

Zapleti hormonskega zdravljenja

Zapleti HZ so nastanek metabolnega sindroma, srčno-žilnega obolenja in skeletne težave. Bolniki s HZ imajo 6 mesecev po začetku zdravljenja povečano tveganje za nastanek sladkorne bolezni, srčno-žilne bolezni ali miokardnega infarkta. Zaradi možnosti razvoja sekundarne osteoporoze je treba spremljati stanje skeleta (DEXA, FRAX) na 1-2 leti in ob patoloških izvidih uvesti zaščito z bisfosfonati ali denosumabom ob hkratnem jemanju preparatov kalcija in vitamina D₃. Bolniki imajo povečano verjetnost za zlome. Treba jim je tudi svetovati, da so fizično aktivni, z normalno telesno težo in urejenimi internističnimi obolenji. HZ negativno vpliva tudi na spolno funkcijo, razpoloženje, kognitivno funkcijo in povzroča depresijo.

Literatura

1. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2017; 71: 618–42.
2. Klotz L, O'Callaghan C, Ding K, et al. Nadir testosterone within first year of androgen-deprivation therapy (ADT) predicts for time to castration-resistant progression: a secondary analysis of the PR-7 trial of intermittent versus continuous ADT. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 1151–6.

Metastatski, na kastracijo občutljiv rak prostate

Asist. Urška Bokal, dr. med., Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Metastatski, na kastracijo občutljiv rak prostate vključuje bolnike z zelo različno prognozo; mesto zasevkov in padec vrednosti za prostato specifičnega antigena sedem mesecev po uvedbi zdravljenja z odtegnitvijo androgenov sta dva uveljavljena prognostična dejavnika. Raziskave so potrdile podaljšanje celokupnega preživetja ob zdravljenju teh bolnikov z docetakselom, abirateron acetatom, apalutamidom in enzalutamidom; v Evropi sta za to indikacijo registrirana docetaxsel in abirateron acetat.

Uvod

Metastatski, na kastracijo občutljiv rak prostate (MKObRP) vključuje heterogeno skupino bolnikov, tako tiste, pri katerih se bolezen razseje po radikalnem zdravljenju, kot tiste, ki zbolijo s primarno razsejano obliko (približno 5 % vseh bolnikov z rakom prostate). Osnova zdravljenja je kirurška ali medikamentna kastracija (zdravljenje z odtegnitvijo androgenov, angl. *androgen deprivation therapy*, ADT). Srednje preživetje bolnikov z mKObRP ob zdravljenju z ADT je glede na podatke različnih raziskav od 33 do 49 mesecev. Znižanje vrednosti za prostato specifičnega antigena (PSA) 7 mesecev po začetku ADT je glede na rezultate raziskave SWOG 9346 prognostični dejavnik, ki bolnike razdeli v tri prognostične skupine (tabela 1); v raziskavo so bili vključeni bolniki, ki so imeli izhodiščno vrednost PSA vsaj 5 ng/ml.

Tabela 1. Prognozične skupine glede na padec vrednosti za prostato specifičnega antigena (PSA) 7 mesecev po začetku zdravljenja z odtegnitvijo androgenov (ADT, angl. androgen deprivation therapy).

Prognozična skupina	Vrednost PSA 7 mesecev po uvedbi ADT (ng/ml)	Srednje preživetje (meseči)
dobra	≤ 0,2	75
srednja	0,2 - 4	44
slaba	> 4	13

Na prognozo bolnikov vpliva tudi mesto zasevkov; prognozično najbolj ugodni so zasevki v bezgavkah, manj ugodni kostni in še manj visceralni zasevki.

Pričujoči prispevek se osredotoči na sistemsko zdravljenje, ki se že uporablja v redni klinični praksi kot dodatek ADT, ker je bilo z raziskavami potrjeno, da podaljšuje preživetje bolnikov z mKObRP. Opisane so tudi nekatere raziskave, katerih rezultati bodo v prihodnje še razširili razpon že danih možnosti zdravljenja.

Zdravljenje z docetakselom in abirateron acetatom

Docetaksel, taksanski citostatik, in abirateron acetat sta zdravili, ki sta trenutno v Evropi registrirani za zdravljenje mKObRP. Dve raziskavi faze III sta dokazali značilno podaljšanje srednjega celokupnega preživetja ob zdravljenju s šestimi ciklusi docetaksela v primerjavi z zdravljenjem samo z ADT. V raziskavi STAMPEDE se je srednje celokupno preživetje podaljšalo z 71 na 81 mesecev (HR 0,78; $p=0,006$), in v raziskavi CHAARTED s 47,2 na 57,6 mesecev (HR 0,72; $p=0,0018$). Docetaksel je bil uveden znotraj treh oz. štirih mesecev od začetka ADT. Ob tem se postavlja vprašanje, ali imajo korist od zgodnjega zdravljenja z docetakselom vsi bolniki ali le tisti z velikim bremenom bolezni. Slednje je bilo opredeljeno v raziskavi CHAARTED kot prisotnost štirih ali več kostnih zasevkov, z vsaj enim zunaj medenice in hrbtenice in/ali z visceralnimi (ekstranodalnimi) zasevki. Zadnja analiza podatkov raziskave CHAARTED iz leta 2018 je namreč potrdila podaljšanje preživetja ob velikem bremenu bolezni s 34,4 na 51,2 meseca (HR 0,63; $p<0,001$), ob majhnem pa ne (HR 1,04; $p=0,86$). Podobni so rezultati metaanalize, ki je analizirala bolnike iz še ene raziskave zgodnjega zdravljenja z docetakselom (GETUG-AFU15) in bolnike iz raziskave CHAARTED. Najnovejša analiza bolnikov iz raziskave STAMPEDE pa je dokazala podaljšanje celokupnega preživetja v obeh skupinah. Avtorji razliko razla-

gajo tudi s tem, da je bilo v tej raziskavi v primerjavi z drugima dvema bistveno večje število bolnikov s primarno razsejano boleznijo, ki ima agresivnejši potek. V tem primeru priporočajo zgodnje zdravljenje z docetakselom ne glede na breme bolezni.

Abirateron acetat je predzdravilo abiraterona, ki ireverzibilno zavira citokrom p17A1 in tako zavira sintezo androgenov. Ob njegovem jemanju se zveča mineralokortikoidna aktivnost, kar preprečujemo s sočasnim predpisovanjem nizkih odmerkov kortikosteroida. Dve raziskavi faze III sta dokazali podaljšanje preživetja pri bolnikih z mKObRP ob dodatku abirateron acetata in prednizona pri zdravljenju z ADT – raziskava LATITUDE in roka G raziskave STAMPEDE. V raziskavo LATITUDE so bili vključeni bolniki z mKObRP z vsaj dvema od treh visokorizičnih prognozičnih dejavnikov: Gleason vrednost 8 ali več, vsaj trije kostni zasevki ali merljivi visceralni (ne pa nodalni) zasevki. Srednje preživetje se je podaljšalo s 36,5 na 53,3 mesecev (HR 0,66; $p<0,0001$). V roko G raziskave STAMPEDE so bili vključeni bolniki z na kastracijo občutljivim rakom prostate, ki so imeli visokorizično lokalno napredovalo bolezen, prizadete področne bezgavke ali oddaljene zasevke. Celokupno preživetje v roki z abirateron acetatom in prednizonom je bilo značilno daljše v celotni skupini bolnikov (HR 0,63; $p<0,001$). Glede na te podatke evropske in ameriške smernice uvrščajo abirateron acetat v kombinaciji s prednizonom kot eno od možnosti zdravljenja mKObRP z najvišjo stopnjo dokazov, ne glede na prisotnost visokorizičnih prognozičnih dejavnikov. Glede na povzetek temeljnih značilnosti zdravil pa je abirateron acetat indiciran le za zdravljenje na novo diagnosticirane bolezni z visokim tveganjem. Neposredna, randomizirana primerjava zdravljenja z docetakselom ali abirateron acetatom pri bolnikih z mKObRP je bila narejena le v raziskavi STAMPEDE, pri kateri so bili v določenem časovnem obdobju vključeni bolniki randomizirani med enega od teh zdravljenj ali v kontrolno roko z le ADT. Rezultati te primerjave niso dokazali statistično značilne razlike v celokupnem in bolezensko specifičnem preživetju ter v incidenci simptomatskih skeletnih dogodkov.

V Sloveniji zdravljenja mKObRP z abirateron acetatom Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije ne financira in ga zato ne izvajamo. V literaturi se sicer pri izbiranju med docetakselom ali abirateron acetatom priporoča, da upoštevamo različen profil neželenih učinkov, trajanje zdravljenja in ceno. Docetaksel najpogosteje povzroča supresijo kostnega mozga, okužbe in periferno nevropatijo, abirateron acetat pa zvišan krvni tlak, hipokaliemijo in okvaro

jeter. Trajanje zdravljenja je ob zdravljenju z docetakselom bistveno krajše – 18 tednov, medtem ko abirateron acetat bolniki prejemajo vse do napredovanja bolezni. Zdravljenje z njim je tudi bistveno dražje.

Druge možnosti sistemskega zdravljenja mKObRP

Letos so bili objavljeni rezultati treh randomiziranih prospektivnih raziskav faze III zdravljenja mKObRP z antiandrogenoma novejšje generacije - apalutamidom (TITAN) in enzalutamidom (ENZAMET, ARCHES). Raziskave so primerjale dodatek apalutamida ali enzalutamida ADT s samo ADT ali s kombinacijo antiandrogena prve generacije in ADT (ARCHES). Njihovi rezultati potrjujejo, da dodatek apalutamida ali enzalutamida ADT značilno podaljšuje preživetje brez napredovanja bolezni in celokupno preživetje. Trenutno pa nimamo dokazov, da bi v taki kombinaciji zdravljenja z dodajanjem docetaksela še dodatno izboljšali celokupno preživetje.

Smernice NCCN (angl. *National Comprehensive Cancer Network*) poleg docetaksela in abirateron acetata v kombinaciji s prednizonom tudi apalutamid in enzalutamid uvrščajo kot eno od možnosti zdravljenja bolnikov z mKObRP, vse z najvišjo stopnjo dokazov. Apalutamid je za to indikacijo že odobrila ameriška agencija za zdravila, ne pa še evropska.

Zaključek

Glede na rezultate raziskav vedno več zdravil, ki jih uporabljamo za zdravljenje na kastracijo odpornega raka prostate, podaljšuje preživetje že pri bolnikih z na kastracijo občutljivim rakom. Ob tem se postavlja vprašanje zdravljenja ob napredovanju bolezni oziroma optimalnega vrstnega reda posameznih zdravil in učinkovitosti kombinacij. To odpira nove možnosti za raziskovanje.

Literatura

1. Weiner AB, Netter OS, Morgans AK. Management of metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): an evolving treatment paradigm. *Curr Treat Options Oncol.* 2019; 20: 69.
2. Gravis G, Boher JM, Chen YH, et al. Burden of metastatic castrate naïve

prostate cancer patients, to identify men more likely to benefit from early docetaxel: further analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies. *Eur Urol.* 2018; 73: 847–55.

3. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, et al. Addition of docetaxel to hormone therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from STAMPEPE trial. *Ann Oncol.* 2019; 0: 1–12.
4. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamid for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381: 13–24.
5. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamid with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381: 121–31.