

Literatura

1. Boyle HJ, Alibhai S, Decoster L, et al. Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology on prostate cancer management in older patients. *Eur J Cancer*. 2019; 116: 116–36.
2. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: asco guideline for geriatric oncology summary. *Oncol Pract*. 2018; 14: 442–6.
3. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS One*. 2014; 9: e115060.
4. Italiano A, Ortholan C, Oudard S, et al. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2009; 55: 1368–75.
5. Extermann M, Boler I, Reich RR, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer*. 2012; 118: 3377–86.

Starostnik z rakom prostate – pogled geriatra

Gregor Veninšek, dr. med., Center za geriatrično medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana; gregor.veninsek@kclj.si

Povzetek

Glede na značilnosti bolnikov z rakom prostate je treba v njihovo obravnavo uvesti več elementov geriatrične medicine. Vsekakor je na mestu presejanje na krhkost vsakega bolnika, ko bolezen odkrijemo, ko ta napreduje ali pa pride do spremembe zdravljenja zaradi katerega drugega razloga. Pri za krhkost ogroženih ali krhkih posameznikov je priporočljiva izvedba celovite geriatrične ocene, če so ali pa če bodo zdravljeni z odtegnitvijo androgenov. Pri slednjih je morda na mestu tudi obdobjno sledenje pri geriatru.

Epidemiologija raka prostate v sloveniji

Vsak peti slovenski moški z maligno boleznijo ima raka prostate, ki je s tem drugo najpogostejše rakavo obolenje med moškimi v Sloveniji. Incidenca raka prostate se je, kot lahko sklepamo iz epidemioloških podatkov, ustalila. Leta 2016 je za rakom prostate v Sloveniji zbolelo 1.690 posameznikov, groba letna incidenčna stopnja raka prostate je znašala 160/100.000 moških prebivalcev Slovenije. Ob ugotovitvi bolezni je bilo samo 30 % moških mlajših od 65 let, torej ne-starih po splošno sprejeti kronološki meji, vsak četrti pa je bil starejši od 75 let. Pričakovano petletno preživetje bolnikov z rakom prostate v Sloveniji je bilo v obdobju 2012–2016 večje od 90 %. V letu 2016 je bila ob smrti več kot polovica moških z rakom prostate starejša od 80 let (1).

Kaj je vzrok za smrt pri starejših bolnikih z rakom prostate?

V leta 2000 objavljeni študiji, v kateri so bolnike z rakom prostate primerjali z bolniki brez raka prostate in v katero so bili vključeni samo starejši od 67 let, čas sledenja pa je bil 6–8 let, so iskali odgovor na zgornje vprašanje. Ob koncu opazovanja je bilo živih 40 % bolnikov z rakom prostate in 56 % posameznikov brez raka prostate. Slednji so, pričakovano, bolj pogosto umirali zaradi

srčno-žilnih boleznih, boleznih dihal in drugih rakov, saj je bil v skupini z rakom prostate ta vzrok za 40 % smrti. Če pa so iz primerjave izključili bolnike, ki so umrli zaradi raka prostate, so bili vzroki za smrt v obeh skupinah primerljivi. Verjetnost, da bo posameznik umrl zaradi raka prostate, je bila obratno sorazmerna z multimorbidnostjo in starostjo (2).

Kako vpliva zdravljenje na vzrok smrti starejših bolnikov z rakom prostate?

Izid zdravljenja posameznika z rakom prostate je odvisen od načina odkrivanja bolezni (vloga presejanja s pomočjo določanja za prostato specifičnega antigena (PSA)) in predvsem razširjenosti bolezni ob diagnozi. Prognoza lokaliziranega raka prostate, odkritega z določanjem PSA, je zelo dobra tudi brez aktivnega zdravljenja (3, 4). V okoljih, kjer ni sistematičnega presejanja z določanjem PSA, je preživetje bolnikov z rakom prostate krajše, delež bolnikov z bolj razširjeno boleznijo je ob odkritju večji, vendar je pri starejših od 75 let tudi tam rak prostate kot tak vzrok za manj kot polovico smrti. Več kot polovica bolnikov z rakom prostate umre zaradi raka prostate le v primerih, ko se jim lahko ponudi radioterapija ali hormonsko zdravljenje (5).

Kako vpliva zdravljenje raka prostate na geriatrične sindrome?

Med različnimi oblikami aktivnega zdravljenja raka prostate sta za namen tega prispevka ključni radikalna prostatektomija (RP) in predvsem zdravljenje z odtegnitvijo androgenov (angl. *androgen deprivation therapy*, ADT).

ADT in RP povečata tveganje za inkontinenco za 2- do 5-krat, tveganje pa se povečuje s trajanjem zdravljenja oz. časom od posega in s starostjo (6). Izpostavljenost ADT več kot podvoji tveganje za padce (15 % proti 37 %), tveganje za večkratne padce in padce s poškodbo ter skoraj potroji tveganje za razvoj krhkosti (15 % proti 43 %) (7). Posamezniki, ki prejemajo ali pa so prejeli ADT, so za 1,4- do 2-krat bolj ogroženi za razvoj osteoporoze in 1,4-krat za osteoporotični zlom (8, 9). Posamezniki, starejši od 70 let, ki so zdravljeni z ADT, so 1,4-krat bolj ogroženi za razvoj kognitivne disfunkcije; kognitivni upad po 9 letih ADT je prisoten pri skoraj polovici zdravljenih (10).

Kako vpliva krhkost na zdravljenje raka prostate?

Kakovostnih podatkov o vplivu krhkosti na zdravljenje raka prostate z različnimi načini zdravljenja zaenkrat ni, z izjemo podatkov pri bolnikih, zdravljenih z radikalno prostatektomijo. Krhkost, ocenjena kot vrednost modificiranega indeksa krhkosti $> 0,2$ (seštevek ugotovljenih deficitov/vsi možni deficiti), zelo prepričljivo vpliva na številne izide. Pri krhkih bolnikih je tako 14-krat večja verjetnost za smrt v 30 dneh po operaciji, 8-krat večja verjetnost pooperativnih zapletov, zaradi katerih je potrebna premestitev v intenzivno enoto, 5-krat večja verjetnost okužbe pooperativne rane in dehiscence in 5-krat večja verjetnost ponovnega sprejema v bolnišnico. Smrt v 30 dneh po posegu je sicer relativno redka (1,4 %), ponovno sprejet v bolnišnico pa je skoraj vsak peti krhki bolnik po operaciji prostate (11). Prevalenca krhkosti je med bolniki z rakavimi boleznimi 43 % (13 do 79 %), pri bolnikih z rakom prostate pa do 60 % (6, 10). Prevalenca krhkosti je sicer v splošni populaciji odvisna od starosti in je pri starejših od 65 let med 10 in 20 %, pri starejših od 85 let pa več kot 40 % (12, 13).

Kaj je krhkost?

Krhkost je dinamičen proces, ko zaradi vpliva številnih dejavnikov posameznik utrpí izgubo sposobnosti na enem ali več področjih človekovega delovanja (fizičnem, psihičnem, socialnem) in je zaradi tega izpostavljen zvečanemu tveganju za neugodne izide (14). V osnovi gre za multisistemsko zmanjšanje redundance, ki se izraža z zmanjšano sposobnostjo prilagajanja in manjšo odpornostjo na delovanje stresorjev.

Krhkost je izmuzljivo stanje, ki ga opredeljujejo številne definicije. Za identifikacijo krhkosti je na voljo več deset različnih orodij, med vsemi pa sta najbolj priznani in uporabljeni dve: model fenotipske krhkosti in model akumulacije deficitov (15, 16).

Kakšna je vloga geriatra pri obravnavi bolnika z rakom prostate?

Glede na dejstvo, da so bolniki z rakom prostate pogosto starejši od 75 let, praviloma multimorbidni, neredko krhki že ob odkritju bolezni, in da večina med njimi ne bo umrla zaradi raka prostate, temveč zaradi drugih pridruženih bolezni, ter da bo njihovo zdravljenje zelo povečalo tveganje za razvoj geriatričnih sindromov, je nadvse smiselno, da bolnika z rakom prostate obravnavata uro-

log in geriatrični onkolog ali urolog/onkolog v sodelovanju z geriatrom, kadar gre za posameznike z visokim tveganjem za krhkost. Takšen način obravnave priporočajo tudi aktualne smernice za obravnavo bolnikov z rakom prostate, kjer se ob pozitivnem izvidu presejanja na krhkost izvede celovita geriatrična ocena, s pomočjo katere se posameznike razvrsti v štiri kategorije (čvrst, ogrožen, krhek, paliativen bolnik) s prilagojeno intenzivnostjo in namenom obravnave (17). Ključna medicinska tehnologija, na kateri temelji geriatrična obravnava, je celovita geriatrična ocena (CGO). CGO je multidimenzionalen in interdisciplinaren diagnostični proces, s katerim ugotavljamo medicinske, funkcionalne, psihološke in socialne značilnosti starega človeka z uporabo standardiziranih orodij. Poleg ugotavljanja stanja je namen CGO izdelava celovitega in koordiniranega načrta obravnave in dolgotrajnega spremljanja ter preusmeritev žarišča obravnave od bolezni na kakovost življenja, funkcionalno stanje in prognozo posameznika.

Kaj je drugače, če je starejši bolnik z rakom deležen celovite geriatrične ocene?

V leta 2018 objavljenem sistematičnem pregledu 35 študij, ki so ocenjevale učinek CGO na ne-onkološko zdravljenje, onkološko zdravljenje in izid zdravljenja, so ugotovili, da CGO spremeni načrt onkološkega zdravljenja pri slabi tretjini bolnikov (praviloma v nižjo intenzivnost), pri treh četrtinah ugotovi potrebo po neonkoloških ukrepih (polifarmacija, neustrezna prehranjenost in socialni ukrepi), da zmanjša delež zapletov zaradi zdravljenja in da izboljša delež v celoti zaključenih obravnav (18). Dodana vrednost geriatrične obravnave je torej v stratifikaciji tveganja za smrt zaradi raka prostate, v oceni tveganja za zaplete zdravljenja in obravnavi nekaterih od njih ter pri naslavljanju geriatričnih sindromov, ki se razvijejo pri obravnavi bolnika z rakom prostate, s čimer se poveča kakovost obravnave in zmanjša breme zdravljenja za bolnika.

Literatura

1. Rak v Sloveniji 2016. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2019.
2. Newschaffer CJ, Otani K, McDonald MK, et al. Causes of death in elderly prostate cancer patients and in a comparison nonprostate cancer cohort. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92 (8): 613–21.

3. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375 (15): 1415–24.
4. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, et al. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377 (2): 132–42.
5. Chowdhury S, Robinson D, Cahill D, et al. Causes of death in men with prostate cancer: an analysis of 50 000 men from the Thames Cancer Registry. *BJU Int.* 2013; 112 (2): 182–9.
6. Kopp RP, Marshall LM, Wang PY, et al. The burden of urinary incontinence and urinary bother among elderly prostate cancer survivors. *Eur Urol.* 2013; 64 (4): 672–9.
7. Winters-Stone KM, Moe E, Graff JN, et al. Falls and frailty in prostate cancer survivors: current, past and never users of androgen deprivation therapy. *J Am Geriatr Soc.* 2017; 65 (7): 1414–9.
8. Wang A, Karunasinghe N, Plank L, et al. Effect of androgen deprivation therapy on bone mineral density in a prostate cancer cohort in New Zealand: a pilot study. *Clin Med Insights Oncol.* 2017; 11: 1179554917733449.
9. Wallander M, Axelsson KF, Lundh D, et al. Patients with prostate cancer and androgen deprivation therapy have increased risk of fractures—a study from the fractures and fall injuries in the elderly cohort (FRAILCO). *Osteoporos Int.* 2019; 30 (1): 115–25.
10. Tae BS, Jeon BJ, Shin SH, et al. Correlation of androgen deprivation therapy with cognitive dysfunction in patients with prostate cancer: a nationwide population-based study using the national health insurance service database. *Cancer Res Treat.* 2019; 51 (2): 593–602.
11. Lascano D, Pak JS, Kates M, et al. Validation of a frailty index in patients undergoing curative surgery for urologic malignancy and comparison to other risk stratification tools. *Urol Oncol.* 2015; 33 (10): 426.e1–12.
12. Kehler DS, Ferguson T, Stammers AN, et al. Prevalence of frailty in Canadians 18–79 years old in the Canadian Health Measures Survey. *BMC Geriatr.* 2017; 17 (1): 28.
13. Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Prevalence and 10-year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation. *J Am Geriatr Soc.* 2010; 58 (4): 681–7.
14. Gobbens RJJ, Luijckx KG, Wijnen-Sponselee MT, et al. Towards an integral conceptual model of frailty. *J Nutr Health Aging.* 2010; 14 (3): 175–81.

15. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 200; 56 (3): M146–56.
16. Mitnitski A, Song X, Skoog I, et al. Relative fitness and frailty of elderly men and women in developed countries and their relationship with mortality. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53 (12): 2184–9.
17. Professionals S-O. EAU Guidelines: Prostate Cancer [internet]. Uroweb. [citirano 2019 Oct 9]. Dosegljivo na: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
18. Hamaker ME, Te Molder M, Thielen N, et al. The effect of a geriatric evaluation on treatment decisions and outcome for older cancer patients - a systematic review. *J Geriatr Oncol.* 2018; 9 (5): 430–40.

Prihodnost zdravljenja raka prostate

Doc. dr. Boštjan Šeruga, dr. med., Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

V zadnjih letih smo bili priča napredku v sistemskem zdravljenju napredovalega raka prostate. Danes imamo tako za bolnike z najbolj napredovalo obliko raka prostate (razsejan, na kastracijo odporen rak prostate) na voljo več učinkovitih oblik sistema zdravljenja iz različnih terapevtskih skupin: kemoterapija (docetaksel, kabazitaksel, platina), sodobni zaviralci signalizacije androgenega receptorja (abirateron acetat, enzalutamid) in radiofarmak (Ra-223). Vemo tudi, da uporaba vsaj nekaterih od teh zdravil (kemoterapija, zaviralci signalizacije androgenega receptorja) bolj zgodaj v poteku napredovale bolezni, ko se le-ta še odziva na kastracijsko zdravljenje, pomembno izboljša izhod bolnikov z rakom prostate (1). Ni še povsem jasno, kako najbolj optimalno uporabiti zdravila, ki jih imamo danes na voljo. Vsa sistemska zdravljenja pri napredovalem raku prostate zaenkrat uporabljamo v monoterapiji do pojava odpornosti na njih, nakar zdravljenje ustrezno modificiramo. Z novimi pristopi v zdravljenju bi lahko vplivali na tumorsko celično heterogenost in vsaj odložili razvoj odpornosti na sistemsko zdravljenje (2). V naslednjih letih bomo dobili tudi jasen odgovor o vlogi novih oblik sistema zdravljenja, kot so imunoterapija, zaviralci PARP (*poli-ADP-riboza* polimeraza) in radioligand ¹⁷⁷Lu-PSMA pri napredovalem raku prostate.

V dobi personalizirane medicine si prizadevamo, da zdravljenje na osnovi značilnosti tumorja (in tudi bolnika) ustrezno prilagodimo vsakemu posameznemu bolniku. Glede na trenutno razpoložljive podatke prognostični in prediktivni krvni bioznačevalci (npr. AR-V7, ctDNA, cirkulirajoče tumorske celice (CTC)) pri napredovalem raku prostate še niso nared za uporabo v vsakodnevni klinični praksi. Molekularna razčlenitev raka prostate v bližnji prihodnosti je neizogibna, bo pa pred dokončno klinično uporabnostjo bioznačevalcev potrebno še dodatno raziskovalno delo (3).

Pri napredovalem raku prostate je vir novih in potencialno tudi smrtonosnih klonov rakavih celic lahko tako primarni tumor v prostati kot tudi oddaljeni