

Nemetastatski, na kastracijo odporen rak prostate

Tanja Ovčariček, dr. med.

Dušan Mangaroski, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Nemetastatski, na kastracijo odporen rak prostate je opredeljen kot biokemična ponovitev (porast za prostato specifičnega antigena) ob kastracijski vrednosti testosterona po primarnem radikalnem zdravljenju. Na podlagi izsledkov treh velikih prospektivnih kliničnih raziskav, ki so potrdile boljšo učinkovitost dodatka antiandrogenov nove generacije (apalutamid, enzalutamid, darolutamid) k zdravljenju z odtegnitvijo androgenov v primerjavi s placebom za bolnike z visokim tveganjem za pojav oddaljenih zasevkov, se priporočila za klinično prakso spreminjajo v smeri zgodnejše priključitve antiandrogenov nove generacije k zdravljenju z odtegnitvijo androgenov. Evropska agencija za zdravila je apalutamid in enzalutamid že odobrila za zdravljenje bolnikov z nemetastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate z visokim tveganjem za pojav oddaljenih zasevkov. V Sloveniji ta zdravila zaenkrat še niso razvrščena za to indikacijo.

Uvod

Rak prostate večinoma odkrijemo zgodaj, ko je bolezen lokalizirana in ozdravljiva z radikalnim zdravljenjem s kirurgijo ali obsevanjem. Pri manjšem deležu bolnikov pa se bolezen ponovi, bodisi biokemično (porast za prostato specifičnega antigena (PSA)), lahko pa so ob porastu PSA prisotni že oddaljeni zasevki. V 10 letih po radikalnem zdravljenju ima približno 15–30 % bolnikov biokemično ponovitev bolezni. Take bolnike bodisi spremljamo bodisi uvedemo t. i. zgodnje zdravljenje z odtegnitvijo androgenov (angl. *androgen deprivation therapy*, ADT). Mnenja glede uvedbe zgodnjega zdravljenja z ADT ob biokemični ponovitvi so deljena. Takšni bolniki namreč predstavljajo skupino, ki je prognostično zelo heterogena. Izsledki raziskav so pokazali, da imajo bolniki z biokemično ponovitvijo ter podvojitvenim časom PSA ≤ 10 mesecev, GS ≥ 8

(angl. *Gleason score*) in časom do biokemične ponovitve ≤ 2 leti večje tveganje za pojav oddaljenih zasevkov. Triletno preživetje brez pojava oddaljenih zasevkov v tej skupini je 52-%, medtem ko je v skupini bolnikov, ki nimajo zgoraj omenjenih slabih prognostičnih dejavnikov, triletno preživetje 84-%. Takšna stratifikacija bolnikov nam pomaga pri izbiri tistih, ki bodo imeli največjo dobrobit od zgodnje uvedbe ADT in kasneje od antiandrogenov nove generacije. Po drugi strani pa se lahko izognemo škodljivim učinkom ADT pri bolnikih z nizkim tveganjem.

Opredelitev nemetastatskega, na kastracijo odpornega raka prostate

Po uvedbi zgodnje ADT zaradi biokemične ponovitve bolezen pri večini bolnikov po določenem času napreduje kljub kastracijskim vrednostim testosterona, govorimo o biološki transformaciji v na kastracijo odporno bolezen. Srednji čas do nastopa le-te po uvedbi ADT je 19 mesecev, kar opazujemo pri približno tretjini bolnikov.

Nemetastatski, na kastracijo odporen rak prostate (angl. *non-metastatic castration-resistant prostate cancer*, nmCRPC) je opredeljen kot biokemična ponovitev ob zdravljenju z ADT kljub kastracijski vrednosti testosterona ter z odsotnostjo lokalne ponovitve in zasevkov v regionalne bezgavke ali oddaljenih zasevkov, dokazano z uporabo standardnih slikovnih preiskav (scintigrafija skeleta, računalniška tomografija prsnega koša, trebuha in medenice).

Zdravljenje bolnikov z nemetastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate

Obravnavanje teh bolnikov je dolga leta temeljila na nadaljevanju zdravljenja z ADT do pojava zasevkov, ko k zdravljenju priključimo še druge vrste sistemskega zdravljenja. Veliko bolnikov je dodatno prejelo antiandrogene prve generacije, čeprav ta ukrep nima jasno dokazanega vpliva na preživetje. Takšno klinično prakso pa spreminjajo izsledki treh velikih randomiziranih in s placebom kontroliranih kliničnih raziskav, ki so potrdile boljšo učinkovitost antiandrogenov nove generacije v primerjavi s placebom za zdravljenje bolnikov z nmCRPC.

Zasnova vseh treh raziskav je podobna. V klinične raziskave PROSPER (enzalutamid), SPARTAN (apalutamid) in ARAMIS (darolutamid) so bili vključeni visoko rizični bolniki z nmCRPC (podvojitveni čas PSA (angl. *PSA doubling time*, PSADT) ≤ 10 mesecev). Primarni cilj raziskav je bilo preživetje brez metastaz

(angl. *metastasis-free survival*, MFS), ki je danes sprejet in validiran izid raziskav. Raziskave so potrdile statistično pomembno izboljšanje MFS in časa do porasta PSA pri bolnikih z visoko rizičnim nmCRPC, zdravljenimi z enzalutamidom/apalutamidom/darolutamidom, v primerjavi s placebom. V raziskavi SPARTAN je bil preučevan tudi vpliv učinkovitosti apalutamida na zdravljenje z naslednjo linijo sistemskega zdravljenja. Bolniki z nmCRPC, ki so prejeli apalutamid, so imeli za 51 % relativno manjše tveganje za napredovanje bolezni na zdravljenju, ki je sledilo po progresu bolezni, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Zaenkrat rezultati teh raziskav še niso potrdili statistično pomembnega vpliva na celokupno preživetje, vendar so rezultati za dokončno oceno še nezreli. Tako evropska kot ameriška agencija za zdravila sta ta zdravila že odobrili za zdravljenje bolnikov z nmCRPC. V Sloveniji zdravljenje s temi zdravili še ni razvrščeno za bolnike z nmCRPC (tabela 1). Pri bolnikih z nizkim tveganjem za oddaljene zasevke ostajata nadaljevanje z ADT in spremljanje najbolj primerni možnosti zdravljenja.

Ne glede na dobre rezultate učinkovitosti in varnosti je treba izpostaviti, da bolniki z nmCRPC nimajo simptomov bolezni, zato lahko zdravljenje z zdravili pomembno vpliva na njihovo kakovost življenja. Poleg tega je rak prostate pogosto bolezen starejših, krhkih bolnikov, ki so bolj dojemljivi za različne zaplete zdravljenja. V kliničnih raziskavah je bila uporaba enzalutamida/apalutamida povezana z več neželenimi učinki v primerjavi s placebom, zlasti z utrujenostjo, arterijsko hipertenzijo, srčno-žilnimi zapleti, kognitivnimi motnjami, izpuščaji, konvulzijami in padci. Darolutamid je antiandrogen z drugačno strukturo, slabše prodira čez krvno-možgansko bariero, zato ima v primerjavi z enzalutamidom/apalutamidom drugačen profil neželenih učinkov, z manj neželenih učinkov zlasti na centralni živčni sistem (kognitivne motnje, vrtoглаvica ipd.). Tudi specifični neželeni učinki, značilni za antiandrogene nove generacije, so bili manj pogosti kot v raziskavah z enzalutamidom/apalutamidom. V skupinah bolnikov, ki so prejeli enzalutamid/apalutamid/darolutamid, v primerjavi s placebom ni bilo večjih razlik glede prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov. Po drugi strani pa so opažali več smrti, povezanih z zdravljenjem, z enzalutamidom (10 proti 2 bolnikoma) in apalutamidom (10 proti 1 bolniku), večinoma zaradi srčno-žilnih zapletov in okužb.

Zaenkrat še nimamo podatkov o najbolj učinkoviti vrsti zdravljenja ob progresu v metastatsko, na kastracijo odporno bolezen po zdravljenju z antiandrogeni nove generacije.

Tabela 1. Druga generacija antiandrogenov za zdravljenje nemetastatskega, na kastracijo odpornega raka prostate. MFS – angl. *metastasis-free survival*, CI – angl. *confidence interval* (interval zaupanja), PSA – prostatični specifični antigen, NR – angl. *not reached* (ni dosežen).

	APALUTAMID	ENZALUTAMID	DAROLUTAMID
Status odobritve	FDA EMA	FDA EMA	FDA
Odmerjanje	240 mg/dan	160 mg/dan	600 mg 2x/dan
Raziskava faza III	SPARTAN	PROSPER	ARAMIS
MFS proti placebo	40 proti 16,2 mesecev; HR: 0,28 (95 % CI 0,23-0,35)	36,6 proti 14,7 mesecev; HR: 0,29 (95 % CI 0,24-0,35)	40,4 proti 18,4 mesecev; HR: 0,41 (95 % CI 0,34-0,50)
Čas do progressa PSA proti placebo	NR proti 3,7 mesecev; HR: 0,06 (95 % CI 0,05-0,08)	37,2 proti 3,9 mesecev; HR: 0,07 (95 % CI 0,05-0,08)	33,2 proti 7,3 mesecev; HR: 0,13 (95 % CI 0,11-0,16)
Resni neželeni učinki proti placebo	24,8 proti 23 %	24 proti 18 %	24,8 proti 20 %

Literatura

1. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Intl J Clin Pract.* 2011; 65: 1180–92.
2. El-Amm J, Aragon-Ching JB. The current landscape of treatment in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Med Insights Oncol.* 2019; 13: 1179554919833927.
3. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378: 2465–74.
4. Fizazi K, Shore N, Tammelo TL, et al. Darolutamide in non-metastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380: 1235–46.
5. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1408–18.