

# Biokemična ponovitev raka prostate

## Biochemical recurrence of prostate cancer

**Manja Kobav**

---

Manja Kobav, dr. med., Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

### **POVZETEK**

Ob pojavu biokemične ponovitve raka prostate po radikalni prostatektomiji lahko z reševalnim obsevanjem dosežemo dolgotrajno kontrolo bolezni. Na uspešnost zdravljenja pomembno vpliva višina vrednosti PSA pred pričetkom zdravljenja z obsevanjem. Pravočasen pričetek reševalnega obsevanja nudi enako biokemično kontrolo bolezni kot pooperativno obsevanje, manj bolnikov pa je izpostavljenih stranskim učinkom dodatnega zdravljenja z obsevanjem. Uvedba PSMA PET/CT slikanja pri bolnikih z biokemično ponovitvijo raka prostate bi lahko spremenila standardno zdravljenje pri dveh tretjinah bolnikov.

**Ključne besede:** biokemična ponovitev, rak prostate, reševalno obsevanje, biokemični nadzor bolezni

### **ABSTRACT**

In case of biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy, long-term control of the disease can be achieved with salvage radiation therapy. The success of the treatment is significantly influenced by the level of the PSA value before the start of the radiation therapy. Well timed beginning of salvage radiation provides the same biochemical control of the disease as postoperative radiation, only less patients are exposed to the potential side effects of additional radiation therapy. The introduction of PSMA PET/CT imaging to patients with

biochemical recurrence of prostate cancer could change standard treatment in two thirds of patients.

**Keywords:** biochemical recurrence, prostate cancer, salvage radiation, biochemical control of disease

## **UVOD**

Bolniki z lokaliziranim rakom prostate so v Sloveniji večinoma zdravljeni z radikalno prostatektomijo (RP), le manjši delež pa z radikalnim obsevanjem (RT). Ob kontrolnih pregledih po radikalnem zdravljenju bolnikom določamo vrednost za prostato specifičnega antigena (PSA). Pogostnost t. i. biokemične ponovitve raka prostate je odvisna od rizičnosti bolezni. V desetletnem opazovalnem obdobju jo lahko pričakujemo pri 10 % bolnikov z nizkorizičnim rakom prostate in pri približno 80 % bolnikov v izrazito visokorizični skupini bolnikov. Večina ponovitev v nizkorizični skupini se zgodi v prvih treh letih. Do porasta vrednosti PSA pride pred pojavom klinične simptomatike. Kljub rastoči vrednosti PSA del bolnikov ne doživi klinične ponovitve bolezni. Pri obravnavi bolnikov z biokemično ponovitvijo raka prostate smo pogosto pred izzivom, pri katerih bolnikih lahko zaradi indolentnega poteka bolezni dodatno zdravljenje odložimo, ne da bi s tem negativno vplivali na njihovo preživetje. Bolnikov tako ne izpostavljamo stranskim učinkom dodatnega zdravljenja oz. jih izpostavimo zakasnjeno.

## **OPREDELITEV BIOKEMIČNE PONOVIKVE**

Porast vrednosti PSA po primarnem lokalnem zdravljenju je večinoma prvi in edini znak ponovitve bolezni, torej še pred nastankom kliničnega pojava težav. Zato govorimo o biokemični ponovitvi raka prostate. V literaturi so dostopne različne opredelitve biokemične ponovitve raka prostate, tudi glede na način primarnega zdravljenja. Ločimo biokemično ponovitev bolezni po radikalni operaciji in po radikalnem obsevanju, kjer prostata po zdravljenju ostane v telesu. Vsem definicijam je skupna zahteva, da je vrednost PSA v porastu. Potrebni sta vsaj dve meritvi s časovnim zamikom.

Po radikalni prostatektomiji je biokemična ponovitev raka prostate opredeljena s porastom vrednosti PSA  $\geq 0,2$  ng/ml z dodatno potrditveno meritvijo (velja za smernice ameriškega in evropskega združenja urologov; angl. *American Urological Association*, AUA, in *European Association of Urology*, EAU) ali z rastočo vrednostjo PSA pri dveh zaporednih meritvah brez jasno opredeljene spodnje meje (angl. *The National Comprehensive Cancer Network*, NCCN). Po radikalnem obsevanju za opredelitev biokemične ponovitve raka prostate najpogosteje uporabljamo konsenz RTOG-ASTRO iz Phoenixa leta 2006, ki ponovitev bolezni določi s porastom vrednosti PSA za več kot 2 ng/ml nad najnižjo izmerjeno vrednostjo PSA, t. i. nadir.

## **TVEGANJE ZA BIOKEMIČNO PONOVIČNO PONOVIČNO RAKA PROSTATE**

Najpomembnejši prediktivni dejavniki za pojav biokemične ponovitve raka prostate po radikalnem lokalnem zdravljenju so tisti dejavniki, ki opredeljujejo visokorizično skupino ali stadij bolezni. Opredeljena je z visoko oceno po Gleasonu (angl. *Gleason score*, GS), izhodiščno vrednostjo PSA pred prvim zdravljenjem in podatkom o lokalni in regionalni omejenosti tumorja. Poleg tega je pri operativnem zdravljenju pomemben prediktivni dejavnik še radikalnost operacije, pri obsevanju pa doza, s katero je bila prostata obsevana.

Biokemična ponovitev je prvi znak progressa bolezni, kar pa ne vodi vedno tudi v klinično ponovitev. Pri bolnikih z že ugotovljeno biokemično ponovitvijo na prognozo dodatno vplivajo še starost bolnika, prosti interval od začetka zdravljenja do pojava biokemične ponovitve, podvojitveni čas vrednosti PSA ter višina vrednosti PSA ob ugotovljeni ponovitvi.

Biokemična ponovitev raka prostate, glede na raziskave, vpliva na preživetje bolnikov, a je ta vpliv omejen predvsem na podskupine bolnikov z velikim tveganjem. Kljub biokemični ponovitvi več kot 60 % bolnikov umre zaradi spremljajočih bolezni. Skupine z velikim tveganjem opredeljujejo glavni rizični

dejavniki, ki so visok GS, kratek podvojitveni čas vrednosti PSA ali stanje brez dosežene biokemične remisije po radikalni prostatektomiji in kratek čas do biokemične ponovitve po radikalnem obsevanju. V prihodnje bo poleg klasičnih prognostičnih dejavnikov na oceno tveganja vplivala tudi genomsko analiza. Test Decipher z oceno aktivnosti 22 genov trenutno najboljše opredeli agresivnost biokemične ponovitve.

## **VLOGA SLIKOVNE DIAGNOSTIKE OB POJAVU BIOKEMIČNE PONOVIKVE RAKA PROSTATE**

Pri obravnavi bolnikov s porastom vrednosti PSA želimo ugotoviti, ali je do porasta prišlo zaradi ponovitve bolezni lokalno oz. regionalno ali na oddaljenih mestih. Preiskava z najvišjo stopnjo detekcije zasevkov, ki je trenutno dostopna v Sloveniji, je PSMA (angl. *prostate specific membrane antigen*) PET/CT. Prednost te preiskave je, da lahko že pri nizkih vrednostih PSA ( $< 0,5$  ng/ml) opredeli mesto ponovitve. Za to preiskavo je značilna visoka pozitivna napovedna vrednost. Kot preiskavo izbora jo uporabljamo pri bolnikih z biokemično ponovitvijo po radikalni prostatektomiji. Rezultati takšnega slikanja lahko vplivajo na odločitev o vrsti dodatnega zdravljenja, glede na posamezne raziskave, pri dveh tretjinah bolnikov. Ni pa še jasno, kakšen je ta vpliv na izid zdravljenja. Že ob uporabi manj občutljive preiskave fluciklovin PET/CT je bilo prikazano, da se z vplivom na dodatno zdravljenje razpolovi tveganje za nadaljnje napredovanje raka prostate. S preiskavo PSMA PET/CT je bila ugotovljena povezava med višino vrednosti PSA in mestom ponovitve. Z naraščanjem vrednosti se zmanjšuje delež bolnikov z na medenico omejeno ponovitvijo in povečuje delež bolnikov s sistemskim razsojem bolezni. Žal je trenutno dostopnost do te preiskave v Sloveniji slaba.

Tudi pri bolnikih, zdravljenih z radikalnim obsevanjem, je preiskava, s katero najverjetneje razkrijemo mesto ponovitve bolezni, PSMA PET/CT. Zaradi težje dostopnosti do te preiskave si lahko pomagamo z nekoliko manj občutljivo preiskavo PET/CT s holinom in MR slikanjem prostate, ki lahko ob podanem

sumu za izolirano lokalno ponovitev pomaga tudi pri nadaljnji potrditveni fuzijski biopsiji prostate.

## **REŠEVALNO ZDRAVLJENJE PO BIOKEMIČNI PONOVI TVI**

Namen reševalnega zdravljenja po biokemični ponovitvi raka prostate je poskus ponovne vzpostavitve dolgotrajne kontrole bolezni in ohranitev kakovosti življenja bolnikov. Odločitev za zdravljenje in izbira zdravljenja sta odvisni od ocene tveganja za klinično ponovitev bolezni, ocene predvidenega preživetja in želja bolnika.

## **REŠEVALNO OBSEVANJE PO PRIMARNI RADIKALNI PROSTATEKTOMIJI**

Ob biokemični ponovitvi raka prostate po primarnem kirurškem zdravljenju le reševalno obsevanje nudi možnost dolgoletne kontrole. Z obsevanjem, omejenim na prostatično ložo, lahko pričakujemo, da bo približno polovica bolnikov po desetih letih še vedno v popolni remisiji. Poleg biokemične kontrole bolezni nekatere raziskave kažejo na možnost, da se z obsevanjem zmanjša tveganje za razsoj bolezni in podaljša preživetje.

Najpomembnejši dejavnik uspešnosti zdravljenja je višina vrednosti PSA ob začetku reševalnega obsevanja. Glede na podatke raziskav je treba reševalno obsevanje začeti čimprej, vsekakor pred porastom vrednosti nad 0,5 ng/ml. Trenutna priporočila predlagajo pričetek reševalnega obsevanja pri vrednosti PSA med 0,2 in 0,5 ng/ml. V primeru obsevanja pri še nižjih vrednostih govorimo o zelo zgodnjem reševalnem obsevanju. Vrsta randomiziranih raziskav ni ugotovila razlik v uspešnosti obsevanja neposredno po operaciji in ob biokemični ponovitvi, a v primeru kombinacije več rizičnih dejavnikov, kot so N1, T3b/T4, GS 8–10, Decipher > 0,6, odlaganje pooperativnega zdravljenja lahko poslabša izid zdravljenja.

Glede na polovično uspešnost obsevanja prostatične lože ob biokemični ponovitvi so potrebne izboljšave. Lokalizacija področij ponovitve po reševalnem obsevanju kaže na nujne dopolnitve. Polovica ponovitev je v medeničnih bezgavkah, zato je glede na izboljšane rezultate kohortnih in prospektivne randomizirane raziskave svetovano elektivno obsevanje medeničnih bezgavk pri bolnikih z R0 resekcijo, PSA > 0,4 ali GS 8–10. Eskalacija doze je smiselna na področja s PSMA PET/CT prikazano ponovitvijo bolezni. Potrebna je tudi optimizacija dopolnilnega sistemskega zdravljenja, predvsem pri bolnikih, ki so bolj ogroženi za razsoj bolezni (PSA > 0,7, GS 8–10, N1, podvojitveni čas < 6–12 mesecev, Decipher > 0,6). Standardno zdravljenje je odtegnitev androgenov za 6–24 mesecev. Potekajo raziskave o vlogi intenzivnejšega sistemskega zdravljenja z dodatkom enzalutamida in abiraterona. V prihodnosti bo zdravljenje lahko prilagojeno tudi glede na genomske označevalce, s katerimi bomo opredelili bolnike z večjim tveganjem in potrebo po intenzivnejšem zdravljenju ter tiste, ki dodatnega zdravljenja ne potrebujejo.

## **STRANSKI UČINKI**

Tveganje za pomembne stranske učinke pri reševalnem obsevanju ( $G \geq 3$ ) je < 5 %. Glavna težava po operaciji in še bolj po dodatnem obsevanju je urinska inkontinenca. Glede na presečno raziskavo na Onkološkem inštitutu Ljubljana je 38 % bolnikov z biokemično ponovitvijo po (večinoma laparoskopski) prostatektomiji imelo urinsko inkontinenco, zaradi katere so potrebovali predloge. Pri 24 % je dnevna poraba presegala dve predlogi. Težave so se po obsevanju v enoletnem opazovanem obdobju poslabšale pri 22 %, pri 4 % izrazito. Le polovica bolnikov po prostatektomiji in dodatnem obsevanju ima popoln nadzor nad odvajanjem urina.

Bolniki so izpostavljeni tudi tveganju za poslabšanje strikture anastomoze. V 4 % imajo ponavljajoče težave z makrohemorijami. Pojavijo se lahko težave s slabšim nadzorom odvajanja blata in občasnimi krvavitvami.

## **ZAKLJUČEK**

Ob pojavu biokemične ponovitve raka prostate lahko z dodatnim reševalnim zdravljenjem izboljšamo biokemično kontrolo bolezni. Delež bolnikov z dolgotrajno biokemično kontrolo je obratno sorazmeren z višino vrednosti PSA pred obsevanjem. Z upoštevanjem rizičnih dejavnikov in preiskave PSMA PET/CT lahko opredelimo bolnike, ki jih kljub biokemični ponovitvi lahko še naprej sledimo, in tiste, ki potrebujejo dodatno zdravljenje z obsevanjem. Glede na podatke bi lahko pri bolnikih z nizkorizičnimi dejavniki, negativnim PSMA PET/CT in pričakovano življenjsko dobo do 10 let, v prihodnje pa tudi nizkim tveganjem glede na genomske značilnosti (Decipher < 0,45), dodatno zdravljenje opustili, bolniki pa ne bi bili izpostavljeni morebitnim zapletom zdravljenja.

## LITERATURA

1. Mottet N, Cornford P, van den Bergh, et al. EAU – EANM – ESTRO – ESUR – ISUP – SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology; 2022.
2. 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.
3. Van den Broeck T, van den Bergh R, Afri N, et al. Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol.* 2019. 75: 967–87.
4. Kragelj B. Zdravljenje raka prostate: kdaj obsevati po operaciji [Internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2019. p. 21. Dostopno na: <http://www.dlib.si/details/URN:NBN:SI:doc-PCE841OJ>.
5. Vogel MME, Dewes S, Sage EK, et al. Feasibility and Outcome of PSMA-PET-Based DoseEscalated Salvage Radiotherapy Versus Conventional Salvage Radiotherapy for Patients With Recurrent Prostate Cancer. *Front Oncol.* 11: 715020.
6. Tilki D, Chen MH, Wu j, et al. Adjuvant Versus Early Salvage Radiation Therapy for Men at High Risk for Recurrence Following Radical Prostatectomy for Prostate Cancer and the Risk of Death. *JCO.* 2021; 39 (20): 2284–93.