

datek hormonskega zdravljenja je statistično pomembno izboljšal biokemično kontrolo bolezni, statistično pomembna zmanjšana umrljivost v opazovanem obdobju pa je bila le pri bolnikih s povečanim tveganjem za ponovitev bolezni. Glede na to se odločitev o sočasnem hormonskem zdravljenju in trajanju le-tega sprejema glede na izhodiščne podatke in bolnikove želje oz. kontraindikacije.

Literatura

1. Pfister D, Bolla M, Briganti A, et al. Early Salvage Radiotherapy Following Radical Prostatectomy. *Eur Urol.* 2014; 65: 1034–43.
2. Kragelj B. Zdravljenje raka prostate-kdaj obsevati po operaciji (odstranitvi prostate) [internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2016 [citirano 2019 Nov 11] Knjižica za bolnike Onkološki inštitut Ljubljana Dosegljivo na: //www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Publikacije/Zdravljenje_raka_prostate_-_kdaj_obsevati_po_operaciji_odstranitvi_prostate_.pdf
3. Spratt DE, McHugh DJ, Morris MJ, et al. Management of biochemically recurrent prostate cancer: ensuring the right treatment of the right patient at the right time EDBK_200319. *American Society of Clinical Oncology Educational Book.* 2018; 38: 355.
4. Spratt DE, Dess RT, Zumsteg ZS, et al. A systematic review and framework for the use of hormone therapy with salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer. *Eur Urol.* 2018; 73: 156–65.
5. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. *European Association of Urology;* 2018.

Oligometastatski rak prostate

Asist. mag. Janka Čarman, dr. med., Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Oligometastatski rak prostate predstavlja prehodno stanje med omejeno in obsežno metastatsko boleznijo – gre za heterogeno skupino bolezni. Kljub odsotnosti ustrezne opredelitve z izrazom večinoma opredeljujemo stanje z do največ petimi oddaljenimi zasevki. V skladu z izsledki razpoložljivih raziskav se pri bolnikih z novoodkritim rakom prostate z majhnim bremenom bolezni (z največ tremi zasevki v skeletu hrbtenice ali medenice, brez zasevkov v notranjih organih) priporoča razmislek o obsevanju prostate, z namenom podaljšanja preživetja brez progressa bolezni in pri izbranih bolnikih celokupnega preživetja. Zdravljenje zasevkov pri oligometastatski bolezni, kljub spodbudnim rezultatom pri podaljšanju časa do progressa bolezni, zaenkrat ni del standardne obravnave.

Uvod

Standardno zdravljenje bolnikov z metastatskim rakom prostate je več kot pet desetletij odtegnitev androgenov – kemična ali kirurška kastracija. Dodatek sistemske kemoterapije (docetaksela) ali novejših hormonskih zdravil (abirateron acetata s prednizonom) podaljša preživetje in je zadnjih nekaj let priporočen pri bolnikih, ki so za zdravljenje sposobni.

Ideja, da imajo bolniki, kjer so zasevki omejeni po številu in lokalizaciji, korist od dodatka lokalnega zdravljenja k sistemskemu zdravljenju, je stara več kot dve desetletji.

Pri t. i. oligometastatskem raku prostate naj bi šlo za prehodno stanje med omejeno in metastatsko boleznijo, z drugačnim, počasnim kliničnim potekom. Kako izbrati bolnike z metastatsko boleznijo, pri katerih je pričakovati korist lokalnega zdravljenja, ni jasno. Število in mesto zasevkov pri raku prostate imata napovedni pomen.

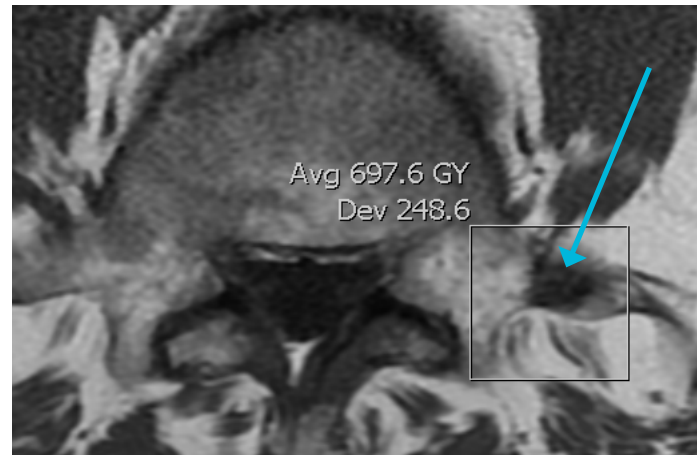
Opredelitev

Še danes nimamo ustrezne opredelitve oligometastatskega raka prostate. Dogovor iz St. Gallena iz leta 2015 opredeljuje oligometastatski rak prostate kot bolezen z največ tremi zasevki, ugotovljenimi s t. i. standardnimi zamejitvenimi preiskavami (računalniška tomografija prsnega koša in trebuha, scintigrafija skeleta).

Poleg standardnih slikovnih preiskav v zadnjem času narašča uporaba pozitrone emisijske tomografije s holinom (PET/CT s holinom), in s prostatično specifičnim membranskim antigenom z galijem (PSMA PET/CT z galijem), ponekod tudi magnetno resonančno slikanje celega telesa (MR) (slika 1). Preiskave imajo različno občutljivost (in specifičnost) za prikaz zasevkov v posameznih organskih sistemih – opredelitev, ki temelji zgolj na številu zasevkov, je torej odvisna od občutljivosti preiskav, ki jih uporabimo (slika 2). Pomen novejših slikovnih preiskav v klinični rabi na zdravljenje in izid slednjega ni jasen.



Slika 1. PSMA PET/CT – prikaz zasevka v 5. rebro desno.



Slika 2. MR - usmerjen prikaz zasevka v levem stranskem odrastku 4. ledvenega vretenca.

Oligometastatski rak prostate je heterogena bolezenska skupina. Ločimo (najmanj):

- novoodkriti oligometastatski rak prostate – novoodkriti rak prostate z omejenim številom zasevkov (najpogosteje do 3 oziroma do 5 zasevkov),
- oligoponovitev – po zdravljenju primarnega tumorja pride do ponovitve bolezni z omejenim številom zasevkov in
- oligoprogres – progres v omejenem številu lezij, medtem ko so ostale lezije obvladovane.

Lokalno zdravljenje pri novoodkritem oligometastatskem raku prostate

Podatki iz registrov raka in retrospektivni pregledi nakazujejo korist lokalnega zdravljenja v preživetju pri oligometastatskem raku prostate.

Nizozemska randomizirana raziskava (HORRAD), ki je prva primerjala rezultate zdravljenja 432 bolnikov s primarno metastatskim (hormonsko občutljivim) rakom prostate, ki so bili zdravljeni samo s kastracijo, v primerjavi z dodatnim obsevanjem prostate, ni pokazala razlik v celokupnem preživetju. Skupina bolnikov, ki je bila dodatno obsevana, pa je imela značilno daljši srednji čas do progressa PSA (prostatični specifični antigen).

Podobno je britanska randomizirana raziskava STAMPEDE (angl. *Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy*) poskušala dokazati korist v preživetju z dodatnim obsevanjem prostate pri 2.061 bolnikih s primarno metastatskim (hormonsko občutljivim) rakom prostate, zdravljenih s kastracijo. Izbor bolnikov je temeljil na standardnih zamejitvenih slikovnih preiskavah. Glavni namen raziskave je bil dokazati izboljšanje preživetja – obsevanje primarnega tumorja ni izboljšalo preživetja v celotni skupini preiskovancev. V skupini z dodatnim obsevanjem je bil značilno daljši srednji čas brez progressa bolezni (17 proti 13 mesecev; 3-letno preživetje brez progressa bolezni 32-% proti 23-%). Pri izbranih bolnikih z majhnim bremenom bolezni (v skladu z raziskavo CHAARTED (angl. *Chemo-hormonal Therapy versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer*), z največ tremi zasevki v skeletu hrbtenice ali medenice, brez zasevkov v notranjih organih), je bilo 3-letno celokupno preživetje bolnikov, ki so imeli obsevano prostato, značilno daljše (za 8 %).

Evropska urološka zveza v skladu z izsledki raziskav pri bolnikih z novoodkritim rakom prostate z majhnim bremenom bolezni priporoča razmislek o obsevanju prostate.

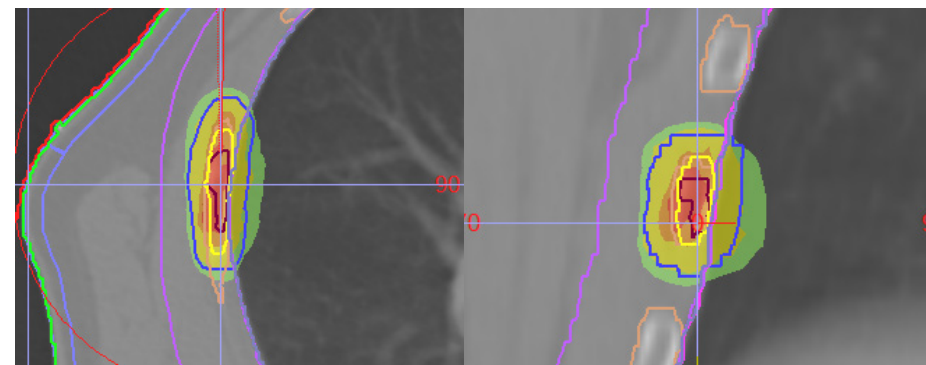
Morebitna korist radikalne prostatektomije zaenkrat ni jasna. Prav tako ni povsem jasno, ali obsevanje prostate podaljša preživetje tudi v kombinaciji s sistemsko kemoterapijo (v raziskavi STAMPEDE je bil delež bolnikov, ki so prejeli sistemsko kemoterapijo, samo 18 %) in novejšimi hormonskimi zdravili.

Zdravljenje zasevkov pri oligometastatskem raku prostate

Izvor zasevkov pri raku prostate so lahko tumorske celice bodisi primarnega tumorja ali zasevkov. Predpostavka, da bi z zdravljenjem, usmerjenim v zasevke, lahko prekinili širitev tumorskih celic pri oligometastatski bolezni, je osnova za lokalno zdravljenje zasevkov. Uničenje zasevkov – s kirurškim zdravljenjem ali t. i. stereotaktičnim obsevanjem (angl. *stereotactic body radiotherapy*, SBRT – visoko natančno, neinvazivno, slikovno vodeno obsevanje, kjer tumorsko tkivo prejme 1–5 visokodoznih odmerkov) naj bi upočasnilo napredovanje bolezni, odložilo potrebo po sistemskem zdravljenju in izboljšalo preživetje (slika 4).

Retrospektivni pregled stereotaktičnega obsevanja zasevkov pri oligometastatskem raku prostate je pokazal, da je zdravljenje varno, ob ustrezno visokem odmerku (BED 100 Gy<; angl. *biologically effective dose*, biološko učinkoviti odmerek) pa je 3-letna lokalna kontrola več kot 99-%.

STOMP (angl. *Surveillance or metastasis-directed Therapy for OligoMetastatic Prostate cancer recurrence*) je prva prospektivna randomizirana raziskava, ki je vrednotila čas brez kastracije pri opazovanju v primerjavi z zdravljenjem vseh zasevkov (kirurškim ali s SBRT) pri bolnikih z oligoponovitvijo hormonsko občutljivega raka prostate. Vključeni so bili bolniki z največ tremi zasevki, izbira bolnikov je temeljila na PET/CT-ju s holinom. Čas do kastracije je bil daljši v skupini bolnikov z zdravljenimi zasevki, vendar razlika ni bila značilna (21 mesecev proti 13 mesecev, $p = 0,11$). Značilno daljše pa je bilo preživetje brez biokemične ponovitve bolezni v skupini z zdravljenimi zasevki (10 mesecev proti 6 mesecem, $p = 0,03$).



Slika 3. Stereotaktično obsevanje (angl. *stereotactic body radiotherapy*, SBRT; visoko natančno, neinvazivno, slikovno vodeno obsevanje, kjer tumorsko tkivo prejme 1–5 visokodoznih odmerkov) zasevka v 5. rebro desno.

Zaključek

Obsevanje prostate pri novoodkritem oligometastatskem raku prostate podaljša preživetje brez progressa bolezni in pri izbranih bolnikih celokupno preživetje. Glede na razpoložljive podatke je stereotaktično obsevanje zasevkov pri oligometastatskem raku prostate varno, z lokalno kontrolo preko 90 %, podaljšanim časom brez progressa (za 50 %), vendar zaenkrat ne velja za standardno

zdravljenje. Dokumentacijo vseh bolnikov z novoodkritim oligometastatskim rakom prostate obravnava multidisciplinarni konzilij (urolog, radioterapevt onkolog, internist onkolog).

Literatura

1. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018; 392: 2353–66.
2. Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN, et al. Effect on survival of androgen deprivation therapy alone compared to androgen deprivation therapy combined with concurrent radiation therapy to the prostate in patients with primary bone metastatic prostate cancer in a prospective randomised clinical trial: data from the HORRAD trial. *Eur Urol*. 2019; 75: 410–8.
3. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, et al. Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: a prospective, randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol*. 2018; 36: 446–53.
4. Radwan N, Phillips R, Ross A, et al. A phase II randomized trial of Observation versus stereotactic ablative RadiatIon for OLigometastatic prostate CancEr (ORIOLE). *BMC Cancer*. 2017; 17: 453.

Primarno hormonsko zdravljenje pri bolniku z na kastracijo občutljivim rakom prostate

Sandi Poteko, dr. med., Urološki oddelek, Splošna bolnišnica Celje

Povzetek

Hormonsko zdravljenje raka prostate je najstarejši način zdravljenja raka prostate. V zadnjih desetletjih so se izoblikovale natančnejše indikacije za hormonsko zdravljenje. Čedalje več aktivnosti je tudi v preprečevanju nastanka zapletov hormonskega zdravljenja.

Zgodovina

Leta 1941 sta Huggins in Hodges ugotovila, da je rak prostate odvisen od androgenih hormonov. Pri bolnikih z metastatskim rakom prostate so po kastraciji ugotovili regresijo simptomov. Ko je Huggins leta 1966 prejel Nobelovo nagrado iz fiziologije in medicine, je že vedel, da je učinek zdravljenja samo začasen. Več kot 50 let je bilo hormonsko zdravljenje osnovni način zdravljenja raka prostate.

Namen hormonskega zdravljenja

Hormonsko zdravljenje (HZ, (zdravljenje z odtegnitvijo androgenov, angl. *androgen deprivation therapy*, ADT)) je znižanje nivoja testosterona v kastracijsko območje, kar povzroči regresijo obolenja. Kastracijsko območje je med 0,7 in 1,7 nmol/l (20–50 ng/dl). Nekatere študije dokazujejo, da znižanje testosterona pod 0,7 nmol/l (20 ng/dl) v prvem letu zdravljenja napoveduje daljši odgovor zdravljenja in boljše preživetje (CSS). Kastracijski nivo testosterona dosežemo s kirurško kastracijo (obojestranska orhiektomija) ali s kemično kastracijo.

Kirurška kastracija je enostaven poseg, z malo zapleti, ireverzibilen in z nizkimi finančnimi stroški. Ni možnosti prekinitve zdravljenja.