

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, Reyenders 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.

Kemično kastracijo dosežemo z aplikacijo agonistov LHRH (angl. *luteinizing hormone-releasing hormone*) ali antagonistov LHRH. Agonisti LHRH povzročijo ob prvi aplikaciji začasen porast nivoja testosterona (angl. *flare-up phenomenon*) 2.-7. dan po aplikaciji. Porast nivoja testosterona lahko vodi v klinično poslabšanje stanja (bolečine, spinalna kompresija, akutna zapora urina). Zdravljenje z nesteroidnim antiandrogenom lahko prepreči fenomen *flare-up*. Zdravljenje traja večinoma 4 tedne. Agoniste LHRH apliciramo na 1, 3, 6 mesecev. Ni študij, ki bi neposredno primerjale njihovo delovanje.

Antagonisti LHRH po aplikaciji hitro znižajo nivo testosterona, brez fenomena *flare-up*. Kastracijski nivo je dosežen tretji dan po aplikaciji. Zdravilo apliciramo enkrat mesečno.

Učinek zdravljenja z agonisti LHRH in antagonisti LHRH je primerljiv in približno enak kirurški kastraciji. Izjema je grozeča spinalna kompresija, kjer imata prednost zdravljenje s kirurško kastracijo ali antagonisti LHRH.

Antiandrogeni (steroidni in nesteroidni) se vežejo na androgeni receptor. Zdravljenje z antiandrogeni ne zniža nivoja testosterona, lahko ga celo nekoliko poviša. Zdravljenje z antiandrogeni kot monoterapija je manj učinkovito kot kastracija v primerjavi preživetja, kliničnega progressa in stranskih učinkov zdravljenja.

Indikacije za primarno hormonsko zdravljenje:

- lokalno napredovali rak prostate pri bolnikih, ki niso kandidati za lokalno zdravljenje ali ga ne želijo. Lahko so brez težav ali s težavami, toda s podvojitvenim časom za prostato specifičnega antigena (PSA) pod 12 mesecev ali PSA nad 50 ng/ml ali s slabo diferenciranim tumorjem,
- lokalno napredovali rak prostate cNo, zdravljen z radioterapijo v kombinaciji z dolgotrajnim HZ,
- bolniki s srednje rizičnim lokaliziranim rakom prostate, zdravljeni s tele-radioterapijo in kratkim neoadjuvantnim HZ, in nato podaljšanje zdravljenja še 4–6 mesecev. Namesto HZ lahko dodamo brahiradioterapijo,
- bolniki z visoko rizičnim lokaliziranim rakom prostate, zdravljeni s teleradioterapijo in HZ 2–3 leta,
- takojšnje zdravljenje bolnikov z zasevki (M1) in simptomi, da se zmanjša tveganje spinalne kompresije, patološke frakture, ureteralne obstrukcije in

visceralnih metastaz,

- takojšnje zdravljenje bolnikov z zasevki (M1) brez simptomov, da se izboljša preživetje in podaljša čas do simptomov in progressa bolezni. Če je možno, HZ v kombinaciji z docetakselom ali antagonisti AR.

Spremljanje stanja

Bolnike z boleznijo Mo kontroliramo na 6 mesecev po začetku HZ oziroma v odvisnosti od stanja. Bolnike z M1 kontroliramo na 3-6 mesecev.

Nivo testosterona je treba določiti v prvem letu zdravljenja in ob porastu PSA. PSA je prognostični faktor za oceno učinkovitosti HZ. Povprečni čas preživetja bolnikov z novo ugotovljenimi metastazami je 42 mesecev. Večje kot je znižanje vrednosti PSA, daljše je preživetje. Če je 7 mesecev po začetku HZ PSA nižji od 0,2 ng/ml, je povprečno preživetje 75 mesecev. Če je PSA med 0,2 in 4 ng/ml, je preživetje 44 mesecev. Pri bolnikih, kjer se PSA ne zniža pod 4 ng/ml, je preživetje 13 mesecev.

Intermitentno zdravljenje pomeni prekinitev zdravljenja s kemično kastracijo in ga lahko uvedemo pri asimptomatskih bolnikih M1, ki so motivirani in z dobrim učinkom HZ. Če se PSA zniža pod 4 ng/ml, lahko ukinemo kemično kastracijo. Bolnika je treba kontrolirati na 3-6 mesecev. Ob kliničnem progressu ali porastu PSA (nad 10–20 ng/ml) je potrebna ponovna uvedba kemične kastracije.

Maksimalna androgena blokada (MAB) je kombinacija zdravljenja s kastracijo in antiandrogeni. V študijah je izboljšanje preživetja z MAB samo nekoliko boljše (< 5 %) v primerjavi s kastracijo, več pa je stranskih učinkov zdravljenja.

Začetek zdravljenja

Takojšnji začetek zdravljenja je indiciran pri simptomatskih bolnikih M1. Zgodnje HZ podaljša čas do progressa bolezni in nastanka zapletov progressa. Odloženi začetek zdravljenja je opcija pri asimptomatskih bolnikih M1. Bolniki morajo biti dobro informirani o obolenju in pogosteje kontrolirani.

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.