

Metastatski, na kastracijo odporen rak prostate – kemoterapija, novejša hormonska zdravila in podporno zdravljenje

Metastatic castration resistant prostate cancer – chemotherapy, novel hormonal agents and supportive care

Urška Bokal

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

POVZETEK

Metastatski, na kastracijo odporen rak prostate predstavlja pri bolnikih z rakom prostate zadnjo stopnjo razvoja bolezni. Na prognozo teh bolnikov najbolj vpliva mesto zasevkov; najugodnejšo prognozo imajo bolniki z zasevki le v bezgavkah, najslabšo pa bolniki z zasevki v visceralnih organih. Dva citostatika – docetaksel in kabazitaksel – ter dve novejši hormonski zdravili – enzalutamid in abirateron acetat – podaljšujeta preživetje teh bolnikov. Pomembno je, da jim nudimo tudi dobro podporno zdravljenje, saj se z napredovanjem bolezni breme simptomov stopnjuje, kar poslabšuje kakovost življenja bolnikov.

Ključne besede: metastatski, na kastracijo odporen rak prostate, docetaksel, kabazitaksel, enzalutamid, abirateron acetat, antiresorptivna zdravila

ABSTRACT

Metastatic castration resistant prostate cancer represents the last stage of the prostate cancer evolution. Prognosis of those patients depends mostly on the site of the metastatic disease: lymph node metastases are considered the most favourable and visceral metastases the poorest prognostic site. Two chemotherapeutics: docetaxel and cabazitaxel and two novel hormonal agents: enzalutamide and abiraterone acetate prolong survival of those patients. Importantly, good supportive care should be offered as well to the patients considering that with disease progression the burden of the symptoms is increasing and influencing the quality of the patients' life.

Keywords: Prostatic neoplasms, castration-resistant, metastases, docetaxel, cabazitaxel, enzalutamide, abiraterone acetate, antiresorptive drugs

UVOD

Glede na obseg bolezni in odzivnost na hormonsko zdravljenje potek raka prostate razdelimo v različne stopnje. Zadnja od njih je metastatska bolezen, ki je odporna na zdravljenje s kastracijo – t. i. metastatski, na kastracijo odporen rak prostate (mKORP). Najmočnejši vpliv na prognozo teh bolnikov ima mesto zasevkov; prognozično najugodnejši so zasevki le v bezgavkah, nato kostni, najmanj pa visceralni zasevki. Srednje preživetje teh bolnikov se giblje med približno enim letom ter dvema in pol letoma. Za bolnike s t. i. agresivno obliko na kastracijo odpornega raka prostate je značilno hitro napredovanje bolezni ob zdravljenju z odtegnitvijo androgenov, visceralni zasevki, litični kostni zasevki ter povišani laboratorijski parametri, kot so LDH in kalcij. Ti bolniki imajo izrazito slabo prognozo, saj je njihova bolezen slabo odzivna na sistemsko zdravljenje. V nadaljevanju bodo predstavljene najpomembnejše informacije glede citostatskega zdravljenja in zdravljenja z novejšimi hormonski zdravili bolnikov z mKORP, za katera je bilo v raziskavah dokazano, da podaljšujejo preživetje, ter tudi osnovne informacije glede podpornega zdravljenja v tej fazi bolezni.

CITOSTATSKO ZDRAVLJENJE

Docetaksel je prvi citostatik, za katerega je bilo dokazano, da podaljša preživetje pri bolnikih z mKORP. V raziskavi TAX 327 je zdravljenje z docetakselom v tritedenskih ciklikih v primerjavi z mitoksantronom značilno podaljšalo celotno preživetje s 16,3 meseca na 19,2 meseca. Značilno pogostejše je bilo tudi znižanje vrednosti PSA za 50 % ali več, zmanjšanje bolečine in izboljšanje kakovosti življenja.

Pri bolnikih z mKORP, ki so bili predhodno že zdravljeni z docetakselom, je kabazitaksel v raziskavi TROPIC podaljšal preživetje za 2,4 meseca v primerjavi z zdravljenjem z mitoksantronom. Večinoma ga tako uvedemo, ko bolezen napreduje po docetakselu in enem redu zdravljenja z novjšimi hormonskimi zdravili.

Tako docetaksel kot tudi kabazitaksel sta taksanska citostatika. Med drugim povzročata zavoro kostnega mozga, periferno nevropatijo, drisko, alopecijo. V registracijskih raziskavah so bolnike sočasno neprekinjeno zdravili s kortikosteroidom. Glede na rezultate raziskave FIRSTANA so edemi, alopecija, periferna nevropatija in spremembe nohtov bolj pogoste pri docetakselu kot pri kabazitakselu.

NOVEJŠA HORMONSKA ZDRAVILA PRI mKORP

Dve novejši hormonski zdravili dokazano podaljšujeta preživetje pri bolnikih z mKORP – enzalutamid in abirateron acetat. Enzalutamid sodi med antiandrogene druge generacije. Abirateron acetat zavira sintezo moških spolnih hormonov v nadledvični žlezi. Podaljšanje preživetja ob zdravljenju z enzalutamidom in abirateron acetatom je bilo dokazano tako pri kemoterapevtsko naivnih bolnikih in tudi pri bolnikih, ki so že bili zdravljeni z docetakselom. Raziskav, ki bi neposredno primerjale njuno učinkovitost, ni. Na izbor zdravila tako najbolj vplivajo njuni neželeni učinki, ki se večinoma razlikujejo. Med

drugim enzalutamid večja tveganje za konvulzije, padce in kognitivne motnje, abirateron acetat pa za hepatopatijo in srčno popuščanje. Zaradi zmanjšanja mineralokortikoidnih neželenih učinkov se abirateron acetat vedno predpisuje v kombinaciji s kortikosteroidom.

PODPORNO ZDRAVLJENJE

Bolniki z mKORP imajo pogosto kostne zasevke, ki povzročajo bolečino, in skeletne dogodke. Na začetku bolečino zdravimo stopenjsko, pri napredovali bolezni pa večinoma predpisujemo močne opioide v kombinaciji z drugimi analgetiki. Poleg dolgodelujočih analgetikov naj imajo bolniki vedno predpisan tudi kratkodelujoči analgetik za epizode prebijajoče bolečine.

Med skeletne dogodke ob kostnih zasevkih spadajo patološki zlomi, kompresija hrbtenjače in kirurško zdravljenje ali obsevanje zaradi kostnih zasevkov. Njihovo pogostost pri mKORP (ne pa v še hormonsko občutljivi fazi bolezni raka prostate) zmanjšuje zdravljenje z antiresoptivi – zoledronsko kislino ali še bolj učinkovitim denosumabom. Za to indikacijo se predpisujeta v višjih odmerkih kot za zdravljenje osteoporoze: denosumab 120 mg s. c. 1-krat mesečno ali zoledronska kislina 4 mg i. v. 1-krat mesečno ali 1-krat vsake 3 mesece. Pomembno je, da imajo bolniki pred njuno uvedbo sanirano zobovje, saj lahko povzročita osteonekrozo čeljusti. Ob zdravljenju z denosumabom je zaradi večjega tveganja za hipokalcemijo potrebno sočasno predpisati tudi kalcij in vitamin D ter kontrolirati nivo kalcija v krvi.

ZAKLJUČEK

Metastatski, na kastracijo odporen rak prostate predstavlja pri bolnikih z rakom prostate zadnjo stopnjo razvoja bolezni. Preživetje teh bolnikov dokazano podaljšujejo docetaksel, kabazitaksel, abirateron acetat in enzalutamid, poleg tega pa tudi novejša zdravila, ki bodo opisana v drugem prispevku. Pomembno je, da ob obravnavi teh bolnikov nudimo tudi ustrezno podporno zdravljenje,

saj se z napredovanjem bolezni večja tudi breme simptomov, ki bolnikom zmanjšujejo kakovost življenja. Dobra kakovost življenja pa je poleg podaljšanja preživetja prav tako pomemben cilj našega zdravljenja.

LITERATURA

1. Parker C, Castro E, Fizazi K, et al. Prostate Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020; 31 (9): 1119–34.
2. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351 (15): 1502–12.
3. Qudard S, Fizazi K, Sengelov L, et al. Cabazitaxel versus docetaxel as first-line therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised phase III trial – FIRSTANA. *J Clin Oncol.* 2017; 35 (28): 3189–97.
4. Dawson NA, Leger P. Overview of the treatment of castration-resistant prostate cancer (CRPC). V Lee RW, Richie J, Savarese D (Eds) *UptoDate* 2022. Pridobljeno s spletne strani 9. 11. 2022. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-castration-resistant-prostate-cancer-crpc>
5. Coleman R, Hadji P, Body JJ, et al. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2020; 31 (12): 1650–63.