

IZZIVI V OBRAVNAVI BOLNIKOV Z NAPREDOVALIM RAKOM PROSTATE

Boštjan Šeruga

Onkološki inštitut Ljubljana

Izvleček

Najpogostejša oblika napredovelega raka prostate je biokemično dokazan (PSA) relaps. Le majhen delež bolnikov z biokemično dokazanim relapsom sčasoma razvije oddaljene zasevke in tudi umre zaradi raka prostate. Poseben izziv v obravnavi bolnikov z napredovalim rakom prostate predstavlja hormonsko zdravljenje. Vsi bolniki z napredovalim rakom prostate ne potrebujejo takojšnjega hormonskega zdravljenja. Intermitentno (prekinjeno) hormonsko zdravljenje, ki je manj škodljivo in tudi cenejše od kontinuiranega hormonskega zdravljenja, je primerno za marsikaterega bolnika z napredovalim rakom prostate. Bolniki z napredovalim rakom prostate imajo zvečano tveganje za kostne zlome zaradi krhkih kosti (osteoporoze). Bolniki s kostnimi zasevki imajo tudi zvečano tveganje za razvoj ostalih skeletnih dogodkov (npr. utesnitev hrbtenjače ali potreba po obsevanju zaradi bolečin). Difosfonatzoledronska kislina in monoklonsko protitelesko denosumab sta odobrena tako za zdravljenje krhkih kosti kot tudi za preprečevanje skeletnih dogodkov pri bolnikih z razsejanim, na kastracijo odpornim rakom prostate (rKORP), vendar se priporočeno odmerjanje zoledronske kisline in denosumaba med obema kliničnima scenarijema pomembno razlikuje. V zdravljenju rKORP imamo sedaj na voljo tri nova zdravila (kabazitaksel, abirateron acetat in enzalutamid). Zaenkrat še ne znamo vnaprej predvideti, katero zdravilo je za vsakega posameznega bolnika najboljše in v kakšnem zaporedju naj ta nova zdravila uporabimo, da bo njihov učinek optimalen.

Uvod

V obdobju 2005-2009 je v Sloveniji za rakom prostate letno v povprečju zbolelo 1091 moških in umrlo 341 moških. Ob koncu leta 2009 je v Sloveniji živelo približno 6500 moških, ki so kadarkoli prej imeli ugotovljen rak prostate. Pri večini bolnikov je ob postavitvi diagnoze bolezen omejena na prostato in njeno neposredno okolico (zgodnji rak). Obravnava zgodnjega raka prostate vključuje radioterapijo z dodatnim hormonskim zdravljenjem ali brez njega, kirurško zdravljenje z odstranitvijo prostate ali aktivno sledenje bolnikov. Pri približno tretjini bolnikov, ki so zaradi zgodnjega raka prostate zdravljeni z obsevanjem ali operacijo, se bolezen kasneje ponovi. Ponovitev bolezni se sprva

najpogosteje kaže kot biokemično dokazan relaps s porastom serumskega, za prostato specifičnega antigena (PSA) brez oddaljenih zasevkov. Le del bolnikov z biokemično dokazanim relapsom dolgoročno razvije tudi oddaljene zasevke in še manjši del bolnikov zaradi razsejanega raka prostate tudi umre. Najpogostejši vzrok umrljivosti pri bolnikih z rakom prostate so druga obolenja, med katerimi so na prvem mestu srčno-žilne bolezni.

Biokemično dokazan (PSA) relaps

Biokemično dokazan relaps po operacijski odstranitvi prostate je definiran kot porast PSA nad 0,2 ng/ml in po zdravljenju z radioterapijo kot porast PSA za ≥ 2 ng/ml nad najnižjo doseženo vrednostjo po obsevanju. Naravni potek bolezni pri bolnikih z biokemično dokazanim relapsom je v splošnem indolenten, vendar med bolniki lahko variira. V seriji bolnikov, pri katerih se je po odstranitvi prostate razvila biokemično dokazana ponovitev bolezni, srednji čas od biokemično dokazane ponovitve bolezni do smrti zaradi raka prostate po 16 letih sledenja ni bil dosežen. Prognostični dejavniki, ki so napovedovali zgodnejšo smrt zaradi raka prostate, so bili kratek podvojitveni čas PSA, višja ocena po Gleasonu in kratek prosti interval od operacije do biokemično dokazane ponovitve. Če po zdravljenju zgodnjega raka prostate pride do biokemično dokazanega relapsa, je ključnega pomena vprašanje, ali je vzrok relapsa lokalna ponovitev bolezni ali pa morda že prisotni oddaljeni mikrozasevki. Reševalno zdravljenje bolnikom z lokalno ponovitvijo bolezni namreč lahko zagotovi ozdravitev, medtem ko je metastatska bolezen v vsakem primeru neozdravljiva. Vsak bolnik z biokemično dokazanim relapsom bi moral biti obravnavan na multidisciplinarnem konziliju. V primeru dokazane ali zelo verjetne lokalne ponovitve bolezniv prostatični loži po odstranitvi prostate ob nizkem tveganju za sočasno prisotne oddaljene mikrozasevke je zdravljenje izbora reševalno (angl. salvage) obsevanje z dodatno hormonsko terapijo ali brez nje. Pri lokalni ponovitvi bolezni po obsevanju v poštevh pride opazovanje ali reševalna odstranitev prostate, možne so tudi druge redkejšje oblike zdravljenja (npr. krioterapija ali brahiterapija).

Veliko bolnikov z biokemično dokazanim relapsom, pri katerih obstaja utemeljen sum na razsejano bolezen, je zdravljenih s hormonsko terapijo predvsem zaradi anksioznosti bolnika in tudi lečečega zdravnika. Ne razpolagamo s podatki iz randomiziranih kliničnih raziskav, ki bi podpirali rutinsko uporabo hormonske terapije pri teh bolnikih. V veliki retrospektivni analizi, ki je vključevala 1352 bolnikov z biokemično dokazanim relapsom raka prostate, zgodnja uvedba hormonske terapije v primerjavi z odloženim hormonskim zdravljenjem ni podaljšala časa, potrebnega za razvoj oddaljenih zasevkov. Podanaliza je pokazala, da zgodnje hormonsko zdravljenje lahko zmanjša tveganje za razvoj oddaljenih zasevkov le pri bolnikih s slabo diferenciranim karcinomom prostate (ocena po Gleasonu ≥ 8) in pri tistih s kratkim podvojitvenim časom PSA (< 12 mesecev).

Na podlagi omejenih dokazov o učinkovitosti hormonske terapije pri bolnikih z biokemično dokazanim relapsom in na podlagi dejstva, da le majhen delež bolnikov z biokemično dokazanim relapsom zaradi raka prostate tudi umre, je hormonsko terapijo smiselno predpisati le tistim bolnikom z biokemično dokazanim relapsom, ki imajo zvečano tveganje za zgodnji razvoj oddaljenih zasevkov.

Intermitentno hormonsko zdravljenje

Hormonsko zdravljenje raka prostate, ki temelji na kastraciji – bodisi medikamentozni ali kirurški – lahko povzroči številne neželene učinke: vročinske oblike, izgubo libida, utrujenost, erektilno disfunkcijo, krhke kosti (osteoporozo) s posledičnimi zlomi, sarkopenijo, metabolni sindrom in z njim povezano srčno-žilno obolenost, kognitivne motnje in depresijo. Intermitentno (prekinjeno) hormonsko zdravljenje temelji na principu, da je izpostavljenost hormonski terapiji periodična in je zato tudi manj škodljiva. Ker bolniki prejemajo hormonsko terapijo manj časa kot med kontinuiranim zdravljenjem, so manjši tudi stroški zdravljenja.

Izsledki poskusov na živalskih modelih z rakom prostate so pokazali, da intermitentno hormonsko zdravljenje v primerjavi s kontinuiranim hormonskim zdravljenjem celo podaljša čas do razvoja na kastracijo odpornega raka prostate. Izsledki predkliničnih raziskav so bili podlaga za izvedbo več manjših randomiziranih kliničnih raziskav, ki so primerjale intermitentno in kontinuirano hormonsko zdravljenje pri bolnikih z napredovalim rakom prostate. Skupno tem raziskavam je, da so bolniki, zdravljeni z intermitentnim hormonskim zdravljenjem, imeli manj neželenih učinkov in ekvivalentno preživetje kot bolniki, zdravljeni s kontinuiranim hormonskim zdravljenjem. Nobena od teh manjših raziskav ni imela zadostne statistične moči za jasen prikaz ekvivalentnosti intermitentnega in kontinuiranega zdravljenja.

NCIC PR.7 je prva velika klinična raziskava, ki je zanesljivo dokazala, da je intermitentno hormonsko zdravljenje ekvivalentno kontinuiranemu zdravljenju pri bolnikih z biokemično dokazanim relapsom. Po mnenju nekaterih vodilnih strokovnjakov je intermitentno hormonsko zdravljenje primerno tudi za bolnike, ki so brez simptomov in z le majhnim obsegom metastatske bolezni, čeprav raziskava SWOG 9346 ekvivalentnosti intermitentnega in kontinuiranega zdravljenja pri bolnikih z oddaljenimi zasevki ni mogla potrditi.

Krhke kosti in skeletni dogodki, povezani s kostnimi zasevki

Pri bolnikih z napredovalim rakom prostate lahko pride do (i) zlomov zaradi krhkih kosti (osteoporoze) in/ali (ii) zapletov, ki so direktno povezani s kostnimi zasevki (t.i. skeletnih dogodkov – npr. utesnitev hrbtenjače, zlomi, potreba po obsevanju ali kirurškem zdravljenju zaradi bolečine ali zlomov).

Hipogonadizem predstavlja pomemben dejavnik tveganja za nastanek osteopenije in osteoporoze. Izsledki prospektivnih raziskav enoznačno kažejo, da zdravljenje z analogi LHRH zveča tveganje za nastanek osteoporotičnih zlomov. Za več različnih difosfonatov (alendronat, zoledronska kislina, pamidronat) je bilo dokazano, da zvečajo mineralno kostno gostoto (MKG) pri moških z rakom prostate. Čeprav je nižana mineralna gostota povezana s povečanim tveganjem za pojav zlomov, pa večino osteoporotičnih zlomov utrpijo moški, ki vrednosti MKG še nimajo v osteoporotičnem območju. Za tako denosumab kot toremifen je bilo dokazano, da pri bolnikih z napredovalim rakom prostate ne le zmanjšata samo tveganje za izgubo mineralne kostne gostote, ampak tudi tveganje za pojav zlomov. Glede na splošno sprejeta mednarodna priporočila je pri vsakem bolniku z rakom prostate, ki je zdravljen s hormonsko terapijo, treba oceniti tveganje za zlome. Vsakega posameznega bolnika je treba vzpodbuditi k fizični dejavnosti in k zadostnemu vnosu kalcija in vitamina D. Uvedba specifičnega zdravljenja za osteoporozo je priporočena pri bolnikih z izmerjenim $T \leq 2,5$ ali z ocenjenim visokim tveganjem za zlome s pomočjo algoritma FRAX ali z anamnezo predhodnih zlomov. Pri bolnikih, ki imajo osteopenijo, je presoja o uvedbi specifičnega zdravljenja individualna.

Pri bolnikih z napredovalim rakom prostate smo pogosto priča osteoblastnim kostnim zasevkom, ki najpogosteje prizadenejo aksialni skelet (lobanja, hrbtenica, medenica, rebra). Najpogostejša posledica metastatske bolezni je bolečina v kosteh, bolniki pa lahko utrpijo tudi kostne zlome ali utesnitev hrbtenjače. Kljub temu, da so oddaljeni zasevki raka prostate v kosteh pretežno osteoplastnega videza, igrajo osteoklasti pri razsejanem raku prostate v kosteh pomembno vlogo. Za razliko od relativno šibkih difosfonatov klodronata in pamidronata, zoledronska kislina in denosumab pomembno zmanjšata tveganje za pojav skeletnih dogodkov pri bolnikih z rKORP. Pri uporabi obeh zdravil obstaja možnost pojava hipokalcemije (tudi življenjsko ogrožujoče), zato morajo bolniki sočasno s temo zdraviloma prejemati tudi vitamin D in kalcij. Poudariti je treba, da za bolnike z razsejanim rakom prostate, pri katerih se bolezen še odziva na hormonsko terapijo, ni obstoječih dokazov, da difosfonati ali denosumab zmanjšajo pojavnost skeletnih dogodkov.

Medtem ko se za zmanjševanja tveganja za pojav skeletnih dogodkov pri bolnikih z mKORP zoledronska kislina in denosumab odmerjata v dozi 4 mg iv. na 4 tedne oziroma 120 mg sc. na 4 tedne, se isti zdravili v zdravljenju osteoporoze odmerjata 5 mg iv. enkrat letno oziroma 60 mg sc. na pol leta. Za bolnike, ki oddaljenih kostnih zasevkov še nimajo oziroma le te imajo, pa se bolezen še odziva na hormonsko zdravljenje, odmerjanje zoledronske kisline in denosumaba na 4 tedne ni upravičeno.

Nova protirakava zdravila za bolnike z mKORP

Kljub morebitni učinkovitosti docetaksela bolezen pri bolnikih z mKORP med zdravljenjem z docetakselom ali po njem neizbežno napreduje. Za bolnike, pri

katerih je bolezen napredovala po zdravljenju z docetakselom, imamo sedaj možnost zdravljenja s kabazitakselom in abirateron acetatom, v kratkem pa se nam obeta tudi enzalutamid. Nova zdravila preskušajo tudi pri bolnikih, ki s kemoterapijo še niso bili zdravljeni. Pred kratkim je bil za bolnike, ki še niso bili zdravljeni s kemoterapijo in ki nimajo simptomov ali imajo minimalne simptome, odobrena uporaba abirateron acetata. Pomembno je, da so bolniki po odpovedi hormonske terapije čimprej napoteni na multidisciplinarni konzilij za presojo o nadaljnjih sistemskih zdravljenjih. Vsa tri omenjena zdravila bolnikom z zelo napredovalim rakom omogočajo, da živijo dlje in bolje. Z razvojem novih zdravil se postavlja vprašanje, kako za posameznega bolnika izbrati najučinkovitejše zdravilo in v kakšnem zaporedju naj jih uporabimo, da bodo bolniki od njih imeli optimalne koristi. Potrebne so nadaljnje raziskave, ki bodo odgovorile na ti dve pomembni vprašanji.

Zaključek

1. Bolnike z biokemično dokazanim relapsom in brez dokazanih oddaljenih zasevkov je treba zgodaj napotiti na multidisciplinarni konzilij za presojo o reševalnem zdravljenju, ki bolniku še omogoča ozdravitev.
2. Pri bolnikih z indolentnim potekom napredovalega raka prostate (relaps PSA ali razsejana bolezen majhnega obsega) je uvedba hormonskega zdravljenja lahko odložena, obstaja pa tudi možnost intermitentnega hormonskega zdravljenja. V primerjavi s kontinuiranim je intermitentno hormonsko zdravljenje manj škodljivo in cenejše.
3. Pri vsakem bolniku z rakom prostate, ki je zdravljen s hormonsko terapijo, je treba oceniti tveganje za zlome in opraviti ustrezno svetovanje. Smiselno je, da se v obravnavo vključi tudi endokrinolog. Odmerjanje zoledronske kisline in denosumaba se pomembno razlikuje, ko se ti dve zdravili predpisujeta bodisi za zdravljenje krhkih kosti ali z namenom preprečevanja skeletalnih dogodkov, povezanih s kostnimi zasevki.
4. Bolnike, pri katerih se razvije odpoved hormonske terapije, je treba zgodaj napotiti na multidisciplinarni konzilij za načrtovanje nadaljnjega sistemskega zdravljenja. S pojavom novih možnosti sistemskega zdravljenja tudi bolniki z zelo napredovalim rakom prostate lahko živijo dlje in bolje.

Viri

1. Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. *EurUrol* 2009; 55(6): 1269-77.
2. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, et al. Intermittent androgen suppression for rising psa level after radio therapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 895-903.
3. Damber JE, Aus G. Prostate cancer. *Lancet* 2008; 371(9625): 1710-21.
4. deBono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011 May 26; 364(21): 1995-2005.

5. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Oct 2; 376(9747): 1147-54.
6. de Leval J, Boca P, Yousef E, et al. Intermittent versus continuous total androgen blockade in the treatment of patients with advanced hormone-naive prostate cancer: results of a prospective randomized multicenter trial. *Clin Prostate Cancer* 2002; 1: 163-71.
7. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: A randomised, double-blind study. *Lancet* 2011. 377: 813-22.
8. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, Partin AW. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*. 2005 Jul 27; 294(4): 433-9.
9. Han M, Partin AW, Zahurak M et al. Biochemical (prostate specific antigen)recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003; 169: 517-23.
10. Hussain M, Tangen CM, Higano CS, et al. Intermittent (iad) versus continuous androgen deprivation (cad) in hormone sensitive metastatic prostate cancer (hsm1pc) patients (pts): results of S9346 (int-0162), an international phase iii trial [abstract 4]. *J Clin Oncol* 2012
11. Klotz L, Toren P. Androgen deprivation therapy in advanced prostate cancer: is intermittent therapy the new standard of care? *CurrOncol*. 2012 Dec; 19 (Suppl 3): S13-21.
12. Lustberg MB, Reinbolt RE, Shapiro CL. Bone health in adult cancer survivorship. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3665-74.
13. Lu-Yao G, Stukel TA, Yao SL. Changing patterns in competing causes of death in men with prostate cancer: a population based study. *J Urol* 2004; 171: 2285-90.
14. Miller K, Steiner U, Lingnan A et al. Randomised prospective study of intermittent versus continuous androgen suppression in advanced prostate cancer. *ASCO Annual Meeting Proceedings* 2007; 25 (18 Suppl): (Abstr 5015).
15. Moul JW, Wu H, Sun L et al. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 2004; 171: 1141-7.
16. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jul 15; 65(4): 965-74.
17. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013 Jan 10; 368(2): 138-48.
18. Saad F, Gleason DM, Murray R et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002 Oct 2; 94(19): 1458-68.
19. Salonen AJ, Taari K, Ala-Opas M et al. The Finn Prostate Study VII: intermittent versus continuous androgen deprivation in patients with advanced prostate cancer. *J Urol*. 2012 Jun; 187(6): 2074-81.
20. Sato N, Gleave ME, Bruchovsky N et al. Intermittent androgen suppression delays progression to androgen-independent regulation of prostate-specific antigen gene in the LNCaP prostate tumour model. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996; 58: 39-146.

21. Saylor JS, Richard JL, Smith MR et al. Emerging therapies to prevent skeletal morbidity in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(27): 3705-14.
22. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012 Sep 27; 367(13): 1187-97.
23. Seeman E, Bianchi G, Khosla S et al. Bone fragility in men – where are we? *Osteoporosis Int* 2006; 17: 1577-83.
24. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, et al. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 154-64.
25. Shipley WU, Thames HD, Sandler HM et al. Radiation therapy for clinically localized prostate cancer: a multi-institutional pooled analysis. *JAMA* 1999; 281:1598–1604.
26. SLORA. Osnovne epidemiološke podatke o raku prostate. http://www.slora.si/c/document_library/get_file?uuid=86298001-b2cb-4af7-8823-c0ee920034f9&groupId=11561
27. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 745-55.
28. Smith MR, Morton RA, Barnette KG et al. Toremifene to reduce fracture risk in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2010; 184: 1316-21.
29. Tunn UW, Canepa G, Hillger H et al. Intermittent androgen deprivation in patients with PSA-relapse after radical prostatectomy – final results of a European randomized prospective phase III clinical trial AUO study AP 06/95, EC 507. Presented at Annual Meeting of AUA 2007; http://www.abstracts2view.com/aua/view.php?nu=AUA07L1_91183 (12 March 2008, date last accessed).