერიმენტებით დადგენილი ეფექტურობას [132]. პრეპარატმა აჩვენა მაღალი ეფექტურობა ადრეული ფაზის კლინიკურ ცდებში. შემდგომში კლინიკური კვლევის III ფაზაში რანდომიზებულ იქნა ენზალუტამიდის (160 მგ დღე-ღამეში ($n=800$)) ან პლაცებოს ($n=399$) ჯგუფში პაციენტები კასტრაციისადმი რეზისტენტული, მეტასტაზური წინამდებარე ჯირკვლის კიბოთი, რომელთაც ადრე ჩაუტარდათ ქიმიოთერაპია დოცეტაქსელით [133]. შედეგებმა აჩვენა საერთო გადარჩენის მაჩვენებლის ზრდა (მედიანა 4,8 თვე; OR 0,631; $p<0,0001$) ენზალუტამიდის ჯგუფთან უპირატესობით. აღნიშნული მო-

ნაცემების საფუძველზე ენზალუტამიდი დამტკიცებულ იქნა კასტრაციისადმი რეზისტენტული, მეტასტაზური წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს სამკურნალოდ, დოცეტაქსელის შემდეგ. კვლევაში PREVAIL, რომელიც მიეძღვნა ენზალუტამიდით წინასწარი ქიმიოთერაპიის ეფექტურობის შესწავლას, ასევე დადგენილია რადიოლოგიური კვლევების მონაცემების საფუძველზე დაავადების პროგრესირების რისკის სარწმუნო დაქვეითება (გადარჩენის მაჩვენებელი პროგრესირების გარეშე 0,19; 95% CI 0,15–0,23; $p<0,001$) და საერთო გადარჩენის სარწმუნო მატება (OR 0,71; 95% CI 0,60–0,84; $p<0,001$) [134]. ეს მონაცემები განაპირობებს ენზალუტამიდის გამოყენების ჩვენებების გაფართოებას იმ პაციენტების სამკურნალოდ, რომელთაც არ ჩატარებიათ ქიმიოთერაპია. ენზალუტამიდით აქტივირებადი მუტანტური ანდროგენური რეცეპტორების გამოჩენა [135], ან ენზალუტამიდის უპირატესობა ანდროგენების მომატებული დონისას [129] მოწოდებულია რეზისტენტობის მექანიზმის სახით, რამდენადაც არსებობს სხვა ბირთვული სტეროიდული რეცეპტორების სასიგნალო გზები, როგორცაა გლუკოკორტიკოიდების რეცეპტორები [136]. წინასწარი მონაცემები ადასტურებს, რომ აბირატერონით მკურნალობაზე პასუხის შემთხვევების სიხშირე ენზალუტამიდის გამოყენების შემდეგ და პირიქით, აბირატერონის გამოყენების შემდეგ ენზალუტამიდით მკურნალობაზე პასუხი დაბალია [137–139] და არ არსებობს მკაფიო კრიტერიუმები ამა თუ იმ პრეპარატის შერჩევისათვის. ანდროგენური რეცეპტორების სპლაისინგის ვარიანტების არსებობა ლიგანდ-მკავშირებელი დომენის გარეშე ასოცირდება აბირატერონისადმი და ენზალუტამიდისადმი რეზისტენტობით და შესაძლოა წარმოადგენდეს ჯვარედინის რეზისტენტობის ერთერთ ახსნას [140]. კლინიკური კვლევები, რომლებშიც შეისწავლიან CYP17A1 ინჰიბიტორისა და ანდროგენური რეცეპტორების აგონისტების კომბინაციას, გრძელდება, ამასთან პრეპარატების დანიშვნა ხდება როგორც კასტრაციული მკურნალობის დაწყების შემდეგ (NCT00268476), ისე და კასტრაციისადმი რეზისტენტული წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს დროს (NCT01949337).

ძვლებში მეტასტაზებისაკენ მიმართული მკურნალობა

ძვლებში მეტასტაზები შეიძლება განვითარდეს მამაკაცთა დიდ ნაწილში კასტრაციისადმი რეზისტენტული მეტასტაზური წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს დროს, რაც განაპირობებს ჩონჩხოვანი სისტემის მხრივ გართულებებს, როგორცაა ტკივილი ძვლებში, რაც სხივური თერაპიის ჩატარებას საჭიროებს, პათოლოგიური მოტეხილობები, ზურგის ტვინის კომპრესია, ორთოპედიული ქირურგიული ჩარევის აუცილებლობას. ჩონჩხთან დაკავშირებული მოვლენების თავიდან აცილებისათვის დამტკიცებულ იქნა ორი პრეპარატი. ზოლედრონის მჟავა - ბიფოსფონატი, რომელიც თრგუნავს ოსტეოკლასტებით გაშუალებულ ძვლის რეზორბციას. რანდომიზებულ კლინიკურ კვლევაში, 422 პაციენტის მონაწილეობით, ძვლების მეტასტაზური დაზიანებით, შედარდა ზოლედრონის მჟავა, დოზით 8მგ ან 4 მგ, 3 კვირაში ერთჯერ, და პლაცებო [141]. ზოლედრონის

ჯგუფში, პაციენტთა პროცენტული მაჩვენებელი, ძვლებს მხრივ მოვლენებით, შემცირდა 44-დან 33%-მდე ($p=0,021$), ამასთან საერთო გადარჩენის მაჩვენებელი არ გაუმჯობესებულა არცერთ ჯგუფში. დენოსუმაბი - ადამიანის მონოკლონური ანტიხსეული RANKL-ის წინააღმდეგ (TNFSF11), რომელიც თრგუნავს ოსტეოკლასტების ფუნქციას. რანდომიზებულ კლინიკურ კვლევაში 1904 პაციენტის მონაწილეობით, კასტრაციისადმი რეზისტენტული, მეტასტაზური წინამდებარე ჯირკვლის კიბოთი, დენოსუმაბის გამოყენებისას ნაჩვენები იქნა უფრო მაღალი ეფექტურობა ზოლედრონის მჟავასთან შედარებით, ჩონჩხთან დაკავშირებული მოვლენების პირველად განვითარებამდე დროის მაჩვენებლის მხრივ (მედიანა 20,7 vs 17,1; OR 0,82; 95% CI 0,71–0,95; $p=0,008$) [142]. დენოსუმაბის გამოყენება ასოცირდებოდა ყბის ძვლის ოსტეონეკროზისა (2% vs 1%) და ჰიპოკალცემიის (13% vs 6%) შემთხვევების უფრო მაღალი სიხშირით, ზოლედრონის მჟავას ჯგუფთან შედარებით, საერთო გადარჩენის მაჩვენებლის მხრივ განსხვავების არ არსებობით. უფრო მეტიც, ზოლედრონის მჟავა შეყავთ ინტრავენურად, ხოლო დენოსუმაბი კანქვეშ, რაც დონესუმაბს უპირატესობას ანიჭებს პრაქტიკული გამოყენების თვალსაზრისით. თუმცა აღნიშნული ორი პრეპარატის არასაკმარისი გავლენა

გადარჩენის მაჩვენებელზე ამგვარი თერაპიის რაციონალობას ეჭვქვეშ აყენებს (ცხრ. 2); მათი ნაკლები სიხშირით გამოყენებამ შესაძლოა გააუმჯობესოს მოცემული მაჩვენებელი, თუმცა ნაკლები სარგებელით. გარდა ამისა, ამ პრეპარატების შემსწავლელი ძირითადი კვლევების შედეგები მიღებულ იქნა არბირატერონის, ენზალუტამიდისა და რადიუმ-223-ის დამტკიცებამდე, რომლებიც ამცირებენ ჩონჩხოვან სისტემასთან დაკავშირებულ მოვლენების განვითარების რისკს. ამიტომაც ზოლედრონის მჟავასა და დენოსუმაბის აბსოლუტური სარგებელი დღეისათვის შესაძლოა დაბალი იყოს. რადიუმ-223 — ეს არის α -გამოსხივება, ძვლოვანი ქსოვილისკენ მიმართული რადიოიზოტოპი, რომელიც თავიდან გვაცილებს ჩონჩხოვან სისტემასთან დაკავშირებულ მოვლენებს. პრეპარატი აუმჯობესებს საერთო გადარჩენის მაჩვენებელსა და ცხოვრების ხარისხს მამაკაცებში, კასტრაციისადმი რეზისტენტული მეტასტაზური წინამდებარე ჯირკვლის კიბოთი და ძვლებში მეტასტაზებით. რადიუმ-223 ინტრავენური ინექციის შემდეგ მისი კალციუმთან ქიმიური მსგავსების წყალობით გროვდება ძვლის მეტასტაზებში და იშლება (ნახევარდაშლის პერიოდი - 11 დღე) α -ნაწილაკების გამოსხივებით, რომლებიც გამოირჩევიან ციტოტოქსიურობით პნეიტრაციის ძალიან მოკლე დიაპაზონით (100 მკმ).

ცხრილი 2. მკურნალობის ღირებულება ადგილობრივად გავრცელებული კასტრაციისადმი რეზისტენტული წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს დროს					
პრეპარატი	ძირითადი კვლევა	დამატება გადარჩენის მედიანისათვის, თვე	მკურნალობის საჯარაუდო ღირებულება თვეში	დამოუკიდებელი შეფასება /QALY	კომენტარები
დოცეტაქსელი (ქიმიოთერაპიის პირველი ხაზი)	TAX-327 [114, 143]	2,9	£310*	არ არის ხელმისაწვდომი	დღეისათვის ხელმისაწვდომია პრეპარატი ჯენერიკის სახით
კაბაზიტაქი-სელი (ქიმიოთერაპიის მეორე ხაზი)	TROPIC [116]	2,4	£3670*	£82 950 [146]	უარი ეთქვა სპონსორობაზე - NICE
სიპულეი-ცილ - T	IMPACT [144]	4,1	£60 000†‡	არ არის ხელმისაწვდომი	..
არბირატერონი (დოცეტაქსელის შემდეგ)	COU-AA-301 [126]	3,9	£2630*	£46 800–50 000 [147]	მიღებულ იქნა სპონსორობისათვის NICE
ენზალუტამიდი (დოცეტაქსელის შემდეგ)	AFFIRM [133]	4,8	£4800†	არ არის ხელმისაწვდომი	..
რადიუმ-223 (დოცეტაქსელის შემდეგ)	ALSYMPCA [145]	2,8	ღირებულება უცნობია	არ არის ხელმისაწვდომი	..
ზოლედრონის მჟავა	F. Saad et al. (2002) [141]	0	£450*	£100 000 [148]	..
დენოსუმაბი	K. Fizazi et al. (2011) [142]	0	£350*	£650 000 [149]§	..

QALY — quality-adjusted life-years (ხარისხიანი სიცოცხლის წლები). NICE — National Institute for Health and Care Excellence.

*ხელმისაწვდომი პრეპარატების ღირებულება Princess Margaret Cancer Centre-ში(PMCC) 2013 წ აგვისტოს მდგომარეობით მამაკაცებისათვის სხეულის ფართობით 1,75 მ2 დონებისა და სქემების გამოყენებისას, რომლებიც შესწავლილ იქნა ძირითად კვლევებში, ღირებულება მოყვანილია ბრიტანული ფუნტი სტერლინგებში.

† აშშ-ში ფასზე დაფუძნებით (არ არის ხელმისაწვდომი არ არის ხელმისაწვდომი PMCC-ში).

‡ ფასი მოცემულია სიპულეიცილი-T კურსისათვის (სამი ინფუზია 2 კვირიანი ინტერვალებით).

§ აღნიშნული შეფასება ეფუძნება გეოგრაფიულ რაიონებს (დღეისათვის არ არის აქტუალური PMCC-ისათვის), სადაც დენოსუმაბის ფასი აღემატება ზოლედრონის მჟავას ღირებულებას.

რანდომიზებულ პლაცებო-კონტროლირებად კლინიკურ კვლევებში 921 მამაკაცის მონაწილეობით, კასტრაციისადმი რემისტენტული, მეტასტაზური წინამდებარე ჯირკვლის კიბოთი, რადიუმ-223 განაპირობა საერთო გადარჩენის მაჩვენებლის ზრდა (მედიანა 14,9 vs 11,3 თვე პლაცებოს ჯგუფში; OR 0,70; 95% CI 0,58–0,83; $p < 0,001$), ჩონჩხის მხრივ მოვლენების პირველი განვითარებამდე დროის გახანგრძლივება (მედიანა 9,8 vs 15,6 თვე; OR 0,666; 95% CI 0,52–0,83; $p < 0,001$) და ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესება [145]. პაციენტები მთლიანობაში კარგად იტანდნენ რადიუმ-223-ით მკურნალობას: აღინიშნა ზომიერი გულსისრევე და დიარეა მიელოსუპრესიის განვითარების დაბალი რისკით (მაგალითად, თრომბოციტოპენიის III და IV ხარისხი 6%-ში პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით 2%). დღეისათვის რადიუმ-223 დამტკიცდა შესაბამისი მარეგულირებელი ორგანოების მიერ. მომავალი კვლევების მიზანი - რადიუმ-223 დოზირების სქემის ოპტიმიზაცია და მისი გამოყენების შეფასება მოცემული დაავადების დროს და სხვა პრეპარატებთან კომბინაციაში.

იმუნოთერაპია

იმუნოთერაპიული მიდგომები მოიცავს CD8 (ქილერები) ლიმფოციტების გენერაციის სხვადასხვა გზებს, აღნიშნული უჯრედები ახდენენ სიმსივნის უჯრედების ლიზირებას [146–149]. სიპულეცილი-T წარმოადგენს უჯრედული თერაპიის აქტიურ პრეპარატს, რომელიც შედგება პერიფერიული სისხლის აუტოლოგიური მონოკლეარული უჯრედებისაგან, მათ შორის ანტიგენ-წარმდგენი უჯრედები, გააქტივებული ex vivo PSA რეკომბინანტული შერწყმით. 6 კვირის განმავლობაში ტარდება სამი ინფუზია. პრეპარატის წარმოება ხდება ინდივიდუალურად და თითოეული პაციენტისათვის ცალკე. ეს არის ძვირადღირებული პროცესი, რომელიც მოითხოვს ლეიკოფერემის ჩატარებას და თითოეული ინფუზიური პროდუქტის პერსონალიზებულ გენერაციას. სიპულეცილი-T კარგად აიტანება, თუმცა შესაძლოა გამოიწვიოს გრიპის მსგავსი სიმპტომები და მიაღვია; ის უმნიშვნელო გავლენას ახდენს PSA დონეზე და დაავადების პროგრესირების სიჩქარეზე. მიუხედავად ამისა, კვლევის III ფაზის (512 პაციენტის მონაწილეობით) შედეგებმა აჩვენა გადარჩენის მაჩვენებლის ზრდა 4,1 თვით სიპულეცილი-T ჯგუფში პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით, მამაკაცებში კასტრაციისადმი რემისტენტული მეტასტაზური წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს დროს [144]. აღნიშნული მონაცემების კრიტიკულმა შეფასებამ გამოიწვია ეჭვი, რომ პლაცებოს ჯგუფში უარესი გამოსავალი, პოტენციურად შესაძლებელია იმით აიხსნას, რომ საკონტროლო ლეიკოფერემის პროდუქტი ინახებოდა უფრო დაბალ ტემპერატურაზე, ვიდრე თვითონ პრეპარატი [150]. ProstVac VF წარმოადგენს ვაქცინას, რომელიც შექმნილია გენური ინჟინერით, მასში ვირუსები (vaccinia და fowlpox) გამოიყენება PSA ანტიგენის გადამტანი ვექტორების სახით, სამი მოლეკულა-სტიმულატორებით პირდაპირ კიბოს უჯრედებში. პრეპარატი კარგად აიტანება და ნაჩვენებია იქნა იმედისმომცემი შედეგები რანდომიზებული კვლევის II ფაზით [151]; ველოდებით რანდომიზებული კვლევის III ფაზას (NCT01322490) იმუნური საკონტროლო

ნერტილისაკენ მიმართული CTLA4 ანტისხეული (იპილუმემაბი) არ აღინიშნა მნიშვნელოვანი კლინიკური სარგებელი პაციენტებში კასტრაციისადმი რემისტენტული მეტასტაზური წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს გვიან სტადიებზე, კვლევი III ფაზაში (NCT00861614), თუმცა მიმდინარეობს კვლევები აღნიშნული პრეპარატის შედარებით ადრეულ სტადიებზე გამოყენების თაობაზე, პაციენტებში ნაკლები მოცულობის სიმსივნისას, რომლებიც ნაკლებად იმუნოკომპრომენტირებულია (NCT01057810).

დასკვნა

მნიშვნელოვნად გაღრმავდა ცოდნა წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს გენეტიკური საფუძვლებისა და მისი მოლეკულური პათოგენეზის თაობაზე. რამდენიმე ახალი პრეპარატის გამოყენებამ განაპირობა მკურნალობის ეფექტურობის მატება და კასტრაციისადმი რემისტენტული მეტასტაზური წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს გამოსავლის გაუმჯობესება. თუმცა ურთიერთსაინააღმდეგო მოსაზრებებია მამაკაცებში წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს გამოვლენის მიზნით სკრინინგის ჩატარებასთან და ლოკალიზებული დაავადების მკურნალობასთან მიმართებაში. აღნიშნული საკითხების გადამწყვეტა სირთულეს წარმოადგენს განსხვავებული შედეგებისა და სიძნელეების გამო, მათ შორის პრაქტიკაში დანერგვისათვის ხანგრძლივი დრო და პაციენტების მოცემული ჯგუფის მონაწილეობით კლინიკური კვლევების ჩატარება. გენეტიკური ტესტირების კლინიკური მნიშვნელობა დაავადების მაღალი რისკის მქონე მამაკაცებისა და წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს მოლეკულური ქვეტიპების იდენტიფიკაციისათვის, ჯერ კიდევ არაა განსაზღვრული. მიუხედავად იმისა, რომ დოცეტაქსელის ღირებულება არცთუ დიდი ხნის წინ მნიშვნელოვნად შემცირდა ფარმაცევტულ ბაზარზე ჯენერიკი პრეპარატების გამოჩენასთან დაკავშირებით, გავრცელებულია წინამდებარე ჯირკვლის კიბოთი დაავადებული პაციენტების სამკურნალო ყველა სხვა ახალი პრეპარატი ძვირადღირებულია და სავარაუდოდ, ჯერჯერობით პატენტის დაცვის ქვეშ დარჩება. უფრო მეტიც, მცირე ინფორმაციაა მონოდედებული ახალი პრეპარატების აქტივობის შესახებ მათი მუდმივი გამოყენებისას. მსუბუქად მიმდინარე დაავადების გადაჭარბებული მკურნალობა, სკრინინგის არადეფაქტური გრაფიკი, განკურნების დაბალი პროცენტი და პრეპარატების მიმართ რემისტენტობა კრიტიკულ პრობლემად რჩება, რაც პირველ რიგში საჭიროებს გადამწყვეტას. საკვანძო მომენტი წინამდებარე ჯირკვლის კიბოთი დაავადებული პაციენტების მკურნალობის პერსონალიზაციისა და გაუმჯობესების მხრივ იქნება ხანგრძლივი კლინიკური და ტრანსლაციური კვლევების შედეგები.

ძიების სტრატეგია და შერჩევის კრიტერიუმები

ავტორებმა ჩაატარეს ძიება Medline, PubMed მონაცემთა ბაზაში და Cochrane Library სტატიების ბაზაში, ინგლისურ ენაზე გამოქვეყნებული 2002 წლის იანვრისა და 2014 წლის იანვრის პერიოდში. ავტორები იყენებდნენ საძიებო სიტყვებს: „წინამდებარე ჯირკვლის კიბო“, „ეტიოლოგია“, „კანცეროგენეზი“, „სკრი-

ნინგი“, „დიაგნოზი“, „დამატებითი თერაპია“, „პროგნოზის მოლეკულურ მარკერები და პრედიქტორები“, „კასტრაციისადმი რეზისტენტობა“ და „ღირებულება“. ავტორებმა შესანიშნავად გადაამოწმეს წყაროები მათ შედეგებთან მიმართებაში და სხვა კოლეგებისაგან ითხოვედნენ წყაროების რეკომენდაციას. გარდა ამისა, განსაზღვრეს პრიორიტეტული წყაროები მათი გავლენის მნიშვნელობის ან ახალი იდეების დანერგვის მიხედვით. ავტორები ციტირებენ მიმოხილვით სტატიებს, რათა მკითხველისათვის მოეწოდებინათ უფრო მეტი დეტალი და წყარო. მოცემული სტატიის წყაროების სია იცვლებოდა დამოუკიდებელი ექსპერტების კომენტარების საფუძველზე.

ავტორთა წვლილი

R. A. Eeles დანერა ეტიოლოგიური მექანიზმებისადმი მიძღვნილი ნაწილი; F. Schröder არის სკრინინგისა და დიაგნოსტიკის ნაწილაკის ავტორი. S. A. Tomlins დანერა სტატიის ნაწილი, რომელიც ეძღვნება კანცეროგენეზსა და მოლეკულურ სუბკლასიფიკაციას. C. Parker — მის მიერ დანერგილი ნაწილი ეძღვნება ლოკალიზებული დაზიანების მქონე ავადმყოფების მკურნალობის საკითხებს. J. S. de Bono, C. Parker, G. Attard, I. Tannock და Ch. G Drake არიან მეტასტაზური დაზიანების მკურნალობის საკითხთან დაკავშირებული ნაწილის თანაავტორები, ხოლო G. Attard შეიმუშავა სტატიის სტრუქტურა და მოახდინა მისი რედაქტირება. J. S. de Bono შეიმუშავა სტატიის საერთო სტრუქტურა და განსაზღვრა ძიების სტრატეგია. ფინალურ ეტაპზე სტატია რეცენზირებული და მოწონებული იქნა ყველა ავტორის მიერ, ასევე უპასუხეს ექსპერტების მიერ წამოჭრილ კითხვებს.

ინტერესთა კონფლიქტი

G. Attard და J. S. de Bono წარმოადგენენ Institute of Cancer Research (ICR) თანამშრომლებს, რომელიც ეფუძნება Sutton და Fulham და გააჩნია კომერციული დაინტერესება პრეპარატებისადმი, აბირატერონის აცეტატი და PI3K/AKT სიგნალის ინჰიბიტორი. G. Attard მიიღო ჰონორარი, როგორც კონსულტანტმა და გზის ხარჯების მხრივ მხარდაჭერა კომპანიისაგან Janssen-Cilag, Veridex, Roche-Ventana, Astellas, Novartis და Millennium Pharmaceuticals; სპიკერის ჰონორარი — კომპანიისაგან Janssen, Ipsen, Takeda და Sanofi-Aventis; გრანტით მხარდაჭერა — კომპანიისაგან AstraZeneca და Genentech. G. Attard წარმოადგენს ICR ერთერთი ჯილდოს მფლობელს აბირატერონის აცეტატის გამომგონებლებთან სიის მიხედვით. R. A. Eeles მიიღო საგანმანათლებლო გრანტი კომპანიისაგან Vista Diagnostics, Janssen, Illumina და GenProbe (ფორმალურად Tepnel), ასევე ჰონორარი კომპანიისაგან Succinct Communications. S. A. Tomlins წარმოადგენს პატენტის თანაავტორს

University of Michigan წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს დროს ETS გენების შერწყმის შესახებ. დიაგნოსტიკური მოქმედების ველი ლიცენზირებულ იქნა Gen-Probe, რომელიც წარმოადგენს Ventana Medical Systems სუბლიცენზორს, ასევე S. A. Tomlins იღებს წილს ლიცენზიის შეთანხმებიდან University of Michigan მიერ. S. A. Tomlins წარმოადგენს კონსულტანტს და მიიღო ჰონორარი კომპანიისაგან Ventana Medical Systems. Ch. G Drake გააჩნია ფინანსური დაინტერესება კომპანიაში Medimmune და მიიღო ჰონორარი კომპანიისაგან Bristol-Myers Squibb, Costimm, Dendreon, Pfizer, Roche და Compugen. J. S. de Bono ჰონორარი მიიღო, როგორც კონსულტანტმა ორგანიზაციისაგან Ortho Biotech Oncology Research and Development; კონსულტანტის ჰონორარი და გზის ხარჯები ანაზღაურება კომპანიებისაგან Amgen, Astellas, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Dendreon, Enzon, Exelixis, Genentech, GlaxoSmithKline, Medivation, Merck, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Supergen და Takeda; გრანტით მხარდაჭერა კომპანიისაგან AstraZeneca და Genentech. C. Parker ჰონორარი მიიღო კომპანიისაგან Bayer, BN ImmunoTherapeutics, Janssen, Sanofi-Aventis და Takeda.

G. Attard და J. S. de Bono მოიპოვა მხარდაჭერა Prostate Cancer Foundation, Prostate Cancer UK (PCUK) და Movember. J. S. de Bono ასევე მოიპოვა დაფინანსება Department of Defence and Cancer Research UK. G. Attard ასევე მიიღო დაფინანსება Cancer Research UK (CRUK) Clinician Scientist Fellowship. R. A. Eeles მხარდაჭერა მოიპოვა CRUK, PCUK, The Ronald and Rita McAulay Foundation და European Union Seventh Framework Programme მხრიდან. S. A. Tomlins მხარდაჭერა მოიპოვა Career Development Award of University of Michigan Prostate Cancer Specialised Programmes of Research Excellence, Prostate Cancer Foundation ი SU2C. Ch. G Drake მხარდაჭერა მოიპოვა National Institutes of Health R01 CA127153, 1P50CA58236-15, Patrick C Walsh Fund, OneInSix Foundation, Koch Foundation და Prostate Cancer Foundation. ავტორებმა მხარდაჭერა მოიპოვეს Experimental Cancer Medicine Centre და National Institute for Health Research (NIHR) მხრიდან, სკონსორს წარმოადგენდა Biomedical Research Centre at The Institute of Cancer Research და Royal Marsden NHS Foundation Trust. ავტორები მადლობას უხდებიან N. Tunariu, კონსულტანტ-რადიოლოგი Royal Marsden NHS Foundation Trust, მრტ კვლევის ფირების მიწოდებისათვის.

ლიტერატურის ჩამონათვალი ინახება რედაქციაში (151 წყარო)