

Sistemsko zdravljenje bolnikov z metastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate

Marina Mencinger, dr. med., dr. sci., Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Cilji sistemskega onkološkega zdravljenja pri bolnikih z razsejanim, na kastracijo odpornim rakom prostate so podaljšanje preživetja, zmanjševanje zapletov zaradi bolezni in ohranjanje kakovosti življenja. Optimalno zaporedje različnih zdravil, ki podaljšujejo preživetje, ni znano. V prispevku so našteje različne vrste zdravil za te bolnike. Opisani so do sedaj poznani klinični, molekularni ter histološki dejavniki, na podlagi katerih se odločamo, katero vrsto zdravljenja oz. katero zaporedje bomo izbrali.

Pogosto rak prostate zaseva v druge organe ob napredovanju lokalizirane in lahko že radikalno zdravljene bolezni, redkeje (pri približno 7 % po podatkih Registra raka Republike Slovenije) pa zasevke ugotovimo ob prvi predstavitvi bolezni. Osnovno zdravljenje teh bolnikov je odtegnitev androgenov (angl. *androgen deprivation therapy*, ADT), kar naredimo s kemično kastracijo (agonisti oz. antagonisti gonadotropin sproščajočega hormona) ali redkeje s kirurško kastracijo. Nekateri bolniki v tem obdobju, ki so ga poimenovali na kastracijo občutljivo obdobje, prejmejo tudi druge vrste zdravljenj, kot je docetaksel ali novejša hormonska zdravila, kot sta abirateron acetat (AA) in enzalutamid (E), slednja v naši državi ta hip nista dostopna za ta namen. Za koga vse so indicirana dodatna zdravila ob ADT, je bolj natančno opisano v drugih poglavjih.

Na kastracijo občutljivi rak prostate kljub ADT pri večini napreduje do neozdravljive bolezni, t. j. do na kastracijo odpornega raka prostate (KORP). KORP je opredeljen s kastracijsko vrednostjo testosterona (< 50 ng/dL), dinamiko rasti za prostato specifičnega antigena (PSA) in /ali na scintigrafiji ali računalniški tomografiji vidnim napredovanjem razsejane bolezni ali pojavom na novo vidnih zasevkov. Mehanizmi napredovanja so v večji meri še vedno povezani

z androgenim signaliziranjem. Prav zato je zdravljenje, ki zavira delovanje androgenov, lahko še naprej učinkovito. Standardne slikovne preiskave, s katerimi dokazujemo zasevke, so računalniška tomografija ter scintigrafija skeleta.

Za metastatski KORP (mKORP) je registriranih več vrst zdravil z različnimi mehanizmi delovanja. Priporočena je doživljenjska kastracija. Za mKORP so indicirani AA in E, kemoterapija (docetaxel, kabazitaksel, platina) ter radionukleotid (Ra223). Kmalu aktualno bo tudi zdravljenje z zaviralci PARP (poli-ADP-riboza polimeraze) pri bolnikih, ki so nosilci mutacij v popravljanih genih za DNA, vendar so zdravila še v fazi odobritve pri ameriški agenciji za zdravila (angl. *Food and Drug Administration*, FDA). Za razsejane solidne rake, za katere je značilna visoka mikrosatelitna nestabilnost, kar je sicer redkost pri raku prostate, pa je FDA registriral pembrolizumab, zaviralec imunskih nadzornih točk.

Novejši hormonski zdravili, E in AA, sta bili preizkušani v randomiziranih kliničnih raziskavah faze III pred docetakselom (PREVAIL, COU-AA-302) in po docetakselu (AFFIRM, COU-AA-301). V teh raziskavah sta obe zdravili podaljšali preživetje bolnikov z mKORP v primerjavi s placebom oz. kortikosteroidom. V raziskavah, ki sta preučevali učinkovitost AA in E pred docetakselom, so bili vključeni asimptomatski oz. malo simptomatski (nanaša se na bolečine) bolniki. Vendar se približno tretjina bolnikov na tovrstno zdravljenje ne odzove.

Razlog za primarno odpornost na AA in E so lahko različne histološke podvrste raka prostate, ki so slabo odzivne na zdravljenje z novejšimi hormonskimi zdravili, zato je priporočljivo opraviti biopsijo zasevkov, ki pa je invaziven in boleč postopek, neredko pa so mesta zasevkov slabo dostopna (kostni zasevki). Histološko lahko ugotovimo nevroendokrini, drobnocelični, duktalni oz. endometrioidni rak prostate, nemalokrat pa se pojavijo mešane histološke zvrsti. Agresivni rak prostate je definiran s prisotnostjo ene od značilik, kot so litični kostni zasevki, visceralni zasevki, drobnocelična histologija, nizka PSA-vrednost, obsežna bolezen v bezgavkah in/ali visoka vrednost nevroendokrinih označevalcev. Izsledki raziskav so pokazali, da se te zvrsti raka bolje odzovejo na zdravljenje s preparati platine (1).

Nadalje so ugotovili, da je kratek čas odzivnosti na začetno androgeno blokado v t. i. na kastracijo občutljivem obdobju (manj kot šest mesecev) negativen napovedni dejavnik odgovora na zdravljenje z novejšimi hormonskimi zdravili.

Poleg kliničnih oz. histoloških dejavnikov so poznani tudi molekularni označevalci, ki napovedujejo slabo odzivnost na zdravljenje z AA ali E v kastracijskem obdobju. Tak označevalec je konstitutivno izražena "splice varianta" androgenega receptorja AR-V7. Izsledki metaanalize so pokazali, da je dobiti novjših hormonskih zdravil največja pri AR-V7 (-) bolnikih z mKORP, medtem ko bolniki z AR-V7 (+) mKORP ne odgovorijo na zdravljenje z AA ali E oz. je odgovor pri njih kratkotrajen. Ob napredovanju mKORP pri bolnikih, ki so zdravljeni z AA ali E, lahko izhodiščno AR-V7 (-) cirkulirajoče tumorske celice (CTC) postanejo AR-V7 (+) CTC. To pomeni, da je AR-V7 (+) tudi označevalec sekundarne odpornosti na novejša hormonska zdravila. Kljub tem najdbam pa rutinsko klinično testiranje AR-V7 statusa s CTC zaenkrat ni priporočljivo.

Sekvencioniranje novjših hormonskih zdravil se ne priporoča. V raziskavi, ki je preučevala učinkovitost zaporedij zdravljenj (a: E za AA proti b: AA za E), je bil delež bolnikov, ki je odgovoril z upadom PSA, večji v kohorti a v primerjavi s kohorto b (PSA₅₀ 34 % proti 3 %). Delež bolnikov, ki odgovori na takšno zaporedje, je generalno nizek, ne glede na vrstni red.

Zdravljenje s kemoterapijo je nedvomno primerna izbira za prvi red zdravljenja simptomatskih bolnikov in bolnikov po dokazanem progresu bolezni ali neodzivnosti na zdravljenje z E ali AA zaradi opisane navzkrižne odpornosti med tema dvema zdraviloma. Docetaksel je citostatik, ki je od vseh omenjenih zdravil najdlje v uporabi pri mKORP. Preizkušan je bil v raziskave fazi III, kjer je v primerjavi z mitoksantronom podaljšal preživetje bolnikov z mKORP. Drug citostatik, indiciran za bolnike z mKORP, ki so že prejeli docetaksel, je kabazitaksel, predstavnik tretje generacije taksanov, ki se je izkazal za učinkovitejšega od mitoksantrona v raziskavi TROPIC. V randomizirani raziskavi faze IV se je kabazitaksel izkazal kot bolj učinkovit (podaljšan čas do napredovanja bolezni in celokupno preživetje) v primerjavi z E oz. AA pri bolnikih, že zdravljenih z docetakselom, ter enim od novjših hormonskih zdravil, torej v tretjem redu zdravljenja (2). V prvem redu zdravljenja pri bolnikih s slabimi prognostičnimi dejavniki pa v raziskavi faze II, ki je primerjala novejša hormonska zdravila s kabazitakselom, ni bilo razlik v preživetju (3).

Radij-223 je kalcimimetik in je indiciran za bolnike, ki so predhodno že prejeli docetaksel in enega od novjših hormonskih zdravil oz. niso primerni za tovrstna zdravljenja. Ra-223 je podaljšal preživetje bolnikov z mKORP v primerjavi s placebom pri bolnikih z mKORP pred in po docetakselu. Bolniki z

visceralnimi zasevki ter večjimi masami v bezgavkah za tovrstno zdravljenje niso primerni, saj zdravilo nima prijemališča izven kosti.

Ni randomiziranih prospektivnih podatkov, ki bi vodili izbiro prvega reda zdravljenja pri bolnikih, že zdravljenih z docetakselom ali novjšimi hormonskimi zdravili, v obdobju na kastracijo občutljive bolezni. Kratko obdobje do napredovanja bolezni po prejeti zgodnji kemoterapiji pa glede na retrospektivne raziskave govori v prid ponovne izbire kemoterapije, kot je kabazitaksel.

Poleg zdravil, ki so pokazala uspeh pri podaljševanju preživetja, so pri bolnikih s kostnimi zasevki indicirana zdravila, ki zmanjšujejo zaplete zaradi kostnih zasevkov. To sta denosumab ter zoledronska kislina.

Cilji sistemskega onkološkega zdravljenja so podaljševanje preživetja, zmanjševanje zapletov zaradi bolezni in ohranjanje kakovosti življenja. Optimalno zaporedje različnih zdravil ni znano. Edina napovedna dejavnika, uporabna v klinični praksi, sta najdba mutacij v popravljenih genih in mikrosatelitna nestabilnost. Zelo malo je randomiziranih raziskav, ki so primerjale med seboj različne vrste zdravil, ki prinašajo podaljšano preživetje. O vrsti in zaporedju zdravil se zato onkologi v praksi odločamo na podlagi dejavnikov, kot so prisotnost bolečin, mesto in obseg zasevkov, dolžina predhodnega zdravljenja, odgovor na predhodno zdravljenje, histološka podvrsta tumorja, način vnosa zdravila, neželeni učinki, pridružene bolezni, splošna zmogljivost bolnika, pot in pogostnost dajanja zdravila, interakcije med zdravili ter želje posameznih bolnikov (4, 5).

Literatura

1. Beltran H, Tomlins S, Aparicio A, et al. Aggressive variants of castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2014; 20: 2846–50.
2. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019 [v tisku 2019].
3. Chi KN, Taavitsainen S, Iqbal N, et al. A randomized phase 2 study of cabazitaxel (CAB) vs (ABI) abiraterone or (ENZ) enzalutamide in poor prognosis metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol.* 2018; 29 (suppl_8): viii271–302.
4. Dawson NA. Overview of the treatment of castration-resistant prostate

cancer (CRPC) [internet]. UptoDate; 2019 [citirano 2019 Aug 12]. Dosegljivo na: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-castration-resistant-prostate-cancer-crpc?search=Overview%20of%20the%20treatment%20of%20castration-resistant%20prostate%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1-150&usage_type=default&display_rank=1

5. National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer (Version 2.2019) [internet]. NCCN; 2019 [citirano 2019 Oct 12]. Dosegljivo na: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/17/5/article-p479.xml>

Starostnik z rakom prostate – pogled urologa

Asist. Jure Bizjak, dr. med., FEBU, Klinični oddelek za urologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Povzetek

Rak prostate je najpogostejši rak pri moških in s staranjem populacije incidenca strmo narašča. Vsi raki prostate niso enako agresivni, zato je zdravljenje odvisno od rizičnosti bolezni. Pri starostnikih (nad 70 let) z rakom prostate je zdravljenje individualizirano, zato je treba upoštevati splošno zdravstveno stanje bolnika in ne starosti bolnika. V ta namen uporabljamo validirane vprašalnike, ki nam pomagajo pri odločitvi o agresivnosti zdravljenja. S tem se izognemo prekomernemu zdravljenju bolezni in zapletom, ki so s tem povezani, ali premalo agresivnemu zdravljenju in posledicam napredovanja bolezni ter smrti zaradi raka.

Uvod

Rak prostate je najpogostejši rak pri moških v razvitem svetu. Srednja starost ob postavitvi diagnoze je 66 let, 69 % vseh moških, ki ima raka prostate, umre pri starosti nad 75 let. Incidenca in smrtnost s starostjo strmo naraščata, zaradi tega je pričakovati, da se bo breme raka prostate s staranjem populacije eksponentno povečalo.

Ocena zdravstvenega stanja

Pri starostnikih (nad 70 let) moramo upoštevati tako tveganje zaradi prekomernega zdravljenja kot tudi tveganje zaradi premalo agresivnega zdravljenja. Pri tem moramo upoštevati še oceno zdravstvenega stanja, spremljajoče bolezni in kognitivne funkcije. Upoštevanje samo starosti bolnika ne omogoča učinkovitega zdravljenja.

Leta 2014 je SIOG (angl. *International Society of Geriatric Oncology*) predstavil priporočila, ki so jih prevzele številne smernice – EAU (angl. *European Associa-*