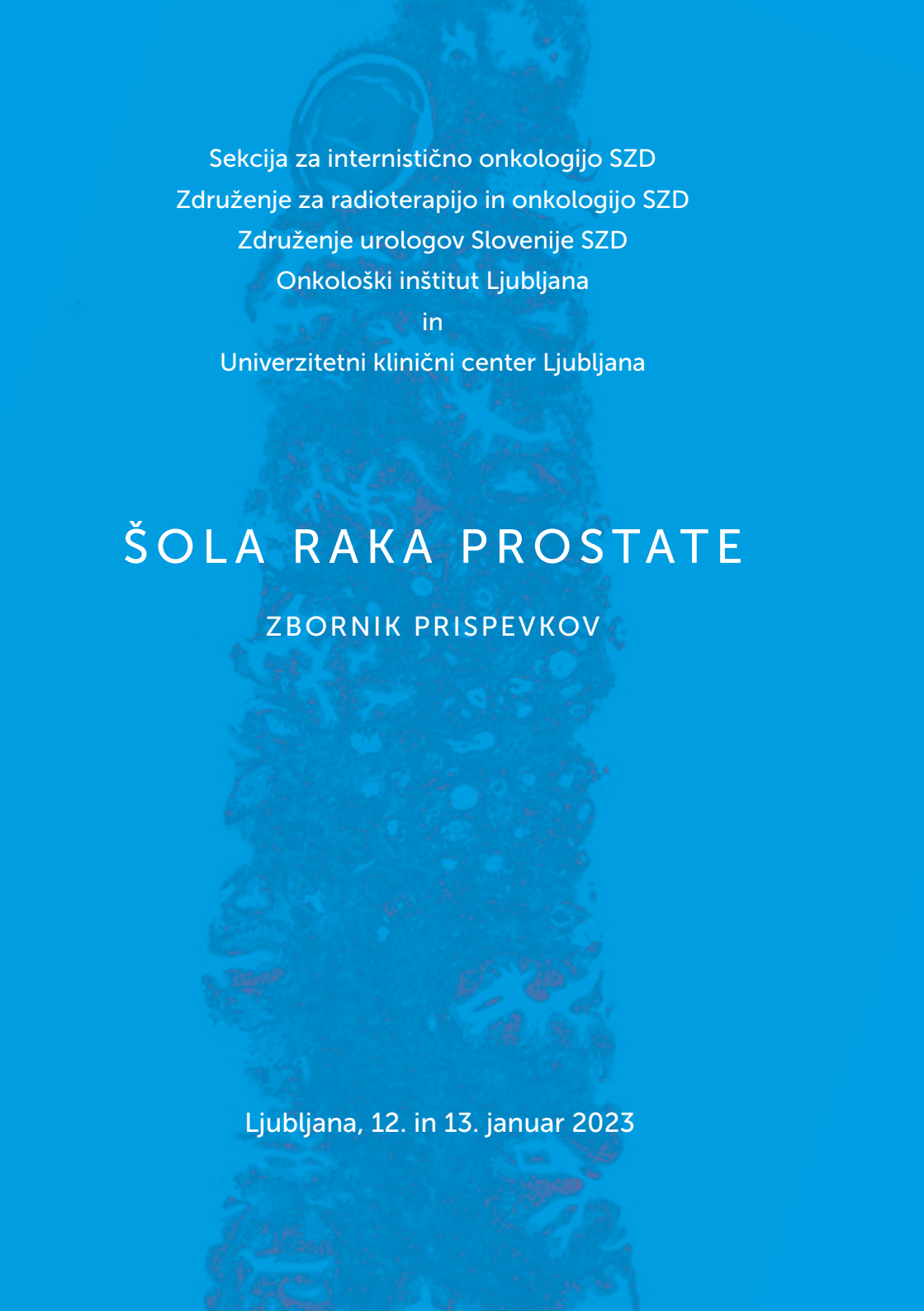


A vertical, elongated microscopic image of prostate tissue, showing various glandular structures and cellular details, rendered in shades of blue and white. It serves as a background for the text.

Sekcija za internistično onkologijo SZD
Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD
Združenje urologov Slovenije SZD
Onkološki inštitut Ljubljana
in
Univerzitetni klinični center Ljubljana

ŠOLA RAKA PROSTATE

ZBORNİK PRISPEVKOV

Ljubljana, 12. in 13. januar 2023

Strokovno srečanje

2. ŠOLA RAKA PROSTATE

Zbornik prispevkov

Urednice: Marina Mencinger, Urška Bokal, Anja Kovač

Organizatorji: Sekcija za internistično onkologijo SZD, Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD, Združenje urologov Slovenije SZD, Onkološki inštitut Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Organizacijski odbor: Janka Čarman, Marina Mencinger, Urška Bokal, Breda Škrbinc, Simon Hawlina

Strokovni odbor: Janka Čarman, Marina Mencinger, Urška Bokal, Breda Škrbinc, Simon Hawlina

Recenzenti: Borut Kragelj, Nina Boc, Boštjan Šeruga, Breda Škrbinc, Mateja Krajc, Tit Albreht, Vesna Zadnik, Vida Stegel, Andrej Doma, Milena Taskovska, Jože Pižem

Lektorica: Amela Duratović Konjević

Naslovnica: Barbara Straus

Prelom in tisk: Eurograf d.o.o.

Založnik: Sekcija za internistično onkologijo SZD, Onkološki inštitut Ljubljana

Naklada: 100

Ljubljana, januar 2023

www.onko-i.si/publikacije-strokovnih-dogodkov-oi

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.65-006(082)

ŠOLA raka prostate (2 ; 2023 ; Ljubljana)

Šola raka prostate : [strokovno srečanje] : zbornik prispevkov : Ljubljana, 12. in 13. januar 2023 / [organizatorji Sekcija za internistično onkologijo SZD ... [et al.] ; urednice Marina Mencinger, Urška Bokal, Anja Kovač]. - Ljubljana : Sekcija za internistično onkologijo SZD : Onkološki inštitut, 2023

ISBN 978-961-7029-58-1 (Onkološki inštitut)
COBISS.SI-ID 136591107

ŠOLA RAKA PROSTATE

ZBORNIK PRISPEVKOV

EPIDEMIOLOGIJA RAKA PROSTATE	8
EPIDEMIOLOGY OF PROSTATE CANCER	

Vesna Zadnik

RAZVOJ PRISTOPOV K OBLIKOVANJU PRIPOROČIL ZA ZGODNJE ODKRIVANJE RAKA PROSTATE V EVROPSKI UNIJI	14
DEVELOPMENT OF APPROACHES FOR THE FORMULATION OF RECOMMENDATIONS FOR EARLY DETECTION OF PROSTATE CANCER IN EUROPE	

Tit Albreht

PATOLOGIJA KARCINOMA PROSTATE.....	21
PATHOLOGY OF PROSTATE CANCER	

Metka Volavšek

DEDNI DEJAVNIKI, POVEZANI Z RAKOM PROSTATE.....	29
HEREDITARY FACTORS ASSOCIATED WITH PROSTATE CANCER	

Mateja Krajc, Ana Blatnik, Ksenija Strojnik

GENETSKO TESTIRANJE PRI RAKU PROSTATE.....	38
GENETIC TESTING IN PROSTATE CANCER	

Vita Stegel, Srdjan Novaković

SLIKOVNE PREISKAVE PRI RAKU PROSTATE DANES IN JUTRI – RADIOLOGIJA.....	47
IMAGING IN PROSTATE CANCER TODAY AND TOMORROW: RADIOLOGY	

Andrej Wogrin

SLIKOVNE PREISKAVE PRI RAKU PROSTATE DANES IN JUTRI – NUKLEARNA MEDICINA	52
IMAGING IN PROSTATE CANCER TODAY AND TOMORROW: MOLECULAR IMAGING Luka Ležaić	
AKTIVNO OPAZOVANJE BOLNIKOV Z RAKOM PROSTATE	58
ACTIVE SURVEILLANCE OF PATIENTS WITH PROSTATE CANCER Andraž Kondža	
KIRURŠKO ZDRAVLJENJE RAKA PROSTATE	67
SURGICAL TREATMENT OF PROSTATE CANCER Simon Hawlina	
OBSEVANJE RAKA PROSTATE	75
PROSTATE CANCER RADIOTHERAPY Janka Čarman	
BIOKEMIČNA PONOVIJEV RAKA PROSTATE	84
BIOCHEMICAL RECURRENCE OF PROSTATE CANCER Manja Kobav	
OLIGOMETASTATSKI RAK PROSTATE	92
OLIGOMETASTATIC PROSTATE CANCER Janka Čarman	
METASTATSKI, NA KASTRACIJO OBČUTLJIV RAK PROSTATE	101
METASTATIC CASTRATION-SENSITIVE PROSTATE CANCER Breda Škrbinc	
NEMETASTATSKI, NA KASTRACIJO ODPOREN RAK PROSTATE	112
NON-METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER Tanja Ovčariček	

METASTATSKI, NA KASTRACIJO ODPOREN RAK PROSTATE – KEMOTERAPIJA, NOVEJŠA HORMONSKA ZDRAVILA IN PODPORNO ZDRAVLJENJE	118
METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER – CHEMOTHERAPY, NOVEL HORMONAL AGENTS AND SUPPORTIVE CARE Urška Bokal	

METASTATSKI, NA KASTRACIJO ODPOREN RAK PROSTATE-RADIONUKLIDI, ZAVIRALEC IMUNSKIH NADZORNIH TOČK IN ZAVIRALCI POLI-ADP-RIBOZA POLIMERAZE	123
METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER: RADIONUCLIDES, IMMUNE CHECK-POINT INHIBITOR AND POLY (ADP-RIBOSE) POLYMERASE INHIBITORS Marina Mencinger	

ZAPLETI PO RADIKALNI PROSTATEKTOMIJI.	129
COMPLICATIONS AFTER RADICAL PROSTATECTOMY Miro Mihelič	

ZAPLETI ZDRAVLJENJA Z OBSEVANJEM	139
RADIATION THERAPY SIDE EFFECTS Helena Barbara Zobec-Logar	

NEŽELENI UČINKI SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA RAKA PROSTATE	147
ADVERSE EVENTS OF SYSTEMIC TREATMENT OF PROSTATE CANCER Dushan Mangaroski	

PRIHODNOST ZDRAVLJENJA RAKA PROSTATE	152
THE FUTURE OF TREATMENT OF PROSTATE CANCER	
Boštjan Šeruga	

ZAMEJITVENE PREISKAVE IN KLINIČNA PRESOJA	
PRI BOLNIKU Z RAKOM PROSTATE-PRIKAZ PRIMERA	155
THE ROLE OF IMAGING AND CLINICAL ASSESSMENT	
IN A PATIENT WITH PROSTATE CANCER-CASE REPORT	
Tamara Petrun	

PRIKAZ PRIMERA BOLNIKA Z OLIGOMETASTATSKIM	
RAKOM PROSTATE	161
OLIGOMETASTATIC PROSTATE CANCER – CASE REPORT	
Miha Oražem	

METASTATSKA UTESNITEV HRBTENJAČE – PRIKAZ PRIMERA	165
METASTATIC SPINAL CORD COMPRESSION – CASE REPORT	
Blaž Grošelj	

Epidemiologija raka prostate

Epidemiology of prostate cancer

Vesna Zadnik

Izr. prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med., Epidemiologija in register raka,
Okonloški inštitut Ljubljana

POVZETEK

Ocenjeno je, da je leta 2020 za rakom prostate na svetu zbolelo več kot 1,4 milijona moških, kar je 14 % vseh zbolelih za rakom. Breme raka prostate, predvsem incidenca, je odvisno od intenzivnosti rabe testa za določanje za prostato specifičnega antigena (PSA) pri zdravih moških v populaciji. Breme raka prostate v Sloveniji je v primerjavi z Evropo nekoliko nad povprečjem. V obdobju 2015–2019 je v Sloveniji povprečno letno za rakom prostate zbolelo 1.676 moških (162,8/100.000), umrlo pa 434 (42,1/100.000). Ob koncu leta 2019 je med nami živelo 15.922 bolnikov, ki jim je bila kdaj v življenju postavljena diagnoza raka prostate. Petletno čisto preživetje slovenskih bolnikov, zbolelih v letih 2012–2016, je bilo 93-%. Kljub številnim epidemiološkim raziskavam zaenkrat še vedno premalo vemo o etiologiji raka prostate. Letos smo v Evropski uniji revidirali dosedanja strokovna dognanja o učinkovitosti uporabe PSA v organiziranem presejanju za raka prostate. Novi dokazi bodo predstavljali osnovo za pripravo priporočil za uvedbo populacijskega presejanja v državah članicah. Do takrat pa odločitev o tem, ali uporabiti ali ne presejalni test PSA pri zdravih, asimptomatskih moških, ostaja odgovornost zdravnika, skupaj z vsemi prednostmi in možnimi zapleti seznanjenega moškega.

Ključne besede: rak prostate, incidenca, PSA presejanje, preživetje

ABSTRACT

It is estimated that in 2020, more than 1.4 million men worldwide were diagnosed with prostate cancer, which is 14% of all cancer cases. The burden of prostate cancer, especially the incidence, depends on the intensity of use of the prostate-specific antigen test in healthy men in the population. The burden of prostate cancer in Slovenia is slightly above the European average. In the period 2015–2019, on average of 1,676 men (162.8/100,000) were diagnosed with prostate cancer annually in Slovenia, and 434 (42.1/100,000) died. At the end of 2019, there were 15,922 patients who had been diagnosed with prostate cancer at some point in their lives. The five-year net survival of Slovenian patients diagnosed in the years 2012–2016 was 93%. Despite numerous epidemiological studies, we still do not know enough about the aetiology of prostate cancer. This year, in the EU, we revised the previous expert opinions on the effectiveness of the use of PSA in the organized screening for prostate cancer. The new evidence will form the basis for the preparation of recommendations for the introduction of population screening in the Member States. Until then, the decision whether or not to use PSA screening in healthy, asymptomatic men remains the responsibility of the physician and the man who is aware of all the advantages and potential complications.

Keywords: prostate cancer, incidence, PSA screening, survival

BREME RAKA PROSTATE V SVETU

Rak prostate je drugi najpogostejši rak pri moških. Ocenjeno je, da je leta 2020 za rakom prostate na svetu zbolelo več kot 1,4 milijona moških, kar je 14 % vseh zbolelih za rakom. Razlike med regijami so velike, tudi več kot desetkratne. Daleč največ novih primerov je iz gospodarsko razvitejših svetovnih področij. Najvišje incidence so v Avstraliji, Severni Ameriki in Zahodni Evropi. Ocenjena povprečna starostno standardizirana incidenčna stopnja (star evropski standard) za leto 2020 je bila v Evropi 103 zboleli na 100.000 prebivalcev. Slovenija je z vrednostjo 119/100.000 približno 15 % nad evropskim povprečjem, najvišja

pa je bila incidenca na Irskem (170/100.000). Letno na svetu zaradi raka prostate umre 375.000 moških, kar predstavlja 6,8 % vseh smrti zaradi raka pri moških. Razlike v umrljivost so v primerjavi z incidenco manjše. Največje starostno standardizirane umrljivostne stopnje so v Južni in Srednji Afriki ter na Karibih. Ocenjena povprečna starostno standardizirana umrljivostna stopnja (star evropski standard) za leto 2020 je bila v Evropi 17,7 umrlih na 100.000 prebivalcev. Slovenija je z vrednostjo 26,9/100.000 nad evropskim povprečjem, najvišja umrljivost je bila v Estoniji (38,9/100.000), najnižja pa v Italiji (10,8/100.000).

BREME RAKA PROSTATE V SLOVENIJI

Breme raka prostate, predvsem incidence, je odvisno od intenzivnosti rabe testa za določanje za prostato specifičnega antigena (PSA) pri zdravih moških v populaciji. Z oportunističnim presejanjem s testom PSA namreč odkrijemo tudi latentne rake prostate, ki se brez presejanja ne bi znašli v rutinskih statistikah (kot tudi ne v zdravstveni obravnavi). Raziskave prevalence raka prostate pri umrlih zaradi drugih vzrokov kažejo, da je imela več kot tretjina moških, umrlih v starosti med 70 in 79 let, na obdukciji ugotovljen latenten rak prostate; z višanjem starosti ob smrti se ta delež večja. Oportunistično presejanje se je v Severni Ameriki in Zahodni Evropi začelo uvajati v drugi polovici osemdesetih let prejšnjega stoletja, v Sloveniji pa približno deset let kasneje.

Slovenske epidemiološke podatke o bremenu raka prostate povzemamo iz publikacij Registra raka Republike Slovenije in njegovega portala Slora. V obdobju 2015–2019 je v Sloveniji povprečno letno za rakom prostate zbolelo 1.676 moških (162,8/100.000), umrlo pa 434 (42,1/100.000). Od sredine devetdesetih let prejšnjega stoletja opazamo v Sloveniji izjemno povečanje incidence raka prostate, ki pa ni posledica kakega novega nevarnostnega dejavnika, pač pa predvsem zelo razširjenega oportunističnega presejanja s testom PSA pri zdravih moških in odkrivanja velikega števila primerov, ki bi drugače ostali vse življenje prikriti. Podatki za zadnja leta kažejo, da smo vrh incidence raka prostate vseeno najverjetneje že dosegli. Podoben časovni trend incidence opazajo tudi v Severni

Ameriki in Zahodni Evropi, s tem da se je tam hitra rast števila novih primerov pričela približno deset let prej kot v Sloveniji, skladno s zgodnejšim uvajanjem (ter kasneje tudi zmanjševanjem) oportunističnega presejanja s testom PSA.

Groba umrljivostna stopnja v zadnjih desetih letih raste za 2,3 % letno, predvsem na račun starosti, saj starostno standardizirana stopnja pada za 1,2 % letno. Ob koncu leta 2019 je med nami živel 15.922 bolnikov, ki jim je bila kdaj v življenju postavljena diagnoza raka prostate; 7.217 jih je zbolelo v zadnjih petih letih.

Skoraj tri četrtine bolnikov zboli v starosti 60–79 let. Delež starejših od 75 let ob diagnozi se je v zadnjih dvajsetih letih ves čas zmanjševal, vendar v absolutnih številkah to pomeni, da danes v Sloveniji zboli v tej starosti enkrat več moških kot v letih 1997–2001. Število bolnikov v starosti 50–74 let pa se je povečalo za trikrat. Rak prostate je pred 50. letom izjemno redka bolezen (med 10 in 15 primerov letno). Največ bolnikov ima ob diagnozi omejeno bolezen; v letih 2015–2019 je bilo takih 66 %. V tem obdobju je imelo 24 % bolnikov razširjeni stadij, 8 % pa razsejani. Delež bolnikov z razsejanim stadijem ostaja z leti podoben, večja se delež bolnikov z omejeno in regionalno boleznijo, le dvema odstotkoma med zbolelimi v zadnjih letih pa stadij ni bil določen (15 % pri zbolelih pred 20 leti).

Rak prostate spada med bolezni z dobrim preživetjem. V mednarodni raziskavi Concord-3 smo ugotovili, da petletno preživetje bolnikov v več kot polovici evropskih držav že presega 90 %. Slovenija se na tej lestvici zbolelih med letoma 2010 in 2014 uvršča v spodnjo tretjino. Preživetje bolnikov z rakom prostate se tako v tujini kot tudi pri nas postopoma večja. Petletno čisto preživetje slovenskih bolnikov, zbolelih v letih 2006–2011, je bilo 89-%, tistih, zbolelih pet let kasneje (2012–2016), pa 93-%. Najpomembnejši prognostični dejavnik je stadij ob diagnozi, saj je petletno čisto preživetje bolnikov z omejenim stadijem že več kot 95-%, tistih z razsejano boleznijo pa komaj 29-%. Napovedni dejavnik je tudi starost, saj imajo zboleli po 75. letu 82-% petletno čisto preživetje, tisti stari med 50 in 75 let ob diagnozi pa 96-%.

PRIMARNA IN SEKUNDARNA PREVENTIVA

Kljub številnim epidemiološkim raziskavam zaenkrat še vedno premalo vemo o etiologiji raka prostate. Starost in družinska obremenitev sta najzanesljivejša nevarnostna dejavnika. Tveganje za raka prostate je višje pri sorodnikih bolnikov, še zlasti če so moški zboleli mlajši. V številnih raziskavah iščejo gene, ki so odgovorni za dedno obremenitev; nekateri so visoko penetrantni, večina pa kaže polimorfizem in nizko penetranco. Kot morebiti povezane z nastankom raka prostate se proučuje tudi številne prehranske in hormonske dejavnike, vendar zaenkrat nobenega izmed proučevanih ne moremo povezati z večjim deležem zbolelih.

Vprašanje smiselnosti in učinkovitosti populacijskega presejanja za raka prostate s testom PSA je že mnogo let ena od najbolj kontroverznih tem na področju onkološkega javnega zdravja. Kot je znano, je presejanje uporaba preprostih preiskav, ki med ljudmi brez kliničnih težav odkrijejo tiste, pri katerih je velika verjetnost, da imajo predinvazivno ali zgodnjo invazivno obliko raka. Organizirano uporabo takih preiskav v večjih skupinah prebivalstva imenujemo populacijsko presejanje, njegov cilj pa je zmanjšati umrljivost za rakom, vendar na način, ki čim manj poslabša kakovost življenja. Z etične plati pri presejanju s testom PSA tako ni ključno vprašanje, ali je učinkovito pri zmanjšanju umrljivosti, pač pa to, ali naredi več koristi kot škode. V primerjavi s presejanjem žensk za raka dojk ima presejanje moških za raka prostate bistveno večjo nevarnost prediagnosticiranja in nepotrebnega invazivnega zdravljenja, kar lahko pomembno zmanjšuje kakovost življenja. Letos smo v Evropski uniji revidirali dosedanja strokovna dognanja o učinkovitosti uporabe PSA v organiziranem presejanju za raka prostate. Novi dokazi bodo predstavljali osnovo za pripravo priporočil za uvedbo populacijskega presejanja v državah članicah. Do takrat pa odločitev o tem, ali uporabiti ali ne presejalni test PSA pri zdravih, asimptomatskih moških, ostaja odgovornost zdravnika, z vsemi prednostmi in možnimi zapleti seznanjenega moškega.

LITERATURA

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, International Agency for Research on Cancer; 2020. Dosegljivo na: <https://gco.iarc.fr/today>
2. ECIS - European Cancer Information System. Dosegljivo na: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>
3. Zadnik V, Primic Zakelj M, Lokar K, et al. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. *Radiol Oncol.* 2017; 51: 47–55.
4. Zadnik V, Žagar T, Lokar K et al. Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1997–2016 v Sloveniji. Ljubljana: Register raka, 2020.
5. Tangen CM, Neuhauser ML, Stanford JL. Prostate Cancer. In: Thun M, Linet MS, Cerhan JR, et al. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2018. p. 997–1018.

Razvoj pristopov k oblikovanju priporočil za zgodnje odkrivanje raka prostate v Evropski uniji development of approaches for the formulation of recommendations for early detection of prostate cancer in Europe

Tit Albreht

Doc. dr. Tit Albreht, dr. med., Nacionalni inštitut za javno zdravje;
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

POVZETEK

Prispevek obravnava vprašanja razvoja pristopov k zgodnjemu odkrivanju raka prostate v Evropski uniji (EU). Na kratko so povzeti ključni izzivi in mejniki razvoja v zadnjih 30 letih. Nato so prikazani izsledki treh projektov, ki so se nanašali na razvoj politik na področju obvladovanja raka v EU. Ti trije projekti skupnega ukrepanja so se vsi dotaknili področja presejanja, drugi in tretji sta posebej presojala tudi smiselnost uvedbe populacijskega presejanja za raka prostate. V članku so predstavljeni ključni projekti in dokumenti s priporočili. Prispevek nato predstavi ključna priporočila Evropskega združenja za urologijo ter sklene z ravnokar sprejetimi priporočili Evropske komisije (EK), ki so prižgala zeleno luč za stopenjsko in s smernicami usklajeno uvedbo presejanja za raka prostate.

Ključne besede: presejanje, rak prostate, smernice, priporočila, Evropska unija

ABSTRACT

The paper discusses the issues of the development of approaches to the early detection of prostate cancer in the European Union. The key challenges and milestones of development in the last 30 years are briefly summarized. Next, the results of three projects related to the development of policies in the field of cancer control in the EU are shown. These three joint action projects all touched on the field of screening, the second and third separately assessed the feasibility of introducing population screening for prostate cancer. The article presents key project documents with recommendations. The paper then presents the key recommendations of the European Association of Urology and concludes with the recently adopted recommendations of the European Commission (EC), which gave the green light for the step-by-step and guideline-aligned introduction of prostate cancer screening.

Keywords: screening, prostate cancer, guidelines, recommendations, European Union

UVOD

Rak prostate je postal eden od rakov, zanimivih za presejanje, z začetkom uporabe za prostato specifičnega antigena (PSA) za zgodnje odkrivanje tega raka. Naključna in spontana uporaba je sprožila številne raziskovalne pobude predvsem na obeh straneh Atlantika. Mnogih od teh vprašanj smo se dotaknili in jih obsežneje obravnavali v članku v reviji Nature Reviews Urology, ki je bil objavljen avgusta 2022.

Na podlagi teh sta bili razviti in izpeljani dve veliki evropski študiji. Že pred študijama in pozneje tudi vzporedno z njima je prišlo do dodatnega zagona zgodnjemu odkrivanju. Nizozemski krak študije je dal tudi zelo očitne pozitivne rezultate glede povečanja incidence in zmanjšanja umrljivosti. Seveda pa je tako velik vzpon obsega testiranja moških na PSA povzročil tudi precej neželenih učinkov agresivnega zdravljenja, ki je sledilo dotedanjim pristopom, čeprav so se stadiji bolezni ob odkritju zniževali. Posledično so se pojavila vprašanja o tem, ali je tak obseg testiranja in zgodnjega odkrivanja primeren in kakšna je ob tem škoda, ki jo povzročamo presejanim. Glavni težavi, ki sta izstopali, sta bili nevarnost pretiranega diagnosticiranja raka prostate (angl. overdiagnosis) in pretiranega zdravljenja (angl. overtreatment).

Seveda je drugo povezano s prvim, zato so merila za opredelitev odkritja

zgodnjih sprememb in njihove klinične pomembnosti kritična za nadaljnji algoritem kliničnega odločanja, vključno s celotnim načrtom zdravljenja. Poleg naštetega pa so v urološki stroki v zadnjem času vedno pogostejše začeli zagovarjati tudi presojo o tem, ali bi določene bolnike rajši klinično spremljali in šele ob napredovanju začetnih omejenih sprememb pričeli z zdravljenjem. Vzpostavitev skupine moških, katerih tveganje, ocenjeno na podlagi kalkulatorja kot srednje, bi zahtevalo predvsem aktiven nadzor s strani urologa in ukrepanje le ob morebitnem preskoku v agresivno obliko raka prostate. S strani uroloških združenj je prišlo več opozoril glede na to, da je v državah, kjer so opustili priporočilo o presejanju moških za raka prostate (npr. v ZDA), prišlo do povečanja umrljivosti in do zvišanja stadija ob diagnozi.

AKTIVNOSTI GLEDE PRESOJANJA UPRAVIČENOSTI PRIPOROČILA O POPULACIJSKEM PRESEJANJU ZA RAKA PROSTATE V OKVIRU PROJEKTOV, NAMENJENIH POLITIKAM NA PODROČJU RAKA

V drugem desetletju tega stoletja so potekali trije projekti skupnega ukrepanja (angl. Joint Actions, JA), ki so obravnavali različna področja obvladovanja raka. Ena od tem stalnic je bilo tudi presejanje. V prvem projektu, imenovanem Joint Action EPAAC (www.epaac.eu), je bilo ključno vprašanje zagotavljanje kakovosti presejalnih programov.

V okviru projekta sta bili organizirani dve šoli na to temo, priporočila pa so bila objavljena v enem od poglavij zaključne publikacije projekta. Naslednja dva projekta pa sta naslovljala tudi posamezna presejanja, tako obstoječa kot potencialno nova, ter morebitne posodobitve in dopolnitve.

Tako je projekt JA Cancer Control (www.cancercontrol.eu) pripravil obširen sistematičen pregled literature za tri že priporočena presejanja, za maternični vrat, dojko ter debelo črevo in danko. Poleg tega pa so pregledali še najnovejša spoznanja za morebitna populacijska presejanja, in sicer dodatno za pljuča, prostato, želodec in jajčnik. Upoštevali so tri ključna merila, in sicer učinkovitost, razmerje med koristmi in tveganji ter ekonomsko ovrednotenje. Glede prostate je bila presoja najbolj razdvojena. Ob koncu projekta je nosilec presoje prof. Harry de Koning iz Erasmus Medical Centre organiziral strukturirano ekspertno razpravo, ki je soočila njegov predlog, ki je opredeljeval testiranje moških, starih med 55 in 59 let, na dve leti, določitev tveganja in pri tistih z nizko ravno PSA tudi doživljenjsko prenehanje testiranja s PSA, s predlogom finskih kolegov, ki so trdili, da rezultati multicentričnih epidemioloških študij,

opravljenih do tedaj, ne dajejo zadostne podlage za uvedbo populacijskega presejanja. To stališče je tudi prevladalo in bilo sprejeto kot priporočilo. Le-to je opredelilo možnost, da bi v premožnejših evropskih državah že obstajali pogoji za priporočitev populacijskega presejanja za raka prostate. Vendar pa bi v nekaterih manj premožnih državah tudi zaradi tekmujočih prioritet med različnimi veliki zdravstvenimi problemi verjetno dali prednost kateri drugi bolezni.

V vseh treh projektih, tudi v zadnjem, imenovanem JA iPAAC (www.ipaac.eu), je sodelovala Slovenija, aktivno tudi Onkološki inštitut Ljubljana. V projektu iPAAC so bili organizirani trije kokreacijski dogodki s strokovnjaki vseh partnerjev.

Iz Slovenije je sodelovala doc. dr. Urška Ivanuš. Decembra 2019 je potekala delavnica na temo presajanj, s poudarkom na potencialnih novih programih. Predstavljena so bila vsa tedaj najbolj aktualna spoznanja za raka prostate, pljučnega raka in raka želodca. Priporočila so bila zbrana, skupaj z vsemi ključnimi elementi za presejanje, v poročilu s tega srečanja. Dotaknila so se tudi raka prostate, kjer je glavni pomislek predvsem na negativnih platih, torej na škodi, povzročeni s presejanjem. Zato so se izrekli proti neposredni podpori populacijskemu presejanju za raka prostate.

SMERNICE ZA CELOVITO OBRAVNAVO RAKA PROSTATE EVROPSKEGA ZDRUŽENJA ZA UROLOGIJO

V letu 2018 prvič objavljene in v letu 2022 dopolnjene smernice Evropskega združenja za urologijo pomenijo pomemben korak k drugačnemu pristopu zgodnjega odkrivanja raka prostate. Gre za odmik od enostavnega algoritma k stratifikaciji tveganj, ki so med drugimi dejavniki odvisna tudi od družinske anamneze oziroma družinske obremenitve ter izhodiščne ravni PSA. Z upoštevanjem teh dveh dejavnikov in dinamike trenda vrednosti PSA skozi čas lahko s pomočjo orodja, kalkulatorja tveganj, moške razvrstimo v različne kategorije ter jim določimo ali način zgodnje in hitre diagnostične obravnave ali jih uvrstimo med tiste, ki jim aktivno sledimo, ali pa med tiste, pri katerih je tveganje, da bodo zboleli za invazivno oziroma agresivno obliko bolezni, zelo majhno. Te smernice so vzpostavile bolj razčlenjen pristop k zgodnji diagnozi, kjer izmerjena vrednost PSA ni edino odločujoče merilo, ampak so pri ključnih odločitvah upoštevani še drugi elementi. Biopsija kot diagnostična metoda je postavljena pozneje v algoritmu diagnostičnega odločanja, zelo pomembna metoda za oceno malignosti in obsega morebitne rakave bolezni pa postaja

preiskava z multiparametrično magnetno resonanco (mp MR). Slednja naj bi dejansko pripomogla k postavitvi ločnice med kronično vnetno boleznijo prostate in malignim procesom. Potrditev izključno vnetnega procesa bi bolniku prihranila naporno diagnostično in terapevtsko obravnavo, pri kateri je bil zagotov pomemben delež moških diagnosticiran in zdravljen po nepotrebnem glede na nemalignost ali neagresivnost bolezni.

PRIPOROČILA STROKOVNEGA ODBORA IN NOVA PRIPOROČILA EVROPSKE UNIJE ZA PRESEJANJE ZA RAKA PROSTATE

Letos se je Evropska komisija (EK) odločila osvežiti že skoraj 20 let stara priporočila o presejalnih programih za raka. V vmesnem času se je spremenilo veliko stvari, predvsem pa je napredek znanosti prinesel številna spoznanja. Ta se ne nanašajo le na obstoječe priporočene presejalne programe, temveč tudi na nove. Postopek v letu 2022 je vključeval najprej vzpostavitev ekspertne skupine, ki je pripravila pregled znanstvenih spoznanj za vse obstoječe in potencialne presejalne programe. V sklepu je pripravila tudi opisno in celovito priporočilo za vsako presejanje posebej. V primeru raka prostate se je nagnila na stran pretehtanega in stratificiranega presejanja ob upoštevanju zmogljivosti zdravstvenega sistema. Ob omenjanju preiskav z MR je namreč veliko držav izražalo bojazen, da bi veliko število tovrstnih bolnikov hitro zasitilo zmogljivosti v radiologiji. Izkušnje nekaterih potekajočih populacijskih študij kažejo, da je preiskava dejansko indicirana le v nekaterih nejasnih in mejnih primerih, zato naj ne bi bilo pričakovati posebno velikega priliva dodatnih kandidatov za to preiskovalno metodo. V novembru 2022 so nato ob precej živahni razpravi visoki predstavniki držav članic najprej dejansko zavrnilo vse nove presejalne programe kot populacijske, torej kot priporočene na enak način, kot so že obstoječi in uvedeni programi. To je povzročilo precejšnje presenečenje v strokah, pa tudi nemalo ogorčenja.

EK je nato opravila dodatna posvetovanja z državami članicami, ki so nato v decembru sprejele nekoliko dopolnjeno prvotno stališče.

Le-to sedaj vendarle priporoča postopno vzpostavitev populacijskega presejanja za raka prostate, na tak način, kot izhaja iz najnovejših priporočil evropske urološke stroke (gl. tudi zgoraj). V Sloveniji je postopek za odločanje o novih presejalnih programih jasno določen in bo tudi za programe, ki jih priporoča EK, potrebno izpeljati pilotne projekte, s katerimi bi se preverilo tako obremenitve za

zdravstveni sistem, kot tudi sprejemljivost za prebivalstvo in sodelovanje, v tem primeru moških, v programu.

LITERATURA

1. Van Poppel H, Albreht T, Basu P, et al. Serum PSA-based early detection of prostate cancer in Europe and globally: past, present and future. *Nat Rev Urol.* 2022; 19 (9): 562–72.
2. Schröder FH, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009 ;360: 1320–8.
3. Andriole GL, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1310–9.
4. Roobol MJ, Kirkels WJ & Schöder FH. Features and preliminary results of the Dutch centre of the ERSPC (Rotterdam, the Netherlands). *BJU Int* 2004 <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2003.04390.x>.
5. Anttila A, Halloran SP, Nicula FA, et al. Building European capacity and expertise in secondary cancer prevention: towards a common core curriculum for cancer screening. V: Martin-Moreno JM (urednik), Albreht T (urednik), Radoš Krnel S (urednik). Boosting innovation and cooperation in European cancer control: key findings from the European Partnership for Action Against Cancer. Ljubljana: National Institute of Public Health of the Republic of Slovenia; Brussels: World Health Organization on Behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies, 2013. XIX, 266 str., ilustr. ISBN 978-961-6911-21-4, ISBN 978-961-6911-22-1.
6. Chapter 4. Lönnberg S, Šekerija M, et al. Cancer screening: policy recommendations on governance, organization and evaluation of cancer screening. V: European guide on quality improvement in comprehensive cancer control [Electronic source] / [editors] Tit Albreht, Régine Kiasuwa & Marc Van den Bulcke. - El. book - Ljubljana: National Institute of Public Health; Brussels: Scientific Institute of Public Health, 2017
7. Anttila A, Singh D, Lipponen S, et al. New openings of cancer screening in Europe – Work Package 5, task 5.2. Cancer Screening: Conference report. Dostop na spletni strain www.ipaac.eu 22.12.2022.
8. EAU Guidelines. Edition presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.
9. European Commission. Cancer screening in the European Union, Publications Office of the European Union, 2022

10. Stabile, A., et al. Multiparametric MRI for prostate cancer diagnosis: current status and future directions. *Nature Reviews Urology* 2020; 17(1): 41-61.
11. Council Recommendation on strengthening prevention through early detection: A new EU approach on cancer screening replacing Council Recommendation 2003/878/EC – Adoption. European Commission, 2022.

Patologija karcinoma prostate

Pathology of prostate cancer

Metka Volavšek

Prof. dr. Metka Volavšek, dr. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

POVZETEK

Pri karcinomu prostate (CaP) je histopatološka preiskava nujna za opredelitev vrste in malignega potenciala ter razširjenosti tumorja, s čimer odločilno vpliva na zdravljenje. V skladu s sodobnim načinom ocenjevanja po Gleasonu mora diagnoza vsebovati tudi navedbo prognostične skupine ter oceno prisotnosti čipkastega vzorca in/ali intraduktalnega CaP. Pri opredelitvi CaP upoštevamo najnovejšo izdajo področne klasifikacije Svetovne zdravstvene organizacije (angl. World Health Organization, WHO) malignih tumorjev z novostmi v diagnostičnih kriterijih in načinu poročanja duktalnega in nevroendokrinega CaP. Vsebina histološkega izvida se razlikuje glede na preiskovane vzorce prostate, pridobljene z igelno biopsijo, transuretralno resekcijo ali radikalno prostatektomijo. Po radikalni prostatektomiji so zaradi napovedne vrednosti pomembni elementi izvida patološki stadij, podatek o širjenju CaP zunaj prostate in ocena kirurških robov. Pri igelni biopsiji CaP tudi količinsko opredelimo, njegove lastnosti pri fuzijski biopsiji pa v skladu s priporočili navajamo ločeno od sistemske biopsije. Ker predhodno antiandrogeno in obsevalno zdravljenje pogosto spremenita morfologijo normalne prostate in CaP ter lahko vplivata na višino serumskega PSA, je za zanesljivo prepoznavo CaP to nujno navesti na napotnici za histopatološko preiskavo.

Ključne besede: karcinom prostate, patologija, ocena po Gleasonu, prognostične skupine, kribriformni vzorec, intraduktalni karcinom, klasifikacija SZO, izvid biopsije

ABSTRACT

Histopathological examination is necessary for reliable characterisation of prostate cancer (CaP) type, extent and malignant potential, influencing treatment

decisions. Contemporary Gleason grading includes Grade Groups, adding estimation of cribriform pattern and intraductal carcinoma considering the latest WHO classification, with novelties in diagnostic criteria and reporting of ductal and neuroendocrine CaP. The content of biopsy report varies depending on type of diagnostic procedure, eg. needle biopsy, transurethral resection, and radical prostatectomy, where pathological stage, extraprostatic extension and surgical margins evaluation are necessary. CaP in needle biopsies should be quantitated, and when dealing with the fusion biopsy also reported separately. Previous irradiation and antiandrogen treatment change morphology of the prostate and CaP and should be mentioned on the biopsy request form.

Keywords: prostate cancer, pathology, Gleason grade, Grade Groups, cribriform pattern, intraductal carcinoma, WHO classification, biopsy report

UVOD

Karcinom prostate (CaP) kot najpogostejši maligni tumor pri moških zaseda pomembno mesto v nacionalni patologiji. Histopatološka preiskava je odločilna za opredelitev vrste tumorja, njegove razširjenosti in malignega potenciala. Histološko gre pri več kot 90 % za acinarni adenokarcinom, sinonim za CaP. Vsi ostali histološki tipi, kot npr. duktalni adenokarcinom, nevroendokrini karcinom in drugi, so v skladu z najnovejšo, peto izdajo klasifikacije tumorjev urinarnega trakta in moških genitalnih organov Svetovne zdravstvene organizacije (angl. World Health Organization, WHO) iz leta 2022 navajani posebej. Stopnjo malignosti tumorja ocenjujemo po Gleasonu, upoštevajoč poenotene sodobne kriterije in sprejeta mednarodna priporočila.

OCENA PO GLEASONU (GLEASON GRADE, GLEASON SCORE) IN PROG- NOSTIČNA SKUPINA (GRADE GROUP)

Ocena po Gleasonu je oznaka arhitekturnega vzorca, ki ga tvorijo žleze CaP, ki jim dodelimo število od 1 do 5. Skupna ocena po Gleasonu (angl. Gleason Score, GS) je sestavljena iz vsote številčnih ocen dveh najboljšežnejših morfoloških vzorcev (angl. Gleason Grade+Gleason Grade). Pri tem vzorec, ki v tumorju prevladuje, navedemo najprej. Npr. tumor z večjo zastopanostjo vzorca 3 kot

4 je zapisan kot GS7 (3+4), tumor z več vzorca 4 kot 3 pa je zapisan kot GS7 (4+3). Razlikovanje med arhitekturnimi značilnostmi je pomembno, saj z višjim številom označimo bolj maligno tumorsko komponento. Ker je absolutni delež Gleasona višje stopnje (predvsem komponente G4) povezan s potekom bolezni, v izvidu navajamo tudi te deleže. Kadar je tumor homogene strukture, osnovno oceno množimo z 2, npr. GS8 (4+4).

Tradicionalno seštevaje ocen od 1 do 5 je prinašalo možne skupne ocene od 2 do 10. Ob posodabljanju kriterijev je Mednarodno združenje uroloških patologov (angl. International Society of Urological Pathology, ISUP) večkrat, nazadnje leta 2019, izdalo priporočila o enotnem ocenjevanju morfoloških vzorcev karcinoma prostate in njihovo razvrščanje po Gleasonu. Upoštevali so, da pri igelnih biopsijah v skladu s sodobnimi kriteriji praktično ne določamo komponente z nižjo oceno kot 3, kar je oteževalo komunikacijo urologov z bolniki, saj so morali pojasnjevati, da je karcinom z oceno G6 (3 + 3) najmanj maligna možnost na lestvici med 2 in 10. Po novih priporočilih se zato ob GS navaja tudi t. i. prognostična skupina (angl. Grade Group, GG), ki CaP razdeli v skupine od 1 do 5. Tako sodi CaP s skupno oceno GS6 v GG1, GS7 (3 + 4) = GG2, GS7 (4 + 3) = GG3, GS8 (3 + 5; 4 + 4; 5 + 3) = GG4 in GS9-10 (4 + 5; 5 + 4; 5 + 5) = GG5. Z vključitvijo prognostičnih skupin je tudi SZO jasno razdelila karcinome GS7 na dve prognostično različni skupini, torej GG2 in GG3, kar odraža že predhodno poznano heterogenost CaP GS7 glede poteka bolezni.

Novost pri ocenjevanju po Gleasonu je ocena prisotnosti kribriformne rasti tumorja, z dodatnim komentarjem o slabši napovedi bolezni v teh primerih. Kribriformni/čipkasti vzorec rasti (angl. cribriform pattern) je ocenjen kot komponenta G4. Najnovejša definicija (iz 2022) kribriformni vzorec CaP opredeli kot »neprekinjeno ploskev malignih epitelijskih celic s številnimi žleznimi lumni, ki jih enostavno prepoznamo na nizki povečavi (objektiv, x10) ter so brez vmesne strome ali mucina, ki bi ločevala posamezne ali spojene žlezne strukture«.

Po Gleasonu ocenjujemo samo acinarne adenokarcinome, za nekatere histološke tipe je dodeljena enotna ocena (npr. duktalni CaP ocenimo kot G4 oz. G5, če vsebuje področja nekroze), pri drugih (npr. nevroendokrinem CaP) ocene ne navajamo. Pri mešanih tumorjih, npr. kombinaciji nevroendokrinega in acinarne CaP, navedemo deleže posameznih tipov tumorja, po Gleasonu ocenimo konvencionalno komponento, nevroendokrine pa ne.

Duktalni adenokarcinom se v skladu z novo klasifikacijo v radikalnih prostatektomijah navaja le, če več kot 50 % tumorja kaže duktalno morfologijo (z navedbo deleža!), v izvidih igelne biopsije pa moramo uporabiti izraz »adenokarcinom z duktalnimi značilnostmi« tudi takrat, ko gre v celoti za tumor tega videza.

Novost v klasifikaciji je tudi uvedba nove entitete, to je t. i. z zdravljenjem povezan nevroendokrini karcinom prostate (angl. treatment-related neuroendocrine prostate cancer), visoko malignen tumor z znaki transdiferenciacije celic, ki se razvije znotraj dveh let po uvedbi zdravljenja z odtegnitvijo androgenov (angl. androgen deprivation therapy, ADT), predstavlja do 20 % t. i. na kastracijo odpornega raka prostate, bolniki pa običajno preživijo manj kot leto dni od postavitve diagnoze.

PROSTATIČNA INTRAEPITELIJSKA NEOPLAZIJA VISOKE STOPNJE IN INTRADUKTALNI KARCINOM PROSTATE

Prostatična intraepitelijska neoplazija (PIN) predstavlja predstopnjo v razvoju CaP. Delimo jo na PIN nizke in visoke stopnje, pri čemer v izvidih navajamo le PIN visoke stopnje (angl. high grade PIN, HGPIN). HGPIN se praviloma pojavi desetletje ali več pred pojavom invazivnega karcinoma. V igelnih biopsijah je njena incidenca približno 5 %, ob invazivnem karcinomu je prisotna v približno 85 % prostatektomij, največkrat multifokalno in na periferiji prostate. Morfološke značilnosti so povečanje velikosti acinarnih celic in njihovih jeder, poudarjeni nukleoli, izginjanje bazalnih celic, vendar ohranjena bazalna membrana. Raziskave so v HGPIN potrdile enake genetske spremembe kot pri CaP. Imunohistokemično se lahko pojavi pozitivnost na racemazo (P504S), z označevalci prikažemo diskontinuiteto bazalnih celic. Količina/razsežnost HGPIN je v igelnih biopsijah močan napovednik CaP na ponovni biopsiji, zato je pri moških z multifokalno HGPIN (pozitiven več kot en stebriček tkiva) smiselno ponoviti biopsijo znotraj enega leta. Novost v klasifikaciji na tem področju je uvedba entitete »PIN-u podoben karcinom«, ki je podtip acinarnega CaP in ga je včasih težko ločiti od HGPIN in duktalnega adenokarcinoma, kot entiteti pa mu dodelimo oceno Gleason 6 (3 + 3).

HGPIN je diferencialno diagnostično včasih težko ločiti tudi od intraduktalnega karcinoma prostate (angl. intraductal carcinoma, IDC). Ta neinvazivni tumor znotraj acinusov in duktusov z ohranjenimi bazalnimi celicami kaže intenzivne celične/arhitekturne atipije, podobne tistim pri visoko malignem invazivnem CaP. IDC je lahko izolirana najdba ali sočasen z invazivnim CaP. V izvidu na-

vedemo njegovo prisotnost, vendar ga gradiramo le, če je ob njem prisoten tudi invazivni CaP. Žal se glede tega smernice ISUP in GUPS (angl. Genitourinary Pathology Society) razlikujejo – klasifikacija SZO posledično patologom pušča prosto izbiro, ali bodo IDC gradirali ali ne, v izvidu je treba zgolj dodatno navesti podatek o tem, po smernicah katerega združenja so ravnali. Če je v biopsijskem vzorcu prisoten le IDC, se moramo zavedati, da ga največkrat najdemo v prostati bolnikov z obsežnimi karcinomi visokega Gleasona ter da lahko tudi kot izolirana najdba predstavlja indikacijo za dokončno zdravljenje. V izvid dodamo komentar, da je najdba IDC običajno povezana s slabšim potekom bolezni. Novost v klasifikaciji SZO je tudi uvedba kategorije »atipične intraduktalne proliferacije«, ki kaže intenzivnejše spremembe kot HGPIN, vendar morfološko ne dosega kriterijev za IDC.

IGELNA/FUZIJSKA BIOPSIJA PROSTATE

V skladu s priporočili je treba pri diagnozi CaP na igelnih biopsijah za vsak ločen vzorec/vsebnik navesti prisotnost CaP, GS, delež komponente G4 ter prognostično skupino. Delež karcinoma v vzorcu je lahko naveden v mm, npr. 5/10 mm, ali odstotkih (npr. karcinom zajema 20 % tkivnega vzorca). Primer: karcinom prostate Gleason 7 (4 + 3), prognostična skupina 3, komponente Gleason 4 je 70 %, ki zajema 8/15 mm dolžine stebrička tkiva.

Na Inštitutu za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani po opredelitvi sprememb po posameznih vsebnikih naredimo povzetek z navedbo vseh pozitivnih tkivnih vzorcev in navedemo skupno oceno za vse vzorce (kar ni obvezna informacija), v povzetku izvida navajamo tudi prognostično skupino.

Če gre za tako imenovano fuzijsko biopsijo prostate, pri kateri prejmemo vzorce sistematske biopsije, označene z zaporednimi številkami 1–10, dodatne ciljane biopsije ločenih področij pa npr. z 11–12 ter 13–14, jih v izvidu ločimo. Tako napišemo izvid/povzetek skupno za vzorce 1–10, dodamo ločeno alinejo za vzorca 11–12 in ločeno alinejo za vzorca 13–14, npr. z oznako PIRADS4 (levo baza). Vedno v oklepaju navedemo tudi delež pozitivnih vzorcev ciljane biopsije (npr. 2/2; 1/2; 0/2).

TRANSURETRALNA RESEKCIJA

CaP, odkrit v vzorcih po transuretralni resekciji (TUR), je dandanes redka najdba. Poleg predhodno že znanega tumorja lahko gre za incidentni CaP. V teh primerih ob ostalih značilnosti ocenimo stadij glede na odstotek CaP v odstranjenem prostatičnem parenhimu (≤ 5 % CaP v vzorcih predstavlja karcinom stadija pT1a, > 5 je pT1b).

RADIKALNA PROSTATEKTOMIJA

Prostato po radikalni prostatektomiji (RP) zaradi CaP na površini označimo s tušem in narežemo na rezine, ki jih v celoti namenimo za histopatološko preiskavo. Izvid vsebuje naslednje obvezne elemente: histološki tip tumorja, GS, delež komponente Gleason 4, GG, fokalnost tumorja (večina je multifokalnih), lego (baza, apeks, levi/desni reženj, periferija/centralno), vodilni ali sekundarni nodus in njegovo velikost/lego (če je GS višji kot ocena tumorja glede na celotno prostato ali vodilni nodus), perinevralno invazijo (znotraj/zunaj prostate), limfovaskularno invazijo, ekstraprostatično ekstenzijo (EPE), invazijo semenških vezikul, status kirurških robov in patološki stadij (TNM 2017). Glede na priporočila ISUP je treba EPE in pozitivnost kirurških robov tudi semikvantitativno oceniti (fokalno, obsežno), pri čemer raziskave/diskusija o najustrežnejših razmejitvenih (angl. »cut-off«) vrednostih, najbolj povezanih z biokemično ponovitvijo, še potekajo.

Po resekciji regionalnih bezgavk njihov status vključimo v izvid (število bezgavk z zasevki/število vseh pregledanih bezgavk), dodamo stadij pN.

SPREMEMBE PO PREDHODNEM ZDRAVLJENJU (ZDRAVLJENJE Z AN-TIANDROGENI, OBSEVANJE)

Različne vrste zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje hiperplazije in karcinoma prostate, vlivajo na morfologijo tako normalnih žlez kot CaP in otežijo interpretacijo tkivnih sprememb, še posebej, ker največkrat znižajo/prepolovijo tudi serumski nivo PSA. Vpliv različnih vrst ADT na morfologijo je podoben, vendar različno intenziven, spremenijo pa se tudi rezultati imunohistokemičnih preiskav. Kadar so spremembe intenzivne, ocene po Gleasonu ne opravimo, ker bo ta najverjetneje neustrezna (previsoka). To navedemo tudi v izvidu.

Po obsevanju prostata v vseh žlezah, tudi normalnih, kaže hude atipije, zato zanesljiva opredelitev morebitne ponovitve CaP brez uporabe imunohistokemije ni možna.

Podatki o predhodni antiandrogeni/radioterapiji in nivoju PSA so nujni sestavni deli napotnice za patohistološko preiskavo.

MOLEKULARNOGENETSKE SPREMEMBE

Številne znane molekularnogenetske spremembe ob postavitvi diagnoze CaP zaenkrat nimajo kliničnega pomena in jih rutinsko ne določamo. Ker pa razvoj bioloških zdravil skokovito napreduje, nam arhivirani tkivni vzorci omogočajo naknadno določitev posameznih tkivnih označevalcev, ki vplivajo na zdravljenje bolnikov z napredujočim CaP. Najpomembnejše med analizami so določanje izražanja beljakovin genov mehanizma »mismatch-repair« (MMR), genetsko testiranje na podedovane (zarodne) in/ali somatske mutacije v genih BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, FANCA ter analiza amplifikacij androgenih receptorjev (AR) in mutacij v genu PTEN, ki onkologom olajšajo odločitve o načinu zdravljenja oz. morebitni vključitvi bolnikov v klinične raziskave.

ZAKLJUČEK

Pogoj za ustrezno zdravljenje bolnikov s CaP je pravilna diagnoza, postavljena v skladu s sodobnimi, mednarodno sprejetimi priporočili. Izvid naj vključuje vse zahtevane elemente, predpogoj za zanesljivo diagnostiko pa so kakovostni tkivni vzorci in napotnica, ki vsebuje vse ustrezne klinične podatke.

LITERATURA

1. Buyyounouski MK, Choyke PL, Kattan MW, et al. Prostate. In: Amin MA, ed. *AJCC cancer staging manual*. 8th ed. Chicago: American Joint Committee on Cancer, Springer; 2017. p. 715–26.
2. Amin MB, et al, eds. Tumours of the prostate. In: WHO classification of tumours editorial board, eds. *WHO classification of tumours 5th ed. Urinary and male genital tumours*. Lyon: IARC; 2022. p. 194–241.
3. Van Leenders GJLH, van der Kwast TH, Grignon DJ, et al. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2020; 44: e87–e99.
4. Volavšek M. Morphology of treatment-related changes in the prostate and prostatic cancer. In: Volavšek M, Montironi R, eds. *Advances in uropathology (Analytical and quantitative cytology and histology)*. St. Louis: Science Printers and Publishers; 2015. p. 48–56.
5. Volavšek M, Blanca A, Montironi R, et al. Digital versus light microscopy assessment of surgical margin status after radical prostatectomy. *Virchows Arch*. 2018; 472 (3): 451–60.

Dedni dejavniki povezani z rakom prostate

Hereditary factors associated with prostate cancer

Mateja Krajc
Ana Blatnik
Ksenija Strojnik

Doc. dr. sc. Mateja Krajc, dr. med., Ana Blatnik, dr. med., dr. Ksenija Strojnik, dr. med., Oddelek za onkološko klinično genetiko, Onkološki inštitut Ljubljana

POVZETEK

Rak prostate je najpogostejši rak pri moških tako v svetu kot tudi v Sloveniji. Najpomembnejši nevarnostni dejavniki za raka prostate so starost, etnična pripadnost in družinska anamneza raka prostate. Rak prostate se lahko pojavlja v sklopu različnih dednih sindromov, kot sta npr. sindrom dednega raka dojk in/ali jajčnikov in sindrom Lynch. Moških z rakom prostate in pozitivno družinsko anamnezo rakavih obolenj ne testiramo le zato, da bi ocenili njihovo ogroženost za razvoj drugih rakov v sklopu dednega sindroma. Zaradi razvoja specifičnih zdravil je izvid genetskega testiranja lahko pri njih pomemben tudi za načrtovanje zdravljenja. Zadnjih nekaj let smo priča hitremu razvoju genetskih testiranj za zarodne patogene in verjetno patogene različice v genih, ki visoko in zmerno ogrožajo za raka prostate in lahko napovedujejo agresivnost bolezni in odziv na specifično zdravljenje. Obenem se uveljavlja tudi genetsko testiranje vzorcev tumorske DNA, ki zazna tako zarodne kot pridobljene, t. i. somatske patogene različice, vpletene v proces kancerogeneze. Genetski izvid je pomemben tudi za krvne sorodnike testiranih. Če je v določenem genu prisotna zarodna patogena različica, je možno odkrivanje nosilcev te okvare tudi med ostalimi sorodniki. Zdravim nosilcem lahko tako omogočimo njim prilagojene presejalne programe za rake, za katere so lahko visoko ali zmerno ogroženi.

Ključne besede: rak prostate, dedni rak, genetsko testiranje

ABSTRACT

Prostate cancer is the most common cancer in men worldwide. The most important risk factors for prostate cancer are age, ethnicity, and family history of prostate cancer. Prostate cancer can occur in association with various hereditary syndromes, such as hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome and Lynch syndrome. Men with prostate cancer and a positive family history of cancer are sometimes offered genetic testing in order to assess their risk of developing other cancers in the setting of a hereditary syndrome. Due to the development of specific drugs/targeted treatment, the results of genetic testing can also be important for treatment planning. In the last few years we have witnessed the rapid development of genetic testing for germline pathogenic and likely pathogenic variants (PRs) in high- and moderate-risk genes for prostate cancer that can predict disease aggressiveness and response to specific treatments. Genetic testing of tumor DNA samples is also becoming increasingly important. It detects both germline and acquired, i.e. i. somatic PRs involved in the process of carcinogenesis. The results of genetic testing in cancer patients are also important for their blood relatives, as cascade testing can be performed if a PR is identified. Healthy carriers may therefore/then be offered personalised cancer screening programs.

Keywords: prostate cancer, hereditary cancer, genetic testing

UVOD

Rak prostate je najpogostejši rak pri moških tako v svetu kot tudi v Sloveniji. Najpomembnejši nevarnostni dejavniki za raka prostate so starost, etnična pripadnost in družinska anamneza raka prostate. Tako kot pri nekaterih drugih rakih (na primer raku debelega črevesa in raku dojk) tudi pri raku prostate opažamo, da se rak lahko pojavlja v določenih družinah bolj pogosto (zbolita lahko več kot dva krvna sorodnika). Družinska anamneza raka prostate pri bratu ali očetu je povezana z večjo ogroženostjo za raka prostate – mlajši kot je bil sorodnik, ko je zbolel, večja je ogroženost. Velik delež nevarnostnih dejavnikov, ki vplivajo na družinsko ogroženost, ostaja še vedno nepojasnen. Le okoli 5–10 % rakov prostate naj bi bilo povezanih z dedovanjem visoko penetrantnih monogenjskih okvar. Rak prostate se tako lahko pojavlja v sklopu različnih dednih sindromov, najbolj pogosta sta sindrom dednega raka dojk in/ali jajčnikov (gena BRCA1/2) in sindrom Lynch (geni MMR (angl. mismatch repair) – geni za popravljanje neujemanja). Lahko pa se pojavlja tudi v sklopu dedovanja okvar nekaterih drugih genov (npr.: HOXB13, NBN).

Kljub velikemu napredku medicinske genetike pa še vedno ne poznamo vseh genetskih dejavnikov, ki prispevajo k razvoju raka prostate. Zarodne patogene različice v genih, ki so povezani z visoko in zmerno ogroženostjo za raka prostate, razložijo le manjši delež dedno pogojenih rakov prostate.

TESTIRANJE ZA ZARODNE PATOGENE RAZLIČICE

Genetsko testiranje za zarodne patogene različice lahko odkrije prisotnost podedovanih okvar v genih, ki so povezani z večjo ogroženostjo za raka prostate. Za tako testiranje največkrat odvzamemo periferno vensko kri. Pri testiranju za zarodne patogene različice ima velik pomen genetski posvet pred testiranjem in po njem, ki ga izvede klinični genetik ali genetski svetovalec. Zagotovljena mora biti namreč razlaga kliničnega pomena morebitnih najdb, ob ustrezni psihološki podpori in zagotavljanju vseh etičnih in pravnih meril. V primeru dokazane patogene različice v genu, ki visoko ogroža za raka, imajo vsi potomci 50-% verjetnost, da bodo (oz. so) to okvaro podedovali.

GENA BRCA 1/2 IN GEN HOXB13

Patogene različice v genu BRCA2 so po podatkih iz literature prisotne pri 1,2–3,2 % vseh bolnikov z rakom prostate, ne glede na družinsko anamnezo. Še manjši odstotek rakov prostate pa so povezali z dedovanjem patogenih različic v genu BRCA1. Nekoliko večji odstotek nosilcev patogenih različic genov BRCA so našli le pri populaciji moških z rakom prostate iz judovske etnične skupine Aškenazi, in sicer do 5,2 %.

Okvare genov BRCA1 in BRCA2 predstavljajo najpogostejši monogeniski vzrok dedno pogojenega raka prostate. Patogene različice v genu BRCA2 povezujejo s 3- do 8,6-krat večjo ogroženostjo za raka prostate. Patogene različice v genu BRCA1 pa zvečajo ogroženost do 4-krat.

Tudi patogene različice v genu HOXB13 zvečajo ogroženost za raka prostate. Ocenjujejo, da imajo nosilci najbolj pogoste patogene različice G84E 3- do 8,5-krat večjo ogroženost za raka prostate. Patogene različice v genu HOXB13 najdemo pri 0,7–1,4 % vseh bolnikov z rakom prostate, nekoliko večji delež (6 %) pa najdemo pri bolnikih, ki za rakom prostate zbolijo mlajši od 55 let.

Verjetnost, da bomo pri metastatskem raku prostate našli zarodno patogeno različico v genih, katerih beljakovinski produkti sodelujejo v procesu homologne rekombinacije, znaša 11,8–16,2 %. Te bolnike je smiselno napotiti na genetski

posvet in test, saj so lahko najdbe pomembne tudi za njihove krvne sorodnike.
Sindrom Lynch (geni MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM)

Z dedno pogojenim rakom prostate povezujemo tudi okvare v genih popravljanja neujemanja v sklopu sindroma Lynch (MLH1, MSH2, MSH6 in PMS2). Okvare teh genov naj bi bile povezane z 2- do 3,7-krat večjo ogroženostjo za raka prostate.

DRUGI GENI

Nekatere raziskave povezujejo tudi okvare genov ATM, TP53, CHEK2, NBN in FANCA z rakom prostate, vendar ogroženost za raka prostate pri nosilcih teh sprememb še ni natančneje določena.

V tabeli 1 so prikazani geni, ki jih povezujemo z dedno pogojenim rakom prostate (povzeto po Pilarski et al.).

Tabela 1. Geni, ki jih povezujemo z dedno pogojenim rakom prostate, povzeto po Pilarski et al.

Gen	Večja ogroženost	Drugi raki
BRCA1	1 do 3,8-krat	dojka, jajčniki
BRCA2	2 do 8,6-krat	dojka, jajčniki, trebušna slinavka, grlo
HOXB13 (G84E)	2,8 do 8,5-krat	ni znano
Sindrom Lynch geni (MLH1,MSH2, MSH6 in PMS2)	3 do 3,7-krat	debelo črevo, endometrij, jajčniki, trebušna slinavka in drugi

V sklopu obravnave na Oddelku za onkološko klinično genetiko Onkološkega inštituta Ljubljana bolnike z rakom prostate testiramo, kadar je izvid pomemben za načrtovanje zdravljenja (odvisno od veljavnih indikacij za zdravljenje), prav tako testiramo vse bolnike, pri katerih sumimo na dedno obliko raka prostate.

GENETSKO TESTIRANJE JE KLINIČNO INDICIRANO:

- Pri posameznikih, ki imajo krvnega sorodnika z znano patogeno različico v genih, ki ogrožajo za rake
- Pri posameznikih, ki so bili v preteklosti že genetsko testirani (ustrezajo merilom za genetsko testiranje) in je bil izvid negativen, saj je sedaj na voljo nova tehnika testiranja in širši nabor genov
- Pri posameznikih z rakom prostate, kjer so v tumorskem vzorcu diagnosticirali klinično pomembno patogeno različico, ki bi bila lahko zarodna
- Pri posameznikih z rakom prostate, kjer bo izvid pomembno vplival na sistemsko zdravljenje
- Pri posameznikih z rakom prostate:
 - glede na karakteristike tumorja:
 - metastatski
 - zgodnji rak prostate iz visoko ali zelo visoko rizične skupine
 - glede na družinsko anamnezo:
 - ≥ 1 krvni/a sorodnik/ca (prvo ali drugo koleno) z
 - diagnozo raka dojke pred 50. letom ali
 - trojno negativnim rakom dojke
 - moškim rakom dojke
 - rakom jajčnikov
 - rakom trebušne slinavke
 - metastatskim rakom prostate ali rakom prostate, ki je umeščen v visoko ali zelo visoko rizično skupino
 - ≥ 2 krvna sorodnika (prvo ali drugo koleno) z rakom dojke ali prostate.

TESTIRANJE TUMORSKE DNA

Genetske okvare, ki jih najdemo v tumorski DNA, so lahko bodisi podedovane ali pa pridobljene (somatske). Če ob testiranju tumorske DNA najdemo patogene različice, lahko opravimo DNA testiranje periferne krvi ali drugega zdravega tkiva, da ločimo, ali je bila najdba v tumorju zarodna ali somatska.

Somatske mutacije, ki jih najdemo v tumorskem tkivu, se lahko v poteku bolezni spreminjajo zaradi genetske nestabilnosti tumorja in zaradi klonске selekcije tumorskih celic med zdravljenjem. Zato je smiselno testiranje iz tumorske DNA ob morebitnem progresu bolezni ponoviti. Testiranje tumorske DNA ne sme nikoli nadomestiti testiranja za zarodne mutacije, kjer je to indicirano, saj lahko dobimo lažno pozitivne in lažno negativne rezultate. Če ob testiranju tumorske DNA dokažemo patogeno različico v genu, ki ogroža za raka, je treba posameznika napotiti h kliničnemu genetiku za testiranje za zarodno patogeno različico zaradi morebitne ogroženosti za druge rake ter zaradi obravnave krvnih sorodnikov.

Družinska anamneza rakavih bolezni ostaja osnova za oceno genetske predispozicije za raka. Ne glede na to pa moramo biti pozorni na vse tiste bolnike, ki imajo negativno družinsko anamnezo, vendar pa narava rakave bolezni pri njih kaže na možnost prisotnosti dednega sindroma (npr. metastatski rak prostate, serozni rak jajčnikov visoke stopnje) in je zato testiranje smiselno ne glede na negativno družinsko anamnezo.

POMEN GENETSKEGA TESTIRANJA ZA NAČRTOVANJE ZDRAVLJENJA

Genetsko testiranje bolnikov z rakom prostate ni pomembno le zaradi ocene prisotnosti dedno pogojenega sindroma, temveč ima tudi prognostični pomen ter vlogo pri načrtovanju zdravljenja. Patogene različice gena BRCA2 povezujejo z bolj agresivnim rakom prostate in s slabšim preživetjem. Pri bolnikih z napredovalim rakom prostate in patogenimi različicami v genih BRCA ali drugih genih, ki sodelujejo pri popravljanju napak v DNA, imamo vse več dokazov o dobrobiti zdravljenja z zaviralci PARP in s kemoterapevtiki na bazi platine. Prav zato je genetsko testiranje tako pomembno pri obravnavi bolnikov z rakom prostate.

Kot velja za nekatere druge solidne tumorje, je tudi pri rakah prostate podatek o morebitni mikrosatelitski nestabilnosti tumorja (značilni za sindrom Lynch) pomemben zaradi možnega odgovora na zaviralce receptorjev PD-1 (angl. programmed cell death protein 1).

POLIGENSKO DEDOVANJE IN VLOGA POLIMORFIZMOV POSAMEZNIH NUKLEOTIDOV

Zadnja leta so velike pozornosti deležne raziskave dednih dejavnikov, ki so povezani z nizko penetranco za razvoj določene bolezni. Tudi rak prostate naj bi bil v nekaterih primerih povezan s poligenским dedovanjem različnih polimorfizmov posameznih nukleotidov (angl. single-nucleotide polymorphism, SNP), ki so vsak zase dokazano povezani z blago povečano ogroženostjo za raka prostate, ob dedovanju več nizko penetrantnih SNP pa se lahko ogroženost za raka prostate pomembno poveča. Za posameznika ima sicer večji pomen dedovanje visoko penetrantne patogene različice v zgoraj omenjenih genih (npr. BRCA2). Po drugi strani pa je na populacijskem nivoju večji delež rakov prostate povezan z dedovanjem kombinacije nizko penetrantnih SNP. Delež rakov prostate, ki jih pripisujemo SNP, naj bi bil okoli 33 %. Genomske asociacijske raziskave (angl. genome-wide association study, GWAS) so do sedaj razkrile že več kot 100 SNP, ki lahko kumulativno prispevajo k pomembno večji ogroženosti za raka prostate. Testiranje za nabor ogrožajočih SNP omogoča oceno ogroženosti ob izračunu t. i. PRS (angl. polygenic risk score). V klinični praksi tovrstno testiranje in izračun PRS za raka prostate še ni na voljo.

PRESEJANJE

Priporočila za presejanje visoko ogroženih za raka prostate (npr. nosilcev okvar na genih BRCA1/2) še vedno ostajajo na ravni konsenza strokovnjakov. Zaenkrat še nimamo dokazov, da priporočeno presejanje zmanjšuje umrljivost zaradi tega raka.

ETIČNI IN PSIHOLOŠKI VIDIK

Za posameznike, ki so nosilci genetskih okvar in vedo za visoko ogroženost za določene rake, je ta informacija lahko veliko breme. To spoznanje lahko spremelja čustvene stiske, depresija ali jeza. Prav zato je zelo pomembna možnost obravnave testiranih pri kliničnem psihologu ali psihiatru v sklopu multidisciplinarne obravnave.

Za genetsko testiranje se vsak posameznik odloča samostojno in svobodno. Morebitna odklonitev testiranja je pravica posameznika in ne sme v ničemer vplivati na obravnavo bolnika.

Vsi podatki o rezultatu genetskega testiranja so tajni, osebje pa zavezano k molčečnosti v skladu z zakonom. Prav tako podatkov o testiranju in izvidu testiranja nima od testirancev nihče pravice zahtevati, niti jih niso dolžni komur koli posredovati.

LITERATURA

1. Zadnik V, et al. SLORA: Slovenija in rak [internet]. Epidemiologija in register raka. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2022 [citirano 2022 Oct 10]. Dosegljivo na: www.slora.si
2. Pilarski R. The Role of BRCA Testing in Hereditary Pancreatic and Prostate Cancer Families. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019; 39: 79–86.
3. Cheng HH, Sokolova AO, Schaeffer EM, et al. Germline and somatic mutations in prostate cancer for the clinician. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019; 17 (5): 515–21.
4. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic, Version 1. 2023 [internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; 2022 [citirano 2022 Nov 10].
5. Finch A, Clark R, Vesprini D, et al. An appraisal of genetic testing for prostate cancer susceptibility. *NPJ Precis Oncol*. 2022; 6 (1): 43.
6. Clark R, Kenk M, McAlpine K, et al. The evolving role of germline genetic testing and management in prostate cancer: Report from the Princess Margaret Cancer Centre international retreat. *Can Urol Assoc J*. 2021; 15 (12): E623–9.
7. Al Olama AA, Kote-Jarai Z, Berndt SI, et al. A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer. *Nat Genet*. 2014; 46: 1103–9.

Genetsko testiranje pri raku prostate

Genetic testing in prostate cancer

Vida Stegel
Srdjan Novaković

dr. Vita Stegel, spec. lab. med. gen., spec. med. biokem.

znan. svet. dr. Srdjan Novaković, univ. dipl. biol., spec. lab. med. gen.

Oddelek za molekularno diagnostiko, Onkološki inštitut Ljubljana

POVZETEK

Rak prostate je v svetovnem merilu drugi najpogostejši rak pri moških. Genetski dejavniki lahko pomembno zvišajo tveganje za rak prostate. Genetsko testiranje na zarodne patogene različice v genih BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, CHEK2, HOXB13, MLH1, MSH2, MSH6 in PMS2 se izvaja za ocenjevanje ogroženosti bolnika, da zboli za drugimi raki, in za oceno ogroženosti njegovih družinskih članov. Pri metastatskem raku prostate se za zdravljenje uporabljajo tarčna zdravila, kot so zaviralci poli-ADP-riboza polimeraze (PARP) in imunoterapija. Obe vrsti zdravil sta dokazano bolj učinkoviti pri delovanju na tumorje s specifičnimi okvarami v genih, ki so soudeleženi v mehanizmih za popravljanje napak na DNA, t. j. homologne rekombinacije (HR) ali popravljanje neujemanj baz (MMR). Zato molekularnogenetsko testiranje tumorjev bolnikov z rakom prostate uporabljamo za določanje okvar HR in okvar v genih MMR. Kot pomoč pri natančnejši opredelitvi lokaliziranega raka prostate in sub-klasifikaciji glede na verjetnost napredovanja bolezni se v zadnjem času preizkušajo tudi molekularnogenetske preiskave, ki temeljijo na merjenju ekspresije različnih genov v kombinaciji z drugimi kliničnimi in histopatološkimi dejavniki.

Ključne besede: rak prostate, zaviralci poli-ADP-riboza polimeraze, homologna rekombinacija, genetsko testiranje, mutacija

ABSTRACT

Prostate cancer is the second most common cancer in men worldwide. Inherited pathogenic or likely pathogenic variants can significantly increase the risk of prostate cancer. Genetic testing for germline pathogenic variants in the BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, CHEK2, HOXB13, MLH1, MSH2, MSH6, and PMS2 genes is performed to assess personal and family cancer risk. Targeted drugs such as PARP inhibitors and immunotherapy are used to treat metastatic prostate cancer. Both types of drugs have been shown to be more effective in targeting tumors with specific defects in genes involved in DNA repair mechanisms, i.e. homologous recombination (HR) or mismatch repair (MMR). Therefore, molecular genetic testing of prostate cancer tumors is used to identify HR defects and defects in MMR genes. Recently, molecular genetic tests based on the measurement of the expression of different genes in combination with other clinical and histopathological factors have also been tested as an aid for a more precise definition of localized prostate cancer and subclassification of tumors according to the likelihood of disease progression.

Key words: prostatic neoplasms, poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors, homologous recombination, genetic testing, mutation

UVOD

Rak prostate je v svetovnem merilu drugi najpogostejši rak pri moških (GLOBOCAN). Pri raku prostate so najpomembnejši dejavniki tveganja starost, rasa in genetski dejavniki.

DEDNI RAK PROSTATE

Med genetskimi dejavniki, ki pomembno zvečajo ogroženost za raka prostate, so verjetno patogene in patogene različice (mutacije) v genih BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, CHEK2, HOXB13, MLH1, MSH2, MSH6 in PMS2. Ocenjujejo, da imajo nosilci zarodnih mutacij v genih BRCA2 od 2,2- do 8,6-krat večjo verjetnost, da zbolijo, kot splošna populacija, v genih BRCA1 pa 3,7-krat večjo.

Ena od študij navaja, da so med moškimi z rakom prostate, neselekcioniranimi glede na starost ob diagnozi, stopnjo bolezni ob diagnozi ali družinsko anamnezo rakavih bolezni, med geni, povezanimi z dednim rakom prostate, dokazali mutacije v genu BRCA2 pri 4,5 %, v CHEK2 pri 2,6 %, v ATM pri 1,8 %, v genih

MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) pri 1,6 %, v BRCA1 pri 1,2 %, v HOXB13 pri 1 %, v PALB2 pri 0,6 % in v genu NBN pri 0,3 %. Deleži nosilcev mutacij v posameznih genih se sicer med študijami razlikujejo, vendar povsod ostaja največji delež nosilcev mutacij v genu BRCA2.

Delež zarodnih mutacij v genih, vpletenih v popravljanje DNA, je največji v skupini bolnikov z metastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate (mKORP) (11,8-30 %). V skupini z lokaliziranim rakom prostate je delež večji v skupini z visokim tveganjem (6 %) in najmanjši v skupini z nizkim tveganjem (2 %). Predvsem mutacije v genu BRCA2 naj bi bile povezane z agresivnejšim rakom prostate in slabšim izidom bolezni.

Genetsko testiranje na zarodne različice se izvaja za ocenjevanje ogroženosti bolnika, da zbolí za drugimi raki, in za oceno ogroženosti njegovih družinskih članov. Testiranje na zarodne različice se izvaja tudi, kadar je treba opredeliti tarče za načrtovanje zdravljenja (npr. tarčno zdravljenje z zaviralci PARP).

PRIPOROČILA ZA MOLEKULARNOGENETSKO TESTIRANJE ZARODNIH PATOGENIH IN VERJETNO PATOGENIH RAZLIČIC PRI RAKU PROSTATE

Smernice ESMO (angl. European Society for Medical Oncology; Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up) za diagnostiko, zdravljenje in spremljanje bolnikov z rakom prostate iz leta 2020 priporočajo testiranje na prisotnost zarodnih mutacij v genu BRCA2 in drugih genih, ki sodelujejo pri popravljanju poškodb na DNA in so povezani z dednimi raki, pri vseh bolnikih z rakom prostate in družinsko anamnezo raka. Prav tako je priporočen razmislek o testiranju pri vseh bolnikih z metastatskim rakom prostate ne glede na družinsko anamnezo. Smernice ne definirajo podrobneje panela genov.

Smernice NCCN (angl. National Comprehensive Cancer Network: Clinical practice Guidelines in Oncology-Prostate cancer v.1.2023) pri začetni obravnavi bolnika z rakom prostate, ne glede na to, ali gre za lokaliziran, regionalni ali metastatski rak, priporočajo, da če ima bolnik družinsko anamnezo rakov, povezanih z dednim rakom prostate, ga je treba napotiti na genetsko svetovanje in testiranje. Natančna priporočila za oceno, ali je bolnik primeren za napotitev na genetsko svetovanje, so opisana v smernicah NCCN za raka prostate v.1.2023. Pri napotitvi na genetsko svetovanje in testiranje naj bi se upoštevala tudi pri-

poročila, ki so navedena v smernicah NCCN za dedni rak dojk, jajčnikov in trebušne slinavke »NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic«, kjer se rak prostate pojavlja kot del sindroma dednega raka dojk in/ali jajčnikov ali del sindroma Lynch.

Priporočeni panel genov za testiranje na prisotnost zarodnih različic po smernicah NCCN vsebuje gene BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, CHEK2, HOXB13, MLH1, MSH2, MSH6 in PMS2.

POTEK GENETSKEGA TESTIRANJA ZARODNIH RAZLIČIC

Genetsko testiranje na zarodne različice opravimo iz netumorskega tkiva – običajno iz krvi. Iz krvi (odvzete v epruvete EDTA) izoliramo DNA. Genotipizacijo zarodnih mutacij v genih, povezanih z dednim rakom prostate, izvedemo s tarčnim sekvenciranjem druge generacije (NGS). Detektirane različice klasificiramo glede na njihov klinični pomen po smernicah ACMG/AMP (angl. American College of Medical Genetics and Genomics/Association for Molecular Pathology). Na izvidu poročamo patogene in verjetno patogene različice ter različice z neznanim kliničnim pomenom.

Genetsko testiranje na zarodne različice se vedno izvede po predhodnem genetskem svetovanju in informiranju bolnika. Pred odvzemom krvi mora bolnik podpisati soglasje k testiranju. Za primer testiranja z namenom uvedbe zdravljenja je na Onkološkem inštitutu Ljubljana uvedena t. i. hitra klinična pot, kjer svetovanje in pridobitev soglasja pred testiranjem ter napotitev na odvzem krvi lahko poleg kliničnega genetika ali genomskega svetovalca opravi tudi lečeči onkolog, svetovanje po testiranju pa klinični genetik Oddelka za onkološko klinično genetiko.

GENETSKO TESTIRANJE TUMORJEV PRI BOLNIKI Z RAKOM PROSTATE

Z genotipizacijo tumorjev zaznamo somatske (pridobljene), kot tudi zarodne različice. Molekularnogenetsko testiranje tumorja uporabimo za določanje diagnostičnih, prognostičnih in napovednih biomarkerjev. Slednji so povezani z odzivom na zdravljenje s tarčnimi zdravili.

Kot pomoč pri natančnejši opredelitvi lokaliziranega raka prostate in subklasifikaciji glede na verjetnost napredovanja bolezni se v zadnjem času preizkušajo tudi molekularnogenetske preiskave, ki temeljijo na merjenju ekspresije različnih genov v kombinaciji z drugimi kliničnimi in histopatološkimi dejavniki.

RIPOROČILA ZA MOLEKULARNOGENETSKO TESTIRANJE TUMORSKEGA TKIVA ZA NAMEN UVEDBE TARČNEGA ZDRAVLJENJA

Smernice ESMO za obravnavo bolnikov z rakom prostate iz leta 2020 priporočajo pri metastatskem raku prostate testiranje tumorja na okvaro genov homologne rekombinacije ali okvare mehanizma za popravljanje neujemanj baz oz. oceno mikrosatelitske nestabilnosti (MSI). Bolniki z mKORP, ki so že bili zdravljeni s hormonskim zdravljenjem in imajo somatske ali zarodne mutacije v genih BRCA1 ali BRCA2, so primerni za zdravljenje z zaviralci PARP. Tumorji z izgubo izražanja proteinov MMR ali MSI-H (visoka mikrosatelitska nestabilnost) so primerni za zdravljenje s pembrolizumabom.

Smernice NCCN v1.2023 za obravnavo bolnikov z rakom prostate priporočajo, da se molekularno testiranje tumorja (genotipizacija) lahko uporabi za iskanje genetskih biomarkerjev, ki vplivajo na izbiro zdravljenja in/ali možnost vključevanja v klinične študije. Zgolj z genotipizacijo tumorjev ne moremo ločiti med somatskimi in zarodnimi različicami. Za razjasnitev je potrebno dodatno testiranje netumorskega tkiva. Bolnik mora biti pred testiranjem seznanjen s tem, da lahko genotipizacija tumorjev razkrije tudi potencialno zarodne različice in da bo v primeru takih najdb ponovno vabljen na testiranje.

Smernice NCCN priporočajo, da je testiranje tumorja usmerjeno v iskanje sprememb (mutacij) v genih, povezanih s popravljanjem DNA s homologno rekombinacijo (HR), kot so BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, FANCA, RAD51D, CHEK2 in CDK12. V tumorju raka prostate se mutacije v genih HR najpogosteje pojavljajo v genu BRCA2, sledijo ATM, CHEK2, BRCA1 in CDK12 (Tabela 1).

Tabela 1. Pogostost pojavljanja mutacij pri tumorjih prostate v genih, povezanih z DNA popravljivimi mehanizmi homologne rekombinacije.

Gen	Delež somatskih mutacij (%)	Delež zarodnih mutacij (%)	Klinična uporabnost/pomen mutacij za zdravljenje z zaviralci PARP	Klinične študije
ATM	3,7-5	1,6	Zmerna aktivnost zaviralcev PARP kot monoterapije. Študija kombinacije zaviralcev PARP in ATR.	TRITON2, TOPARP-B, TALAPRO-1, TRITON3
BRCA1	1	0,9	Jasno dokazana dobrobit zaviralcev PARP.	PROfound, TRITON 2, TOPARP-B, TALAPRO-1, GALAHAD
BRCA2	6-7	5,4	Jasno dokazana dobrobit zaviralcev PARP.	PROfound, TRITON 2, TOPARP-B, TALAPRO-1, GALAHAD
BRIP1	0,5	0,2	Zelo malo podatkov o dejanski učinkovitosti.	TRITON2
CDK12	2,8-10	NP	Zmerna aktivnost zaviralcev PARP kot monoterapije. Študija kombinacije zaviralca PARP in zaviralca PD1/PDL-1.	TRITON2
CHEK2	1-2	1,9	Zelo malo podatkov o dejanski učinkovitosti. Študija kombinacije zaviralcev PARP in ATR.	TRITON2, TOPARP-B
FANCA	0,1-3	0,1	Zelo malo podatkov o dejanski učinkovitosti.	TRITON2
NBN	0,5-1	0,3	Zelo malo podatkov o dejanski učinkovitosti.	
PALB2	0,5-2	0,4	Potencialna aktivnost zaviralcev PARP.	PROfound, TRITON 2, TOPARP-B, TALAPRO-1
RAD51B	3		Zelo malo podatkov o dejanski učinkovitosti.	TRITON2
RAD51D	2,7	0,4	Zelo malo podatkov o dejanski učinkovitosti.	TRITON2

(Tabela je povzeta po Ridson et al., 2021)

Posamezni zaviralci PARP (npr. olaparib) so po smernicah NCCN lahko uporabljeni pri mKORP z mutacijo v enem od genov: BRCA1, BRCA2, ATM, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D ali RAD54L.

Testiranje tumorja na okvaro MMR ali MSI smernice NCCN priporočajo pri mKORP, lahko tudi pri regionalnem KORP ter pri na kastracijo občutljivem metastatskem raku prostate. Bolniki z mKORP in MSI-H (visoka mikrosatelitska nestabilnost) ali okvaro MMR so primerni za zdravljenje z imunoterapijo (npr. pembrolizumab). Testiranje bremena mutacij v tumorju (t. i. TMB - tumor mutation burden) priporočajo pri metastatskem KORP (NCCN). Smernice NCCN priporočajo še, da molekularno in histološko ovrednotimo biopsijo metastaze, če je to mogoče.

Pri genotipizaciji tumorskega tkiva prostate poleg različic, ki so pomembne za izbiro zdravljenja, lahko detektiramo tudi različice, ki so lahko povezane z neodzivnostjo na hormonsko zdravljenje, npr. različica AR-V7 v genu AR.

Testiranje plazemske cirkulirajoče tumorske DNA (cfDNA) je kot opcija možno le, če bioptičnega materiala tumorskih celic ni mogoče pridobiti. Vzorec za testiranje cfDNA mora biti odvzet med biokemijskim (PSA) ali radiološkim progresom. Potrebna je velika previdnost pri interpretaciji rezultatov testiranja cfDNA zaradi možne interference s klonalno hematopoezo.

Tako smernice NCCN kot ESMO priporočajo, da je treba bolnika napotiti na genetsko svetovanje, če je v tumorju odkrita verjetno patogena ali patogena različica v genih BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, CHEK2, HOXB13, MLH1, MSH2, MSH6 in PMS2.

MOLEKULARNOGENETSKO TESTIRANJE ZA NAMEN UVRŠČANJA LOKALIZIRANEGA RAKA V SKUPINE GLEDE NA TVEGANJE (ANGL. RISK STRATIFICATION)

Nekateri molekularnogenetski testi, ki temeljijo na analizi ekspresije genov, se lahko v kombinaciji s kliničnimi, histopatološkimi in drugimi biomarkerji uporabljajo za uvrščanje lokaliziranih rakov prostate v različne skupine glede na tveganje za ponovitev bolezni (angl. risk stratification) – priporočilo tako NCCN

kot ESMO. Po priporočilih NCCN v1.2023 naj bi se uporabljali testi Decipher, Oncotype DX Prostate in Prolaris.

POTEK GENETSKEGA TESTIRANJA TUMORJA

Genetsko testiranje tumorja ali genotipizacijo tumorja naroči lečeči onkolog ali patolog. Lečeči onkolog ali patolog izbere bioptični material, na katerem se bo izvedlo testiranje, in kaj naj se testira. Bioptični material je običajno fiksiran v formalinu in vklopljen v parafin (FFPE). Iz vzorca FFPE izoliramo DNA in izvedemo tarčno sekvenciranje klinično pomembnih genov z metodo NGS, če je naročena genotipizacija BRCA1/2 in drugih genov HR. Običajno v tem primeru sekvenciranje izvedemo s širšim panelom genov, ki omogoča tudi oceno TMB. Če je naročeno tudi testiranje mikrosatelitske nestabilnosti (MSI), izvedemo test MSI. Za ta namen z metodo PCR pomnožimo 6 regij, kjer ležijo mikrosateliti, in jih analiziramo s fragmentno analizo. Pri metodi določanja MSI je priporočljivo test vzporedno delati na netumorskem tkivu preiskovanja, zato mora napotni zdravnik poleg biopsije tumorskega tkiva navesti tudi biopsijo netumorskega tkiva, če je na voljo, ali pa preiskovanja napotiti na odvzem krvi (epruveta EDTA).

Ker pri raku prostate velik delež biopsij predstavljajo igelne biopsije in je običajno materiala za testiranje malo, je posledično lahko količina izolirane DNA premajhna za uspešno genotipizacijo. Dodatno kakovost DNA poslabša fiksacija v formalinu. Temu primerno je lahko del genotipizacij neuspešen. V tem primeru je smiselno čim prej izvesti genotipizacijo zarodnih različic.

Različice, ki so delektirane v tumorju, klasificiramo glede na njihov klinični pomen po smernicah AMP/ASCO/CAP (Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists). Poročamo klinično pomembne različice (različice, ki imajo pomen za zdravljenje, diagnozo ali prognozo – po veljavnih smernicah), različice s potencialnim kliničnim pomenom in različice z neznanim kliničnim pomenom.

LITERATURA

1. National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer (Version 1.2023). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf. Accessed November 4, 2022.
2. 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.
3. Risdon EN, Chau CH, Price DK, ET AL. PARP Inhibitors and Prostate Cancer: To Infinity and Beyond BRCA. *Oncologist*. 2021; 26 (1):e115–29.
4. Richards S, Aziz N, Bale S, et al; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015; 17 (5): 405–24.
5. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn*. 2017; 19 (1): 4–23.

Slikovne preiskave pri raku prostate danes in jutri: radiologija

Imaging in prostate cancer today and tomorrow: radiology

Andrej Wogrin

Andrej Wogrin, dr. med., Oddelek za radiologijo, Onkološki inštitut
Ljubljana

POVZETEK

Za oceno karcinomov v prostati in lokalno zamejitev se v vsakdanji praksi uporablja multiparametrična magnetnoresonančna preiskava (mp MR), standardizirana po sistemu PI-RADS 2.1 (angl. Prostate Imaging Reporting and Data System). Za opredelitev kategorije PI-RADS 2.1 se uporabljajo T2-obtežene sekvence, difuzijsko obtežene sekvence ter dinamično kontrastno ojačane slike. Magnetnoresonančna preiskava je primerna za odkrivanje malignomov, lokalizacijo sprememb, kot vodilo za biopsijo in zamejitev bolezni. Z naraščajočim številom mp MR-preiskav prostate so se pokazale nove težave in številna vprašanja, ki zahtevajo razmišljujočega, v prihodnost usmerjenega radiologa. Ne glede na kakovost in izkušnost radiologa, ki se ukvarja z diagnostiko raka prostate, je do 20 % klinično pomembnih rakov »spregledanih« oz. opredeljenih kot klinično nepomembnih.

Po drugi strani pa je zaradi benigne patologije veliko sprememb v prostati opredeljenih kot lažno pozitivnih. Z novimi pristopi, kot so radiomika, spremembe pri klasifikaciji ter uvedba novih pristopov, bo v prihodnosti MR-preiskava prostate postala še uspešnejše orodje za diagnostiko in spremljanje bolnikov z rakom prostate.

Ključne besede: rak prostate, MRI prostate, PIRADS 2.1, radiomika, MR TRUZ

ABSTRACT

Multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI), standardized according to the PI-RADS 2.1 system (angl. Prostate Imaging Reporting and Data System). For definition of PI-RADS category 2.1, T2-weighted, diffusion sequences and dynamically contrast-enhanced, are used. Magnetic resonance examination is suitable for detecting malignancies, localization of changes, as a guide for biopsy and staging in the prostate. With the increasing number of mpMR examinations of the prostate, new problems and many questions have emerged that require a forward-thinking radiologist. Regardless of the quality and experience of the radiologist dealing with prostate diagnostics, up to 20% of clinically important carcinomas are “overlooked” or defined as clinically insignificant. On the other hand, due to benign pathology, many changes in the prostate are defined as false positives. With new approaches, such as radiomics, changes in classification and the introduction of new approaches, in the future MR of the prostate will become an even more successful tool for the diagnosis and monitoring of patients with prostate carcinoma.

Keywords: prostate cancer, prostate MRI, PIRADS 2.1, radiomics, MRI TRUS

UVOD

Multiparametrična magnetnoresonančna (mp MR) preiskava prostate, še posebej standardizirana po protokolu PI-RADS 2.1 (angl. Prostate Imaging Reporting and Data System), omogoča topografsko opredelitev fokusov karcinoma v prostati in opredelitev lokalne ter regionalne prizadetosti. Na podlagi MR-preiskav se lahko izognemo nepotrebnim biopsijam, na voljo so nam nove možnosti zdravljenja (aktivno opazovanje), bolj natančno načrtovanje biopsij ter ne nazadnje tudi možnost fokalnega zdravljenja.

Zaradi zagotavljanja kakovosti same MR-preiskave in standardizacije izvidov je bila leta 2019 uvedena prenovljena klasifikacija PI-RADS 2.1. Klasifikacija naj bi izboljšala odkrivanje, lokalizacijo, zamejitev bolezni ter opredelila verjetnost eventualnega raka prostate pri bolnikih, ki še niso imeli predhodne biopsije oz. za opredelitev eventualnih dodatnih fokusov pri že potrjenem raku prostate.

Z naraščajočim številom opravljenih MR-preiskav prostate, MR-vodenih biopsij prostate s fuzijo oz. neposredno pod MR-nadzorom ter študijami se je izkazalo, da MR-preiskava prostate s seboj prinaša tudi številne nove težave in omejitve.

IZZIVI MAGNETNORESONANČNE PREISKAVE DANES

Vedno večje število bolnikov opravi MR-preiskavo prostate pred prvo biopsijo – oportunistično presejanje?

Bolj pogosta scenarija pa sta, da je bolnik po negativni sistemski biopsiji prostate z naraščajočo vrednostjo PSA ali pa je bolnik po pozitivni biopsiji prostate z nizko stopnjo po Gleasonu 3 + 3, 3 + 4 oz. ISUP 1 ali 2 s kliničnim vprašanjem o aktivnem spremljanju bolnika. Tudi začetno navdušenje nad uporabo fuzijske MR-biopsije ter MR-vodene biopsije se je počasi zmanjšalo in pokazalo svoje omejitve.

V prihodnosti bo treba poskušati odgovoriti na izzive, ki zadevajo samo MR-preiskavo, ter tudi težave pri vodenju biopsije z uporabo MR.

Kljub napredku in dostopnosti modernih, tudi 3T MR-aparatov v Sloveniji kakovost preiskav v vseh centrih ni primerljiva. Neustrezni parametri slikanja, premikanje bolnika med preiskavo, plin v rektumu in peristaltika črevesja, kovinski predmeti so lahko še vedno velika težava pri MR-preiskavah. Druga težava pri kakovosti MR-preiskav in izvidov je tudi strokovno znanje in izkušnje radiologa, ki interpretira preiskavo. Kljub številnim izobraževanjem in tečajem ter uporabi klasifikacije PIRADS še vedno prihaja do velike variabilnosti pri oceni lezij v prostati, predvsem pri lezijah PIRADS 3 in PIRADS 4.

Omejitev pri oceni klinično pomembnih rakov prostate predstavlja tudi dejstvo, da po podatkih v literaturi med 5 in 20 % rakov na MR-preiskavi ni vidnih oz. so ocenjeni kot klinično nepomembni.

Poleg lažno negativnih rezultatov ima MR-preiskava prostate zaradi benignih sprememb predvsem v prehodni coni tudi veliko lažno pozitivnih rezultatov. Okužba, kronične spremembe in hiperplazija so lahko vzrok za lažno pozitivne vrednosti pri lezijah PIRADS 4, po podatkih v literaturi tudi do 80 %.

Težave nastajajo tudi pri MR-UZ biopsiji prostate, saj je še vedno veliko teža zamud pri zlitju MR-preiskave z UZ-preiskavo prostate, vir napak pa je lahko tudi sama punkcija zaradi gibanja nefiksirane sonde s punkcijskim nastavkom.

MAGNETNORESONANČNA PREISKAVA JUTRI

Za ustrezno kakovost centrov in MR-preiskav tudi v luči predvidenega organiziranega presejanja za raka prostate bo v prihodnosti verjetno po zgledu mamografije treba certificirati centre, ki se bodo ukvarjali z diagnostiko raka prostate. Tudi radiologi, ki se bodo ukvarjali z diagnostiko raka prostate, bodo morali opraviti standardizirano izobraževanje ter biti vključeni v nadzor kakovosti dela.

Za odpravo težav z lažno pozitivnimi in lažno negativnimi spremembami v prostati ter tudi kot pomoč pri interpretaciji in zmanjšanju variabilnosti med posameznimi odčitovalci MR-preiskav bodo v prihodnosti poskrbeli algoritmi za računalniško podprto diagnostiko ter metode strojnega učenja. Z uporabo radiomike se bo ocena MR-slik izboljšala ter delno avtomatizirala, verjetno bo prišlo tudi do uvedbe novih slikovnih biomarkerjev, ki jih samo z našim vidom ne moremo zaznati.

Verjetno bo prišlo tudi do revizije same klasifikacije PIRADS, saj so spremembe za uvrstitev v posamezno kategorijo preveč subjektivne in premalo kvantificirane – možnost uporabe vrednosti ADC map, kinetika pri kontrastnem slikanju ali kvantificirana perfuzija. Z uvedbo novih metod in sprememb pri klasifikaciji bi verjetno povečali odkrivanje klinično pomembnih rakov, ki zahtevajo zdravljenje, hkrati bi bolj ustrezno omejili tudi skupino bolnikov, pri katerih prihaja v poštev aktivno spremljanje.

Tudi pri sami izvedbi MR-UZ fuzijske biopsije bodo v prihodnosti uporabljeni sistemi za avtomatsko sinhronizacijo modalitete ter verjetno uporabo robotskih »rok«, ki bodo omogočale izredno natančno biopsijo sprememb v prostati.

Pri oceni razsoja raka prostate se bo v prihodnosti uporabljala preiskava PET/MR s specifičnimi izotopi v centrih, ki si to lahko privoščijo. V ostalih centrih bo za razsoj in spremljanje zdravljenja verjetno uvedena MR-preiskava celotnega telesa s kvantifikacijo ADC map za oceno dinamike skeletnih zasevkov.

LITERATURA

1. Professionals S-O. EAU Guidelines: Prostate Cancer [internet]. Uroweb. [citirano 2022 Nov 21]. Dosegljivo na: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
2. Maria Clara Fernandes, Onur Yildirim ,Sungmin Woo1,Hebert Alberto Vargas,Hedvig Hricak. The role of MRI in prostate cancer: current and future directions. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* (2022) 35:503–21.
3. Clare M C, Tempany, MD, Peter R Carroll, MD, MPH, Michael S Leapman, MD. The role of magnetic resonance imaging in prostate Cancer. [citirano 2022 Nov 21]. <https://www.uptodate.com/contents/the-role-of-magnetic-resonance-imaging-in-prostate-cancer>
4. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Hider MA, et al. Prostate imaging reporting and data system version 2.1: 2019 update of prostate imaging reporting and data system version 2. *Eur Urol*. 2019; 76: 340–51.
5. Turkbey B, Choyke PL. Future Perspectives and Challenges of Prostate MRI. *Radiol Clin North Am*. 2018; 56 (2): 327–37.

Slikovne preiskave pri raku prostate danes in jutri:

Molekularna slikovna diagnostika Imaging in prostate cancer today and tomorrow: molecular imaging

Luka Ležaić

Doc. dr. Luka Ležaić, dr. med., Klinika za nuklearno medicino,
Univerzitetni klinični center Ljubljana

POVZETEK

Molekularne slikovne diagnostične metode imajo pri raku prostate kot eni najpogostejših rakavih bolezni pri moških osrednjo vlogo, posebno z uveljavitvijo ligandov za prostato specifičnega membranskega antigena (PSMA), ki ga prikazemo s pozitronsko emisijsko tomografijo s pridruženo računalniško tomografijo (PET/CT) in ki dopolnjuje ali nadomešča druge slikovne diagnostične metode. Zaradi visoke občutljivosti so se preiskave uveljavile pri odločanju o nadaljnjem zdravljenju v kontekstu ponovne zamejitve bolezni pri biokemični ponovitvi po zdravljenju z namenom ozdravitve, posebno PET/CT s PSMA pa tudi v kontekstu izhodiščne zamejitve. Zaradi visoke občutljivosti se metoda vedno pogosteje uporablja za odločitev pri zdravljenju metastatskega (hormonsko občutljivega in na kastracijo odpornega) raka prostate, kjer se odločamo na podlagi števila in volumna metastaz (v metastaze usmerjeno proti sistemskemu zdravljenju), pri napredovalem, na kastracijo odpornem raku prostate pa je preiskava nepogrešljiva pri odločanju glede sistemskega radionuklidnega zdravljenja.

Ključne besede: rak prostate, molekularna slikovna diagnostika/nuklearna medicina, PET/CT, PSMA, holin, FACBC

ABSTRACT

Molecular imaging diagnostic methods play a central role in prostate cancer as one of the most common cancers in men, especially with the implementation of prostate specific membrane antigen (PSMA) ligands, which are depicted by positron emission tomography with associated computed tomography (PET/CT) and complements or replaces other diagnostic imaging methods. Due to their high sensitivity, these investigations have an established role in deciding on further treatment in the context of restaging in biochemical recurrence after treatment with a view to recovery, PSMA PET/CT in particular also in the context of initial staging. Due to its high sensitivity, the method is increasingly used to direct treatment of metastatic (hormone sensitive and castration-resistant) prostate cancer, where the decision is based on the number and volume of metastases (metastasis-directed vs. systemic treatment), while in advanced castration-resistant prostate cancer, the investigation is indispensable in deciding on systemic radionuclide therapy.

Keywords: prostate cancer, molecular imaging/nuclear medicine, PET/CT, PSMA, choline, FACBC

UVOD

Rak prostate je z izjemo nemelanomskega kožnega raka v Republiki Sloveniji najpogostejši rak pri moških. Pri približno četrtini bolnikov je narava bolezni agresivna, z visokim tveganjem za slabši izid. Ocena prisotnosti in razširjenosti bolezni pomembno vpliva na izbiro zdravljenja in posledično na končni izid.

Molekularna slikovna diagnostika raka prostate je posebno v zadnjem desetletju pomembno napredovala. Sprva omejena na scintigrafijo skeleta kot dodatek strukturnim oz. radiološkim slikovnim preiskavam (magnetnoresonančno slikanje medenice, MRI; računalniška tomografija toraksa in abdominalna, CT) v izhodiščni zamejitvi bolezni pri bolnikih z višjim tveganjem je z uvedbo novih molekularnih slikovnih diagnostičnih metod postopoma prevzemala vse pomembnejše mesto.

IZHODIŠČNA ZAMEJITEV RAKA PROSTATE

Uporaba slikovnih diagnostičnih metod pri izhodiščni zamejitvi raka prostate je odvisna od stopnje tveganja za napredovalo bolezen in je indicirana pri bolnikih s srednjim in visokim tveganjem (ISUP 3 in več) in pri nekaterih preiskavah pri simptomatskih bolnikih. Scintigrafija skeleta je občutljiva preiskava, ki odraža povišano osteoplastno aktivnost; uporabnost je povezana s pretežno osteoplastno aktivnimi, kasneje strukturno sklerotičnimi zasevki raka prostate. Novejša, s pozitronskim sevalcem fluorom-18 (^{18}F , natrijev fluorid, $\text{Na}[^{18}\text{F}]$) izvajana pozitronska emisijska tomografija z računalniško tomografijo (PET/CT) ima še nekoliko večjo diagnostično vrednost, ki pa zaradi omejene dostopnosti in opredelitve zgolj skeletnega sistema ni v široki uporabi. Obe preiskavi pri oceni razširjenosti bolezni opredeljujeta le skeletne strukture. Slednjo pomanjkljivost odpravljajo novejša molekularna slikovna diagnostična metoda, ki poleg skeleta ocenjujejo tudi mehka tkiva: strukturni analogi fosfolipidov, označeni z ogljikom-11 (^{11}C) ali ^{18}F ($[^{11}\text{C}]$ holin, $[^{18}\text{F}]$ fluoroholin) – odraz proliferacije in sinteze celičnih membran, s ^{18}F označene aminokisline ($[^{18}\text{F}]$ FACBC) – odraz sinteze beljakovin). Z višjo občutljivostjo kot običajne zamejitvene preiskave prikažejo skeletne zasevke pred izrazito mineralizacijo, kot tudi mehkotkivne zasevke (področne in oddaljene bezgavke, zasevke v skeletu in visceralnih organih). Občutljivost preiskav je manj primerna za opredelitev primarnega procesa v prostati.

V zadnjem desetletju zaradi pomembno večje diagnostične vrednosti preiskave nadomešča PET/CT membranskega antigena, značilnega za prostato (angl. prostate specific membrane antigen, PSMA). PSMA je transmembranska beljakovina oz. receptor z veliko zunajcelično komponento, izražen z visoko gostoto na površini več kot 90 % rakov prostate, na katero se veže ligand, označen z galijem-68 (^{68}Ga) ali ^{18}F . Občutljivost preiskave je glede na rezultate randomizirane raziskave (proPSMA) višja od običajnih zamejitvenih preiskav (področne in oddaljene bezgavke, oddaljeni zasevki) in posledično vpliva na izbiro zdravljenja (kirurško ali obsevalno zdravljenje z namenom ozdravitve, v metastaze usmerjeno ali sistemsko zdravljenje), ni pa še na voljo dokončnih podatkov glede vpliva na dolgoročno preživetje; preiskava kljub visoki občutljivosti ne nadomešča kirurške odstranitve področnih bezgavk. Pri opredelitvi primarnega procesa v prostati dopolnjuje MR-preiskavo.

PONOVNA ZAMEJITEV PRI BIOKEMIČNI PONOVITVI BOLEZNI

Po izhodiščnem zdravljenju z namenom ozdravitve pri do 20 % bolnikov med sledenjem ugotavljamo vztrajno, pri do 50 % bolnikov pa ponovno povišano vrednost PSA, kar običajno pomeni vztrajajočo ali ponovno bolezen. Ugotavljanje prisotnosti in mesta vztrajajoče oz. ponovitve bolezni pomembno vpliva na nadaljnjo izbiro zdravljenja (reševalno, v metastaze usmerjeno ali sistemsko zdravljenje).

Običajne zamejitvene preiskave so posebno pri nizkih vrednostih PSA slabo občutljive. Molekularne slikovne diagnostične metode so zaradi višje občutljivosti indicirane pri vrednostih PSA po kirurškem zdravljenju nad 1 ng/ml (PET/CT s [18F]fluoroholinom, [18F]FACBC) oz. že pri 0,2 ng/ml (PSMA PET/CT), po obsevanju pa pri porastu za 2 ng/ml nad nadir pri ugotavljanju področnih in oddaljenih bezgavk oz. zasevkov. Pri opredelitvi vztrajajoče oz. ponovne bolezni v prostatični loži PSMA PET/CT dopolnjuje MR-preiskavo.

NA KASTRACIJO ODPOREN RAK PROSTATE

V naravnem poteku bolezni pri do 20 % bolnikov na hormonskem zdravljenju po petih letih spremljanja ob nizkih serumskih vrednostih testosterona ugotavljamo porast vrednosti PSA ali pojav zasevkov. Pri bolnikih z metastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate (KORP) po odpovedi zdravljenja z novejšimi antiandrogeni in kemoterapijo s taksani prihaja v poštev sistemsko tarčno radionuklidno zdravljenje, odobreno na podlagi randomiziranih raziskav VISION in TheraP. Izraženost PSMA na površini tumorskih celic praviloma narašča z dediferenciacijo in neodzivnostjo na hormonsko zdravljenje, zato lahko ustrezno izraženost PSMA obvezno potrdimo s preiskavo PSMA PET/CT, za namen zdravljenja pa diagnostični radionuklid (pozitranski sevalec ^{68}Ga) nadomestimo s terapevtskim (sevalec beta, praviloma lutecij-177, ^{177}Lu); uporabo enakega vektorja za diagnostične in terapevtske namene imenujemo teranostični pristop.

BODOČNOST

Poleg naštetih uveljavljenih indikacij v posameznih kontekstih pričakujemo v poteku naslednjega desetletja utrditev obstoječih in uveljavitev novih indikacij molekularnih slikovnih diagnostičnih metod (predvsem PSMA PET/CT) v obravnavi raka prostate.

Pri postavitvi diagnoze raka prostate bo PSMA PET/CT uporabljana v kombinaciji z MR-preiskavo pri izhodiščni in/ali ponovljeni ciljani biopsiji prostate, ob potrjeni ustrezno visoki negativni napovedni vrednosti pa pri odločanju glede biopsije (raziskava PRIMARY). Pri izhodiščni zamejitvi raka prostate bo PSMA PET/CT postopoma nadomestila ostale preiskave kot preiskava izbora (raziskava proPSMA), prav tako pri biokemični ponovitvi bolezni. Pri metastatskem raku prostate bo kot preiskava izbora zaradi visoke občutljivosti ključna pri opredelitvi statusa oligometastatske bolezni in omogočila ustrezno usmerjeno zdravljenje (predvsem obsevalno, v manjši meri interventno ali kirurško) in spremljanje učinkovitosti zdravljenja. Obenem bo pri razširjeni metastatski bolezni po eni strani nadomestila, po drugi sčasoma ponovno definirala kategorije visokega in nizkega volumna bolezni, kot ju poznamo iz raziskav CHAARTED in LATITUDE na podlagi morfoloških slikovnih diagnostičnih metod. Še naprej bo odločilna pri izboru bolnikov za sistemsko radionuklidno tarčno zdravljenje pri metastatskem KORP, ki bo postopoma uporabljeno vedno višje v shemah zdravljenja, pri metastatski bolezni v fazi hormonske občutljivosti kot tudi v kombinaciji z ostalimi modalnostmi sistemskega zdravljenja (novejši antiandrogeni, zaviralci PARP, ipd.), obenem pa že pred zdravljenjem posredovala prognostično oceno glede izida. Čeprav vpliv hormonskega zdravljenja na izraženost PSMA še ni dokončno pojasnjen, bo PSMA PET/CT postopoma uveljavljena preiskava pri spremljanju učinkovitosti različnih modalnosti sistemskega zdravljenja.

Pri do 10 % bolnikov z rakom prostate je izraženost PSMA na površini tumorskih celic nizka ali odsotna. V razvoju so nove molekularne slikovne diagnostične metode, usmerjene v nove tarče (angl. gastrin-releasing polypeptide receptor, GRPR), ki bodo uporabne pri posameznih podskupinah bolnikov – tako za diagnostične kot tudi terapevtske namene.

ZAKLJUČEK

Molekularne slikovne diagnostične in teranostične metode (predvsem PSMA PET/CT) postopoma zavzemajo osrednjo vlogo v obravnavi bolnikov z rakom prostate v vseh fazah bolezni.

LITERATURA

1. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, et al.; proPSMA Study Group Collaborators. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet*. 2020; 395 (10231):1208–16.
2. Emmett L, Buteau J, Papa N, et al. The Additive Diagnostic Value of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Computed Tomography to Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Triage in the Diagnosis of Prostate Cancer (PRIMARY): A Prospective Multicentre Study. *Eur Urol*. 2021; 80 (6): 682–9.
3. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al.; VISION Investigators. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration- Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021; 385 (12): 1091–103.
4. Mei R, Farolfi A, Morigi JJ, et al. The role of prostate-specific membrane antigen PET/computed tomography in the management of prostate cancer patients: could we ask for more? *Curr Opin Urol*. 2022; 32 (3): 269–76.
5. Ceci F, Castellucci P, Polverari G, et al. Clinical application of Fluciclovine PET, choline PET and gastrin-releasing polypeptide receptor (bombesin) targeting PET in prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2020; 30 (5): 641–8.

Aktivno opazovanje bolnikov z rakom prostate

Active surveillance of patients with prostate cancer

Andraž Kondža

Andraž Kondža, dr. med., Klinični oddelek za urologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

POVZETEK

Rak prostate je najpogostejši rak pri moških in predstavlja pomembno breme za javnozdravstveni sistem. Večino rakov prostate odkrijemo v zgodnji, lokalizirani fazi. Polovica novo odkritih rakov prostate ima značilnosti, ki jih povezujemo z nizkim tveganjem za napredovanje bolezni. Zgodnje odkrivanje raka prostate je povezano s prekomernim diagnosticiranjem in zdravljenjem. Aktivno opazovanje je strategija zdravljenja, pri kateri izbrane bolnike z nizko rizičnim rakom prostate spremljamo po vnaprej določenem protokolu. Aktivno opazovanje omogoča zgodnjo prepoznavo morebitnega napredovanja bolezni in pravočasno aktivno zdravljenje, pri ostalih bolnikih pa lahko z opazovanjem nadaljujemo in se tako izognemo prekomernemu zdravljenju in bolnikom prihranimo možne neželene učinke aktivnega zdravljenja. Raziskave so usmerjene v razširitev vključitvenih kriterijev in optimizacijo protokolov aktivnega opazovanja, za katere želimo, da bi bili bolnikom čimbolj prijazni, hkrati pa učinkoviti in varni. Ob uvedbi državnega organiziranega presejalnega programa za raka prostate je pričakovati dodaten porast števila bolnikov z novo odkritim nizko rizičnim rakom prostate, s tem pa kandidatov za aktivno opazovanje.

Ključne besede: rak prostate, aktivno opazovanje

ABSTRACT

Prostate cancer is the most common cancer in men and represents a significant burden for the public health systems. Most prostate cancers are detected at an early, localized stage, and half of newly diagnosed prostate cancers have charac-

teristics associated with low risk of disease progression. Early detection of prostate cancer is associated with overdiagnosis and overtreatment. Active surveillance represents a management strategy for carefully selected patients with low-risk prostate cancer. Active surveillance protocols allow early recognition of disease progression and prompt curative treatment. On the other hand active surveillance reduces overtreatment and potential treatment side effects if there are no signs of disease progression. The research is aimed at expanding the inclusion criteria and optimization of active surveillance protocols, which should be patient friendly, effective and safe. With introduction of national screening programs for prostate cancer we expect an increase in low-risk prostate cancer incidence and number of patients eligible for active surveillance.

Keywords: prostate cancer, active surveillance

UVOD

Rak prostate je najpogostejši rak pri moških. Zaradi visoke incidence in prevalence predstavlja pomembno breme za javnozdravstveni sistem. Po ocenah zbolijo za čas življenja eden od sedmih moških, tri četrtine v starostni skupini 50–74 let, povprečna starost ob postavitvi diagnoze je 67 let. Primeri pred 50. letom so redki, prevalenca se zvišuje s starostjo. Za raka prostate je v splošnem značilen počasen naraven potek bolezni, večina bolnikov, ki so zboleli z rakom prostate, umre zaradi drugih, nepovezanih vzrokov. Zaradi raka prostate umre eden od 40 moških v povprečni starosti 77 let.

Osrednjo vlogo pri diagnostiki in spremljanju bolnikov z rakom prostate ima za prostato specifični antigen (PSA). Trenutno k zgodnjemu odkrivanju raka prostate pristopamo individualizirano, s presejanjem moških, ki imajo povečano tveganje, da bodo zboleli za rakom prostate. Zgodnje odkrivanje raka prostate s testom PSA dokazano zmanjša umrljivost zaradi raka prostate in zniža število primerov napredovale bolezni, ki so povezani z visokimi stroški in neželenimi učinki zdravljenja in slabšo kakovostjo bolnikovega življenja. Hkrati ima zgodnje odkrivanje raka prostate s testom PSA tudi negativne posledice, saj vodi v prekomerno diagnosticiranje in zdravljenje.

Urologi si z različnimi strategijami prizadevamo, da bi zmanjšali prekomerno diagnosticiranje in zdravljenje. V zadnjem desetletju se je tako v klinični praksi uveljavilo aktivno opazovanje bolnikov z nizko rizičnim rakom prostate kot alternativa takojšnji radikalni operaciji ali obsevanju.

V zadnjih letih je pozornost ponovno usmerjena k sistematičnemu presejanju zdrave asimptomatske moške populacije (angl. PSA screening). Evropska komisija je na podlagi pozitivnih rezultatov dolgoletnih študij zavzela stališče, s katerim spodbuja države EU k uvedbi državnih presejalnih programov za raka prostate. Pričakovati je, da bo s tem dodatno naraslo število bolnikov z novo odkritim rakom prostate v zgodnji fazi, ki bodo primerni kandidati za aktivno opazovanje.

AKTIVNO OPAZOVANJE (angl. active surveillance)

S pomočjo testiranja PSA in različnih strategij zgodnjega odkrivanja raka prostate odkrijemo večino (70–80 %) primerov v zgodnji, lokalizirani fazi. Približno polovica novo odkritih rakov prostate ima značilnosti, ki jih povezujemo z nizkim tveganjem za napredovanje bolezni. Večine teh bolnikov rak prostate za čas njihovega življenja ne bo življenjsko ogrožal, zato je pomembno, da se poskušamo izogniti prekomernemu oz. nepotrebnemu zdravljenju, ki lahko povzroča dolgoročne neželene učinke in pomembno negativno vpliva na kakovost bolnikovega življenja.

Aktivno opazovanje je strategija zdravljenja, pri kateri bolnike z nizko rizičnim rakom prostate in vsaj 10-letno pričakovano življenjsko dobo natančno spremljamo s kontrolnimi preiskavami po vnaprej določenem protokolu. Namen aktivnega opazovanja je kurativen, zato je ključno, da s kontrolnimi preiskavami zgodaj prepoznamo morebitno napredovanje bolezni (reklasifikacija) in pričnemo s pravočasnim aktivnim zdravljenjem bolnika. Tako bolnikom zamaknemo ali prihranimo potencialne neželene učinke radikalnega zdravljenja.

Trenutna priporočila glede aktivnega opazovanja izhajajo iz raziskave DETECTIVE, pri kateri so sodelovale mednarodne urološke in onkološke organizacije. Sistematičen pregled literature je pokazal, da so raziskave na temo aktivnega opazovanja heterogene, nedosledne in variabilne v kliničnih praksah, zato obstaja več nejasnosti glede najboljše strategije. Razlike se pojavljajo pri vključenih kriterijih, protokolih spremljanja in kriterijih za reklasifikacijo, na podlagi katerih se odločamo za pričetek aktivnega zdravljenja. S pomočjo vprašalnikov in izjav, ki pokrivajo različna področja aktivnega opazovanja, so dosegli 70-% konsenz, ki služi kot usmeritev, dokler ne bodo na voljo priporočila na podlagi rezultatov prospektivnih raziskav.

VKLJUČITVENI KRITERIJI ZA AKTIVNO OPAZOVANJE

Poleg prognostično ugodnih značilnosti raka prostate (tabela 1) mora imeti bolnik vsaj 10 let pričakovane življenjske dobe. Starost ni kriterij za izključitev bolnikov, pri oceni je treba upoštevati bolnikovo splošno zdravstveno stanje. Previdni moramo biti pri zelo mladih moških z dolgo pričakovano življenjsko dobo in bolnikih z dejavniki tveganje za agresivno bolezen (dedna komponenta, rasa).

Tabela 1. Najpogostejše uporabljeni vključitveni kriteriji za aktivno opazovanje bolnikov z rakom prostate. ISUP – angl. International Society of Urological Pathology, ECE – ekstrakapsularna ekstenzija, LVI – limfovaskularna invazija, PSA-D – gostota PSA.

Prognostična skupina ISUP 1 (glede izključitvenih kriterijev ni konsenza)

Prognostična skupina ISUP 2 (PSA<10, <cT2a, <10% Gleason 4, ≥3 pozitivne biopsije z ≥50% zajetosti)

Odsotnost: kribriformnega vzorca rasti, intraduktalnega karcinoma, ECE, LVI, perinevralne invazije

Stadij < T2c*

PSA-D < 0,15 ng/ml/cc (ni konsenza)

*T2c = zajetost obeh strani prostate

Multiparametrična magnetna resonanca oz. mp MR (angl. multiparametric magnetic resonance imaging, mpMRI) prostate ima v zadnjih letih pomembno vlogo pri diagnostiki raka prostate, v klinični praksi jo danes opravi večina bolnikov pred biopsijo prostate. Kombinacija mp MR prostate s tarčno in sistemsko biopsijo prostate omogoča bolj zanesljivo izbiro ustreznih kandidatov za aktivno opazovanje, pri teh bolnikih je manj nediagnosticiranih klinično pomembnih rakov prostate (ISUP≥2) in kasnejših reklasifikacij. Pri bolnikih, ki jih aktivno opazujemo le na podlagi sistemske biopsije prostate, se priporoča potrditvena biopsija v roku 6–12 mesecev zaradi nevarnosti napačne klasifikacije (angl. understaging). Priporočeno je, da bolnik pred potrditveno biopsijo opravi mp MR prostate, pri biopsiji pa odvzamemo tarčne in sistemske vzorce. Tako reklasificiramo do 40 % bolnikov, ki nato potrebujejo radikalno zdravljenje.

Bolnikom, ki so kandidati za aktivno opazovanje, je treba natančno pojasniti namen, cilj in potek zdravljenja. Zaradi pogostih kontrol in preiskav, med katere spadajo tudi za bolnika neprijetne rebiopsije prostate, morajo biti bolniki psihosocialno stabilni, motivirani in sodelujoči. Pomembno je, da bolnik razume namen aktivnega opazovanja, s katerim se mora strinjati in upoštevati možnost kasnejšega napredovanja bolezni in potrebe po aktivnem zdravljenju. Upoštevati je treba želje bolnikov, ki so kandidati za aktivno opazovanje, vendar želijo takojšnje radikalno zdravljenje, kot tudi želje bolnikov, ki želijo aktivno opazovanje kadarkoli kasneje prekiniti.

PROTOKOL AKTIVNEGA OPAZOVANJA

Večina protokolov aktivnega opazovanja priporoča kontrolne digitorektalne preglede prostate oz. DRP (angl. digital rectal examination, DRE), kontrole vrednosti PSA in ponovne biopsije prostate (tabela 2). Največjo težavo za bolnike predstavljajo ponovne biopsije prostate, ki so invazivne, neprijetne, z možnimi resnimi neželenimi učinki. Rebiopsije pomembno negativno vplivajo na bolnikovo kakovost življenja in so pomemben vzrok za slabo sodelovanje bolnika oz. opustitev aktivnega opazovanja.

Kontrolna mp MR prostate predstavlja privlačno, bolniku prijazno alternativo rebiopsijam, vendar zaenkrat ni dovolj dokazov, da bi z njo lahko varno nadomestili rebiopsije. Glede frekvence in intervala kontrolnih mp MR prostate ni konsenza, priporoča se, da jo opravimo ob porastu vrednosti PSA, spremembi oz. suspektne DRP in pred načrtovanimi rebiopsijami. Napredovanje bolezni, vidno na mp MR, je močan napovedni dejavnik za histološki progres, zato se v takem primeru priporoča rebiopsija.

Kljub prizadevanjem, da bi bolnike nadzorovali čim bolj neinvazivno, ostajajo rebiopsije prostate priporočen standard in so temelj za morebitno reklasifikacijo. Pred načrtovano rebiopsijo se priporoča mp MR prostate, odvzeti je treba tarčne in sistemske vzorce.

Tabela 2. Protokol aktivnega opazovanja glede na konsenz raziskave DETECTIVE. PI-RADS – angl. prostate imaging reporting and data system, mpMRI – angl. multiparametric magnetic resonance imaging, PSA – za prostato specifični antigen, DRE – angl. digital rectal examination.

Preiskava	Priporočen interval
DRE	Vsaj enkrat letno
PSA	Na 6 mesecev
Rebiopsija prostate	Priporočena znotraj prvih 2 let aktivnega opazovanja, nato enkrat na 3 leta (tudi v primeru odsotnosti progressa drugih parametrov). Pred rebiopsijo se priporoča mp MR prostate. Priporoča se odvzem tarčnih in sistemskih vzorcev.
	• V primeru mp MR progressa: višji PI-RADS, večji volumen znane lezije, višji stadij T, nova lezija v prostati, pojav zasevkov v bezgavkah ali kosteh • V primeru spremembe / progressa pri DRE • V primeru porasta vrednosti PSA (ni konsenza glede vrednosti)
Kontrolni MRI prostate	- Ni jasnih priporočil glede frekvence / intervala - Priporočen pred načrtovano rebiopsijo - Priporočen v primeru vrednosti PSA in ali susp / spremembe DRE

RAZLOGI ZA PREKINITEV AKTIVNEGA OPAZOVANJA

Aktivno opazovanje prekinemo v primeru histološkega progressa, dokazanega z rebiopsijo (reklasifikacija). Porast vrednosti PSA, sprememba v kinetiki PSA in progres, viden na mp MR, niso zadosten razlog za reklasifikacijo, v teh primerih je potrebna rebiopsija.

Aktivno opazovanje lahko kadarkoli prekinemo na željo bolnika (želja po aktivnem zdravljenju, psihično breme raka, anksioznost, depresija). Radikalno zdravljenje lahko bolniku priporočimo tudi, kadar neinvazivne preiskave kažejo na progres bolezni, bolnik pa ne želi ponovne biopsije prostate.

Pri odločitvi glede radikalnega zdravljenja je pomembno, da upoštevamo bolnikovo splošno zdravstveno stanje in pričakovano življenjsko dobo, ki mora biti daljša od 10 let. Bolnike s krajšo pričakovano življenjsko dobo, pri katerih ni znakov za napredovanje, lahko pričnemo spremljati z nadzorovanim opazovanjem.

NADZOROVANO OPAZOVANJE

Treba je razlikovati med aktivnim opazovanjem in nadzorovanim opazovanjem (angl. watchful waiting). Pri slednjem gre za konzervativno opazovanje asimptomatskih bolnikov z lokaliziranim rakom prostate vseh rizičnih skupin, ki imajo manj kot 10 let pričakovane življenjske dobe. Osnova za ta pristop so študije, ki so primerjale radikalno prostatektomijo z nadzorovanim opazovanjem. Študije so pokazale boljše preživetje pri bolnikih, ki so bili operirani, vendar šele po 10 letih opazovanja. V klinični praksi se za nadzorovano opazovanje odločamo pri starejših bolnikih s pridruženimi boleznimi, ki niso kandidati za agresivno lokalno radikalno zdravljenje oz. jim radikalno zdravljenje zaradi kratke pričakovane življenjske dobe ne bo prineslo dobrobita. Pri nadzorovanem opazovanju nimamo v naprej definirane protokola, prilagojeno je posameznemu bolniku. Pri spremljanju smo pozorni predvsem na pojav simptomov in znake, ki bi kazali lokalno oz. sistemsko napredovanje bolezni. Namen nadzorovanega opazovanja je paliativen, zdravljenje simptomatsko, cilj pa ohranjanje bolnikov kakovosti življenja.

ZAKLJUČEK

Aktivno opazovanje je vedno bolj pogosto uporabljena strategija zdravljenja bolnikov z nizko rizičnim in začetnim srednje rizičnim rakom prostate, ki imajo več kot 10-letno pričakovano življenjsko dobo. Aktivno opazovanje omogoča varno odložitev oz. izogibanje radikalnemu zdravljenju, ki je povezano z možnimi neželenimi učinki. Reden nadzor bolnika omogoča, da pravočasno odkrijemo morebitno napredovanje bolezni. Ključno je, da se tako urolog kot tudi bolnik držita predvidenega protokola aktivnega opazovanja. Ob uvedbi državnega presejalnega programa za raka prostate je pričakovati dodaten porast števila bolnikov z novo odkritim nizko rizičnim rakom prostate, s tem pa kandidatov za aktivno opazovanje. Raziskave so usmerjene v optimizacijo protokola aktivnega opazovanja, za katerega želimo, da bi bil bolniku prijazen, učinkovit in varen. Idealno bi bilo opazovanje izključno s pomočjo neinvazivnih preiskav, s katerimi bi lahko natančno, pravočasno prepoznali morebitno klinično pomembno napredovanje bolezni.

LITERATURA

1. Lam TBL, MacLennan S, Willemse PM, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study). *Eur Urol.* 2019; 76 (6): 790–813.
2. Briganti A, Fossati N, Catto JWF, et al. Active Surveillance for Low-risk Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2018. *Eur Urol.* 2018; 74 (3): 357–68.
3. Willemse PM, Davis NE, Grivas N, et al. Systematic Review of Active Surveillance for Clinically Localised Prostate Cancer to Develop Recommendations Regarding Inclusion of Intermediate-risk Disease, Biopsy Characteristics at Inclusion and Monitoring, and Surveillance Repeat Biopsy Strategy. *Eur Urol.* 2022; 81 (4): 337–46.
4. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5. (Guidelines on Prostate Cancer)
5. Dieffenbacher S, Nyarangi-Dix J, Giganti F, et al. Standardized Magnetic Resonance Imaging Reporting Using the Prostate Cancer Radiological Estimation of Change in Sequential Evaluation Criteria and Magnetic Resonance Imaging/Transrectal Ultrasound Fusion with Transperineal Saturation Biopsy to Select Men on Active Surveillance. *Eur Urol Focus.* 2021; 7 (1): 102–10.
6. Moore CM, Giganti F, Albertsen P, et al. Reporting Magnetic Resonance Imaging in Men on Active Surveillance for Prostate Cancer: The PRECISE Recommendations-A Report of a European School of Oncology Task Force. *Eur Urol.* 2017; 71 (4): 648–55. Hettiarachchi D, Geraghty R, Rice P, et al. Can the Use of Serial Multiparametric Magnetic Resonance Imaging During Active Surveillance of Prostate Cancer Avoid the Need for Prostate Biopsies?-A Systematic Diagnostic Test Accuracy Review. *Eur Urol Oncol.* 2021; 4 (3): 426–36.
7. Rajwa P, Pradere B, Quhal F, et al. Reliability of Serial Prostate Magnetic Resonance Imaging to Detect Prostate Cancer Progression During Active Surveillance: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2021; 80 (5): 549–63.

Kirurško zdravljenje raka prostate

Surgical treatment of prostate cancer

Simon Hawlina

Asist. dr. Simon Hawlina, dr. med., FEBU, Klinični oddelek za urologijo,
Univerzitetni klinični center Ljubljana

POVZETEK

Rak prostate je v Sloveniji najpogostejši rak pri moških in drugi po umrljivosti. Če je bolezen ugotovljena pravočasno, ko je še omejena na prostato in se še ni razširila po telesu, je pri večini bolnikov ozdravljiva. V Sloveniji se večina bolnikov z lokalnim rakom prostate odloči za kirurško zdravljenje. Radikalna prostatektomija ostaja zlati standard kirurškega zdravljenja lokaliziranega raka prostate. Operacijo naredimo z namenom, da bolnika ozdravimo. Odstranimo celotno prostato z rakavim tkivom in preprečimo širjenje raka v področne bezgavke, kosti ali druge notranje organe. Po odstranitvi prostate zagotovimo neoviran odtok seča iz sečnega mehurja. Radikalna prostatektomija ima možne zaplete, ki lahko negativno vplivajo na kakovost življenja bolnikov. Zato predstavlja odkrit pogovor z bolnikom prvi ključni korak v procesu zdravljenja.

Ključne besede: rak prostate, kirurško zdravljenje, radikalna prostatektomija, robotsko asistirana laparoskopska radikalna prostatektomija, laparoskopska prostatektomija, eksperimentalno (fokalno) zdravljenje raka prostate

ABSTRACT

Prostate cancer is the most common cancer in men in Slovenia and the second in terms of mortality. If the disease is detected in time, when it is still limited to the prostate and has not yet spread throughout the body, it is curable in most patients. In Slovenia, the majority of patients with localized prostate cancer opt for surgical treatment. Radical prostatectomy (RP) remains the gold standard for surgical treatment of localized prostate cancer. The operation is performed

with the aim of curing the patient. We remove the entire prostate with cancerous tissue and prevent the cancer from spreading to regional lymph nodes, bones or other internal organs. After the removal of the prostate, we ensure the unobstructed outflow of urine from the bladder. RP has potential complications that can negatively affect patients' quality of life. Therefore, a frank conversation with the patient is the first crucial step in the treatment process.

Keywords: prostate cancer, surgical treatment, radical prostatectomy, robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy, laparoscopic prostatectomy, experimental (focal) treatment of prostate cancer

UVOD

Operacijo prostate, ki jo izvedemo pri raku prostate, imenujemo radikalna prostatektomija in jo lahko opravimo prek različnih pristopov: z odprto, laparoskopsko ali robotsko asistirano metodo, in tudi prek perineja. Operacija je tehnično zahtevna, vendar velja danes za rutinski kirurški poseg. Delo ameriškega urologa Walsha na področju kirurške anatomije prostate in medeničnih organov je prispevalo k razvoju operativne tehnike z majhnim odstotkom zapletov, majhno izgubo krvi, ohranitvijo urinske kontinence in potence. Kirurg med operacijo odstrani prostato, semenske mešičke in pelvične bezgavke, če je verjetnost zasevkov v njih več kot 7 % (uporaba nomogramov). Odstranitev bezgavk sicer ne vpliva na preživetje, poda pa dodatne informacije pri ugotavljanju razširitve bolezni. Po odstranitvi prostate naredimo anastomozo med sečnim mehurjem in sečnico, da ohranimo običajno pot odvajanja vode. Kirurški poseg zahteva izjemno natančnost in poznavanje anatomije male medenice. Kirurg med operacijo stremi k popolni odstranitvi raka, ohranitvi mišice zapiralke sečnice ter živčno-žilnega snopa, minimalni izgubi krvi in poškodbi okolnih struktur.

Odločitev za zdravljenje raka prostate ni vedno najlažja. Pri večini rakov velja, da mora diagnostika in zdravljenje potekati kar se da hitro, ker to pomembno vpliva na rezultate zdravljenja in prognozo. Za raka prostate pa je značilno, da navadno ni zelo agresiven in raste dolga leta, preden se klinično izrazi. Ko se pojavijo simptomi, je praviloma že razširjen in neozdravljiv. Odločitev za kirurško zdravljenje mora biti pri vsakem bolniku stvar tehtnega premisleka, saj lahko v nekaterih primerih z zdravljenjem moškemu povzročimo celo več težav, kot če bi bolezen le opazovali. Vrsta zdravljenja je odvisna od več dejavnikov, ki se nanašajo na bolnika in bolezen.

Pri bolniku ocenjujemo splošno zmogljivost, spremljajoče bolezni, pričakovano življenjsko dobo, tehnično izvedljivost kirurškega posega (brazgotine po prejšnjih operacijah, ekstremna debelost, ipd.) in starost. Karakteristike bolezni, ki vplivajo na končno odločitev o načinu zdravljenja, pa so razširjenost raka, stopnja malignosti in histološki tip. V pomoč pri odločitvi so nam tudi posebej prirejeni nomogrami, s katerimi lahko dokaj natančno predvidimo razširjenost in prognozo bolezni.

Neposredni zapleti zaradi same operacije so sicer redki, a možni (smrtnost do 0,2 %, globoka venska tromboza do 1 %). Spermatogeneza je ohranjena. Če si bolniki želijo spočeti otroka, je to možno s pomočjo medicinsko asistirane reprodukcije. Najpogostejši trajni zapleti so urinska inkontinenca (4–50 %), pozitivni kirurški robovi, zožitev anastomoze, erektilna disfunkcija (29–100 %) in biokemični recidiv. Možni so še vezikorektalna fistula, limfedem, ingvinalna kila, skrajšanje penisa in spremenjen občutek orgazma.

INDIKACIJE

V skladu s smernicami Evropskega urološkega združenja (angl. European Association of Urology, EAU), ki jih smiselno uporabljamo tudi v Sloveniji, je radikalna prostatektomija indicirana pri bolnikih z rakom prostate, ki so v dobrem psihofizičnem stanju in je njihova pričakovana življenjska doba od postavitve bolezni vsaj 10 let. V preteklosti je bila radikalna prostatektomija metoda izbora pri zdravljenju lokalno omejenega raka prostate, medtem ko se danes vse pogosteje uporablja tudi pri bolnikih z lokalno napredovalo in celo oligometastatsko boleznijo. Indikacija temelji zlasti na oceni kliničnega stadija bolezni, histološke slike tumorja po biopsiji prostate in serumski vrednosti za prostato specifičnega antigena (PSA) pred biopsijo. Ocena kliničnega stadija raka prostate je odvisna od digitorektalne palpacije prostate, izvida punkcijske biopsije prostate (številno pozitivnih vzorcev; odstotek tkiva, zajetega z rakom v vzorcu; prisotnost raka v kapsuli prostate) ter slikovnih preiskav. Med slednjimi je najkoristnejša multiparametrična magnetna resonanca prostate (angl. multiparametric magnetic resonance imaging, mpMRI).

Na osnovi številnih študij EAU priporoča razdelitev raka prostate glede na verjetnost biokemične ponovitve bolezni po aktivnem zdravljenju. Pri lokalno omejeni bolezni (cT2) govorimo o treh skupinah raka prostate:

1. nizko rizični (PSA < 10 ng/ml, GS < 7 (ISUP grade 1), cT1-2a),
2. srednje rizični (PSA 10–20 ng/ml ali GS 7 (ISUP grade 2/3) ali cT2b,
3. visoko rizični (PSA > 20 ng/ml ali GS > 7 (ISUP grade 4/5) ali cT2c.

Lokalno napreduje rak prostate (cT3–4 ali cN+) ne glede na serumsko vrednost PSA ali oceno GS oz. ISUP sodi v skupino z visokim tveganjem za biokemično ponovitev.

KIRURŠKE TEHNIKE IN PRISTOPI

Strokovno gledano še vedno velja, da so onkološki in funkcionalni rezultati radikalne prostatektomije ne glede na metodo statistično primerljivi in v tem pogledu nobena od kirurških tehnik za bolnika ne pomeni boljšega izbora.

ODPRTA/KLASIČNA RADIKALNA RETROPUBIČNA PROSTATEKTOMIJA

Operacija poteka v splošni anesteziji. Kirurg opravi rez kože v mediani liniji spodnjega dela trebuha med popkom in sramnico in preide prek podkožja in mišične stene v t. i. Retziusov prostor. Prikaže si endopelvično fascijo, tako levo kot desno, in predel, kjer potekajo velike žile v medenici – arterija in vena iliaca communis z vejama. Ob velikih medeničnih žilah se nahajajo limfne poti z bezgavkami (ob iliakalnem in obturatornem žilju), ki jih odstranimo, če je verjetnost zasevkov v njih več kot 7 % (pri odločitvi si pomagamo z različnimi nomogrami). Sledi odprtje endopelvične fascije, podvezanje (ligiranje) in prekinitev dorzalnega venskega pleteža, pod katerim se nahaja sečnica. Sečnico prekinemo na nivoju utrikulusa, zunaj zunanega sfinktra, ki mora ostati nepoškodovan, če želimo, da bolnik po operaciji ohrani kontinenco. Prostato nato sproščamo retrogradno – od apeksa proti bazi. Če nam razmere dopuščajo, skušamo ohraniti živčno-žilna snopa, ki potekata tik ob prostati in sta ključna za ohranitev erekcije. Takšen poseg, ko obojestransko ohranimo živčno-žilni snop, imenujemo radikalna prostatektomija z ohranitvijo živcev (angl. nerve-sparing). V predelu baze prostate odpremo rektoprostatično fascijo (Denonvilliersova fascija), pod katero se nahajata oba duktusa in semenska mešička. Duktusa prekinemo, semenska mešička pa odstranimo skupaj s prostato. Prostato s semenskima mešičkoma pošljemo na patohistološki pregled. Na koncu zašijemo sečni mehur na sečnico – vezikouretralna anastomoza, vstavimo urinski kateter, dren in zašijemo rano po plasteh. Urinski kateter služi drenaži urina in lažjemu celjenju anastomoze med sečnim mehurjem in sečnico. Sedem do deset dni po operaciji

opravimo cistogram in ocenimo, ali je anastomoza zaceljena. Če ni ekstravazata, urinski kateter odstranimo. Če je prisotna ekstravazacija, urinski kateter pustimo in situ še pet do sedem dni.

LAPAROSKOPSKA RADIKALNA PROSTATEKTOMIJA

Kirurški principi laparoskopske radikalne prostatektomije so podobni kot pri odprti/klasični radikalni prostatektomiji. Razlika je v invazivnosti. Pri laparoskopskem pristopu kirurg operira skozi majhne reze v telesu prek trokarjev, uporablja posebne inštrumente in endoskopsko kamero. Pristop je lahko transperitonealen (skozi trebušno votlino) ali ekstraperitonealen (vstopimo v preperitonealni prostor, peritonej odmaknemo – podobno kot pri odprti metodi). Bistvene prednosti laparoskopske kirurgije so: manjša izguba krvi, povečava slike na račun uporabe endoskopske kamere, manjše poškodbe okolnih struktur, krajša hospitalizacija, hitrejšo okrevanje, manjša poraba antibiotikov in analgetikov po operaciji in boljši estetski rezultat. Kirurški rezi so manjši. Vendar pa obstajajo tudi slabosti laparoskopske radikalne prostatektomije. Kirurg mora premikati instrumente v nasprotno smer od cilja, ki ga vidi na ekranu, kar predstavlja zahtevno koordinacijo vida in rok ter ustrezno spretnost. Druge pomanjkljivosti laparoskopskih operacij so omejena gibljivost instrumentov, zmanjšan občutek za dotik in povečana občutljivost instrumentov na gibe rok.

ROBOTSKO ASISTIRANA LAPAROSKOPSKA RADIKALNA PROSTATEKTOMIJA

Robotsko asistirana kirurgija sodi v skupino minimalno invazivne kirurgije in odpravlja pomanjkljivosti laparoskopije (omejena gibljivost instrumentov, tremor, težavna ergonomija kirurga) ter kirurgu omogoča izvajanje zelo zahtevnih in pogosto dolgotrajnih operacij. Tehnološke prednosti robotsko asistiranih operacij prostate omogočajo kirurgom več fleksibilnosti in natančno manevriranje inštrumentov med preparacijo prostate in šivanjem anastomoze. Inštrumenti delujejo podobno kot gibi rok pri odprti kirurgiji, vendar brez tresenja rok. Sistem upravlja kirurg prek posebne konzole in inštrumentov, ki so vpeti na bolnika, in posnema izkušnjo odprte operacije z ohranjanjem naravnega odnosa oko-roka-instrument in intuitiven nadzor instrumentov. Kirurg ima 3D vizualizacijo in 10-kratno povečavo kirurškega polja.

RADIKALNA PERINEALNA PROSTATEKTOMIJA

Operacija poteka v splošni anesteziji, v ginekološkem položaju. Kirurg opravi rez v predelu presredka, med anusom in skrotumom. Sledi odstranitev prostate s semenskimi mešički ter vezikouretralna anastomoza. Operacijo izvajajo le še v nekaj centrih v svetu zaradi težje ohranitve erekcije in nedostopnosti pelvičnih bezgavk.

EKSPERIMENTALNO LOKALNO ZDRAVLJENJE RAKA PROSTATE

Fokalno zdravljenje raka prostate

To zdravljenje zajema različne ablativne metode, katerih namen je selektivna ablacija tumorja in hkratna omejitev toksičnega vpliva različnih energij na živčno-žilne snope, sfinkter in sečnico. Zajema HIFU, krioterapijo, fotodinamično zdravljenje, elektroporacijo, fokalno radioterapijo (brahiterapija, CyberKnife®) in radiofrekvenčno ablacijo (RFA). Z različnimi pristopi uničujemo le dele prostate, kjer je dokazen rak prostate.

Primeri fokalnega zdravljenja raka prostate:

a. Krioterapija prostate

Krioterapija predstavlja uničevanje tkiva z zelo nizkimi temperaturami. Z zmrzovanjem povzročimo tvorbo kristalov ledu v celicah in okolici ter posledično poškodbo celičnih membran, kar vodi v nekrozo. Poleg tega povzroča zamrzovanje tudi dehidracijo tkiv, ki vodi v proteinsko denaturacijo, upočasnitev pretoka krvi v mikrocirkulaciji in posledično ishemijo.

b. HIFU (high-intensity focused ultrasound) prostate

HIFU je postopek, s katerim povzročimo mehansko in toplotno okvaro tkiva. Cilj postopka je, da se ustvari temperatura, višja od 65 °C. Tako pride do denaturacije proteinov in koagulativne nekroze tkiva. Poseg se izvaja v splošni ali spinalni anesteziji. Med posegom bolnik leži na boku. V eni uri obdelamo približno 10 g tkiva.

ZAKLJUČEK IN POGLED V PRIHODNOST

Radikalna prostatektomija ostaja ena najpogostejših uroloških onkoloških operacij. S porastom števila operacij se je tehnična dovršenost izboljšala do te mere, da se zapleti, ki lahko pomembno vplivajo na kakovost življenja bolnika, pojavljajo redkeje in niso hujši. Tehnološki napredek z uporabo boljših laparoskopskih inštrumentov, 3D endoskopske slike z odlično ločljivostjo in pojav robotov v kirurgiji dajejo bolnikom možnosti za vedno boljše funkcionalne in onkološke rezultate. V bližnji prihodnosti lahko pričakujemo, da bodo ti še boljši, saj bodo tehnološke novosti dodatno olajšale delo kirurgu. Operirali bomo skozi manj lukenj v človeškem telesu in skozi naravne odprtine, z implementacijo 5G omrežja v kirurgijo bo možno operirati na daljavo, natančnejša računalniška obdelava mp MR slik s 3D rekonstrukcijo pa bo kirurgu približala kirurško anatomijo še v večji meri. V daljni prihodnosti bo verjetno tudi v kirurgijo vstopila umetna inteligenca in morda povsem avtonomni kirurški roboti, ki bodo sposobni operacijo izvesti od začetka do konca povsem samostojno. Karkoli že bo prinesla prihodnost, bo ostal ključni cilj kirurškega zdravljenja bolnikov enak. To je pravilno zdravljenje, za primernega bolnika, ob pravem času.

LITERATURA

1. Zadnik V, Žagar T, Lokar K, et al. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji. *Onkologija: a medical-scientific journal*. 2021; 25 (1): 42–7.
2. Walsh PC. Anatomic radical prostatectomy: evolution of the surgical technique. *J Urol*. 1998; 160 (6 Pt 2): 2418–24.
3. Gandaglia G, Ploussard G, Valerio M, et al. A Novel Nomogram to Identify Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection Among Patients with Clinically Localized Prostate Cancer Diagnosed with Magnetic Resonance Imaging-targeted and Systematic Biopsies. *Eur Urol*. 2019; 75 (3): 506–14.
4. Fossati N, Willemse PM, Van den Broeck T, et al. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2017; 72 (1): 84–109.
5. Patel VR, Sivaraman A, Coelho RF, et al. Pentafecta: a new concept for reporting outcomes of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2011; 59 (5): 702–7.
6. Kesch C, Heidegger I, Kasivisvanathan V, et al. Radical Prostatectomy: Sequelae in the Course of Time. *Frontiers in Surgery*. 2021; 8.
7. Škrbinc B, Ovčariček T, Kovač A, eds. *Šola raka prostate*: Ljubljana: Sekcija za internistično onkologijo SZD; Onkološki inštitut; 2019.
8. Ramsay C, Pickard R, Robertson C, et al. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. *Health Technol Assess*. 2012; 16 (41): 1–313.
9. Coughlin GD, Yaxley JW, Chambers SK, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *Lancet Oncol*. 2018; 19 (8): 1051–60.
10. Ahmed HU, Pendse D, Illing R, et al. Will focal therapy become a standard of care for men with localized prostate cancer? *Nat Clin Pract Oncol*. 2007; 4 (11): 632–42.

Obsevanje raka prostate

Prostate cancer radiotherapy

Janka Čarman

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

POVZETEK

Bolnike z rakom prostate obsevamo z namenom ozdravitve (radikalno), pooperativno dopolnilno/reševalno (za zmanjšanje tveganja ponovitve bolezni po operaciji/ozdravitve ob naraščanju vrednosti za prostato specifičnega antigena) ali paliativno (z namenom lajšanja težav ob napredovali bolezni). Obsevanje raka prostate v primerjavi z radikalno prostatektomijo omogoča primerljiv nadzor bolezni in kakovost življenja. Vsak bolnik mora biti seznanjen z možnostmi zdravljenja in zapleti ter imeti aktivno vlogo pri odločitvi o zdravljenju. Dokumentacijo bolnikov z novoodkritim rakom prostate obravnava multidisciplinarni konzilij (urolog, radioterapevt onkolog, internist onkolog, radiolog).

Ključne besede: rak prostate, obsevanje, multidisciplinarni konzilij

ABSTRACT

Patients with prostate cancer are irradiated with radical intent (to cure), post-operative adjuvant/salvage (to reduce the risk of recurrence of the disease after surgery/to cure when the prostate-specific antigen value increases) or palliative (with the aim to reducing complications in advanced disease). Compared to radical prostatectomy, prostate cancer radiotherapy provides comparable disease control and quality of life. Each patient should be informed of treatment options and side effects and have an active role in the treatment decision. Documentation of patients with newly diagnosed prostate cancer is introduced to a multidisciplinary team meeting (urologist, radiation oncologist, internist oncologist, radiologist).

Keywords: prostate cancer, radiotherapy, multidisciplinary team meeting

RADIKALNO OBSEVANJE

V Sloveniji smo v obdobju 2017–2021 radikalno obsevali povprečno 190 bolnikov na leto. Ob odločitvi za zdravljenje upoštevamo skupino tveganja (lokalni stadij bolezni, seštevek po Gleasonu in višino za prostato specifičnega antigena (PSA)), pričakovano življenjsko dobo in željo bolnika.

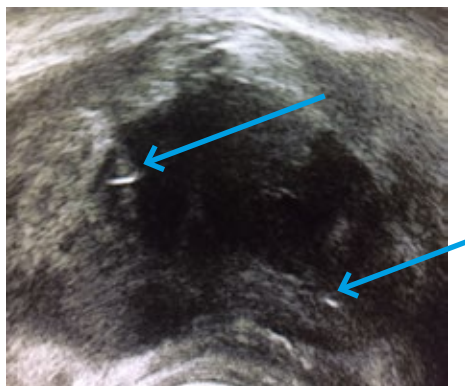
Pomembna je:

- izraženost bolnikovih težav z uriniranjem (izrazitejše težave – večje tveganje za urinarne zaplete po zdravljenju) in
- spremljajoče bolezni in stanja, ki lahko onemogočajo/otežujejo najustreznejšo izvedbo obsevanja (srčni spodbujevalnik, obojestranska kolčna proteza) ali predstavljajo večje tveganje za zaplete po zdravljenju (sladkorna bolezen, antikoagulantno zdravljenje, kronična vnetna bolezen črevesja itd.).

Pri bolnikih s srednjim in visokim tveganjem za napredovanje bolezni obsevanju dodamo hormonsko zdravljenje, običajno v skupnem trajanju od 4–6 mesecev do 2 let (odvisno od skupine tveganja in spremljajočih bolezni). Hormonsko zdravljenje izboljša preživetje bolnikov.

Vrste obsevanja

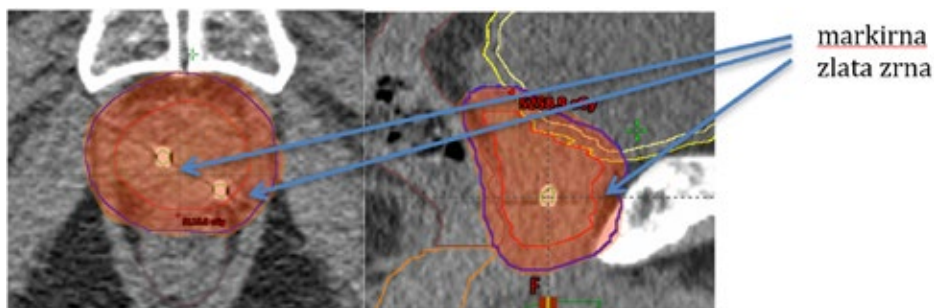
- I. **Zunanje obsevanje (perkutano, teleradioterapija, TRT) – vir sevanja je zunaj telesa (linearni pospeševalnik) (slika 1)**



Slika 1. Obsevalna naprava,
kjer poteka zunanje obsevanje
bolnikov (vir: arhiv OI)

Slika 2. Markirna zlata zrna v
prostatu na TRUZ (vir: arhiv OI)

Za zagotavljanje natančnosti obsevanja bolnikom v lokalni anesteziji pod nadzorom transrektalnega ultrazvoka (TRUZ) v prostatu vstavimo markirna zlata zrna (slika 2). Ob pripravi na obsevanje posnamemo CT medenice in v enaki legi in pod enakimi pogoji opravimo magnetnoresonačno slikanje (MR). Združitev CT- in MR-slik omogoča jasnejši prikaz prostate in področja tumorja, zato je obsevano področje manjše (ob tem je manjše tveganje za zaplete). Sodobne obsevalne tehnike omogočajo, da visokodozno območje natančno posnema obliko prostate (slika 3). Neposredno pred obsevanjem in med njim se preveri/-ja usretnost usmeritve žarkov (z načrtovanim tarčnim področjem) – pomagamo si z vstavljenimi zrnji v prostati (t. i. dnevno vodeno obsevanje). Zunanje obsevanje je lahko samostojno zdravljenje (pri vseh skupinah tveganja).



Slika 3. Obsevalni načrt – področje visoke doze (rdeče) se tesno prilega obliki prostate (vir: arhiv OI)

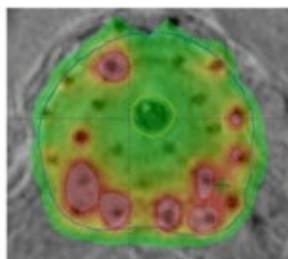
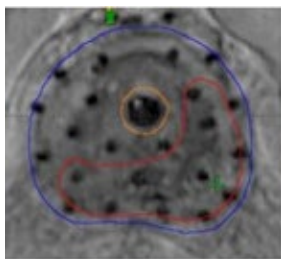
II. Notranje obsevanje (brahiradioterapija, BRT) – vir sevanja (zrno radioaktivnega iridija) se vnese v samo prostatu

Pod nadzorom TRUZ skozi kožo presredka v prostatu vstavimo 20–30 votlih igel (vodil). Za ustrezno določitev globine igel opravimo cistoskopijo z gibljivim cistoskopom (slika 4). Najsodobnejše načrtovanje notranjega obsevanja temelji na MR- slikanju prostate z vstavljenimi vodili (slika 5a). V sodelovanju s fiziki in radiološkimi inženirji ob računalniški podpori izdelamo posamezniku prilagojen načrt obsevanja (slika 5b).



Slika 4.

Cistoskopsko preverjanje ustreznosti globine igel (vir: arhiv OI)



Slika 5.

a) MRI prostate z vstavljenimi vodili (vir: rhiv OI)
b) obsevalni načrt (vir: arhiv OI)

Vstavljenega vodila povežemo z obsevalno napravo, ki računalniško krmiljeno vodi zrno radioaktivnega iridija vzdolž vstavljenih vodil (slika 6).

Slika 6. Bolnik z vstavljenimi (titanovimi) vodili v prostati, pripravljen za notranje obsevanje (vir: arhiv OI)



Notranje obsevanje se kot samostojno zdravljenje uporablja pri bolnikih z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni in nekaterih bolnikih s srednjim tveganjem. Pri ostalih bolnikih se izvaja v kombinaciji z zunanjim.

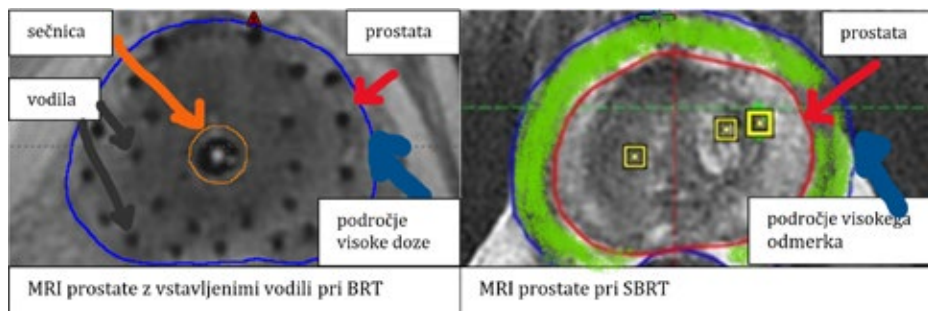
V primerjavi z zgolj zunanjim notranje obsevanje omogoča obsevanje prostate z višjo dozo. Učinkovitost se izraža v odličnem lokalnem nadzoru bolezni (96-% 6-letni lokalni nadzor pri slovenskih bolnikih; Kragelj B).

Sistematičen pregled rezultatov sodobnih oblik lokalnega zdravljenja lokaliziranih in lokalno napre-

dovalih rakov prostate je pokazal prednost notranjega pred zunanjim obsevanjem pri vseh skupinah tveganja.

Rak prostate je v primerjavi z večino drugih rakov bolj občutljiv na višje odmerke sevanja (ima drugačne radiobiološke lastnosti). Zato so se ob konvekcionalnem obsevanju (1,8–2 Gy na frakcijo) uveljavili različni hipofrakcionirani režimi z višjo dozo na frakcijo (tabela 2).

Uporabo visokih odmerkov omogoča BRT kot tudi sodobna oblika zunanjega obsevanja, t. i. stereotaktično obsevanje (SBRT; visoko natančno, neinvazivno, slikovno vodeno obsevanje, kjer tumorsko tkivo prejme običajno 1–5 visokodoznih odmerkov).



Slika 7: BRT prostate in SBRT prostate (vir: arhiv OI)

Modra črta označuje področje, ki ga obsevamo z visokim odmerkom, rdeča črta/puščica označuje prostato. Pri SBRT je potreben varnostni rob okrog prostate (zeleno) zaradi premikov prostate in drugih nenatančnosti, npr. pri nastavitvi bolnika, pri BRT z visokim odmerkom obsevamo samo prostato.

Retrospektivne analize kažejo primerljiv biokemični nadzor bolezni in stopnjo težav z odvajanjem urina, vendar je pri SBRT pet let po zdravljenju več zapletov z odvajanjem blata (tabela 1).

BRT	SBRT
- manjše tveganje za pojav sekundarnih rakov - vir sevanja je v prostati, zato ni potreben dodaten varnostni rob okrog prostate, obsevani volumen je manjši - dolgoletni rezultati sledenja bolnikov - verjetno manj črevesnih zapletov po zdravljenju	- manjše število obsevanj kot pri standardnem zunanjem obsevanju (bolj prijazno bolniku) - ni potreben invaziven poseg - niso potrebne dolgoletne izkušnje izvajalca

Tabela 1. Prednosti BRT in SBRT.

Vse več je podatkov, da je, vsaj pri bolnikih z nizkim in srednjim tveganjem za ponovitev bolezni, SBRT prostate enakovredno standardnemu zunanjemu obsevanju; zaradi kratkega časa sledenja bolnikov pa je potrebna previdnost. Zaenkrat ni dokazov o enakovrednosti SBRT in BRT.

Kombinacija konvencionalnega zunanjega obsevanja in HDR (angl. high dose rate) brahiterapije je prednostni način obsevanja bolnikov na Onkološkem inštitutu. Pričakujemo, da bodo rezultati genomskih testov izboljšali izbiro bolnikov, ki potrebujejo (agresivnejše) zdravljenje, saj kažejo večji napovedni vpliv kot standardni dejavniki (PSA, seštevek po Gleasonu, stadij bolezni) – vendar še ne razpolagamo z rezultati prospektivnih randomiziranih raziskav.

Način obsevanja	Doza x število odmerkov	Skupina tveganja				
		Nizka	(Nizka) srednja	(Visoka) srednja	Visoka /izrazito visoka	Oligo-metastatski rak*
Kovencionalno zunanje obsevanje	2 Gy x 37–38	+	+	+	+	
Hipofrakcionirano zunanje obsevanje	3 Gy x 20	+	+	+	+	
	2,5 Gy x 28 2,75 Gy x 20	+	+	+	+	+
Ekstremno hipofrakcionirano zunanje obsevanje	6,1 Gy x 7 6 Gy x 6	+	+	+	+	+
Konvencionalno zunanje obsevanje + HDR BRT	2 Gy x 25 + 14 Gy HDR 2 Gy x 30 + 9–12 Gy HDR			+	+	
Izključno HDR BRT	13 – 13,5 Gy x 2	+	+			

Tabela 2. Izbira visokodoznega obsevanja prostate glede na skupino tveganja (OI). Gy – Gray, BRT – brahiradioterapija.

*metastatski rak prostate z majhnim bremenom bolezni v skladu z izsledki raziskave STAMPEDE

Kaj pa protonsko obsevanje?

Ni podatkov o morebitnih prednostih protonskega obsevanja pri obsevanju raka prostate; raziskave celo kažejo na možnost večjega tveganja za pozne gastrointestinalne zaplete.

ZAPLETI ZDRAVLJENJA Z OBSEVANJEM

Posledice, ki nastanejo zaradi obsevanja, delimo v:

- **akutne** (pojavi se med obsevanjem oz. najkasneje v 90 dneh) in
- **kronične** (pojavi se po 90 dneh, včasih leta po obsevanju).

Zapleti zdravljenja se lahko kažejo v spremembah pri odvajanju urina, odvajanju blata in v sposobnosti erekcije.

Težave z uriniranjem kot posledica obsevanja se izražajo pri približno 10 % bolnikov; najpogosteje kot povečana pogostnost odvajanja, običajno z dodatno nočno mikcijo. Uhajanje urina se lahko kaže kot občasno uhajanje kapljic urina, ki v cca 3 % zahteva nošnjo podložk. Lahko se pojavlja slabši curek, bolečine, pekoč občutek pri uriniranju. V 3 % se lahko pojavlja občasno krvav urin, možen zaplet je pojav strikture sečnice. Izjemno redek zaplet po notranjem obsevanju je nastanek fistule (med sečnico in danko).

Spremembe pri odvajanju blata navaja 15–20 % bolnikov po obsevanju: pojavljajo se lažni pozivi, dodatna odvajanja blata, občasne bolečine pri defekaciji, lahko tudi kri na blatu.

Podatek o erektilni funkciji po obsevanju je nezanesljiv; ocenjujejo, da je pet let po obsevanju tveganje za pojav težav pri skoraj 50 % bolnikov.

Zunanje obsevanje poveča tveganje za nastanek sekundarnih rakov (nov tumor, povezan s predhodnim onkološkim zdravljenjem) sečnika, debelega črevesa in danke; pozorni smo pri bolnikih s pričakovano življenjsko dobo več kot 10–20 let.

Sistematičen pregled kakovosti življenja bolnikov prvih šest let po zdravljenju lokaliziranega raka prostate je pokazal, da imajo po operaciji več težav z odvajanjem urina in s spolno funkcijo, po zunanjem obsevanju pa z odvajanjem blata. Po notranjem obsevanju je v prvem letu več težav z odvajanjem urina, nato se kakovost življenja povrne na raven pred zdravljenjem.

Prospektivna raziskava, ki je primerjala kakovost življenja bolnikov po ohranitveni, robotsko asistirani radikalni prostatektomiji (ns-RARP) z bolniki po BRT, je pokazala več težav z inkontinenco urina in s spolno funkcijo po ns-RARP, po BRT pa več težav z dražечim ali težavnim uriniranjem.

SLEDENJE BOLNIKOV

Bolnike sledimo deset let po obsevanju zaradi:

- spremljanja posledic zdravljenja (anamneza, ocena kakovosti življenja) in
- ponovitve bolezni (določitev PSA – zgodnji kazalec ponovitve, DRP – digitorektalni pregled). Porast vrednosti PSA za več kot 2 ng/ml nad najnižjo doseženo vrednostjo po obsevanju je dogovorjen mejnik za t. i. biokemično ponovitev bolezni (edini znak ponovitve je porast vrednosti PSA).

ZAKLJUČEK

Petletno preživetje slovenskih bolnikov z rakom prostate, zbolelih v letih 2015–2019, je znašalo 95 %. Zdravljenje raka prostate z obsevanjem omogoča enako dolgoročno preživetje kot zdravljenje z operacijo ob primerljivi kakovosti življenja. Nobena oblika zunanjega obsevanja zaenkrat ni izkazala enakovrednosti BRT. V primerjavi z radikalno prostatektomijo je slabost obsevanja otežen

nadzor infiltratov v semenskih mešičkih, medtem ko je ohranitev nadzora nad odvajanjem urina najpomembnejša skupna prednost zdravljenja z obsevanjem.

LITERATURA

1. Čarman, Janka, Kragelj, Borut. Obsevanje raka prostate. V: Škrbinc, Breda (ur.), Ovčariček, Tanja (ur.), Kovač, Anja (ur.). Zbornik prispevkov. Ljubljana: Sekcija za internistično onkologijo SZD: Onkološki inštitut, 2019. Str. 54-61. ISBN 978-961-7029-22-2.
2. Professionals S-O. EAU Guidelines: Prostate Cancer [internet]. Uroweb. [citirano 2022 Nov 20]. Dosegljivo na: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
3. Lardas M, Liew M, VD Bergh RC, et al.. Quality of life outcomes after primary treatment for clinically localised prostate cancer: a systematic review. Eur Urol. 2017; 72: 869–85.
4. Joseph D, Denham JW, Steigler A, et al. Radiation Dose Escalation or Longer Androgen Suppression to Prevent Distant Progression in Men With Locally Advanced Prostate Cancer: 10-Year Data From the TROG 03.04 RADAR Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2020 Mar 15;106(4):693-702. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.11.415. PMID: 32092343
5. Tsang YM, Tharmalingam H, Belessiotis-Richards K, et al. Ultra- hypofractionated radiotherapy for low- and intermediate risk prostate cancer: High-dose-rate brachytherapy vs. stereotactic ablative radiotherapy. Radiother Oncol. 2021; 158: 184–90.

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 PONOVIITVE

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 genomska 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 makrohemorijo. 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.

Oligometastatski rak prostate

Oligometastatic prostate cancer

Janka Čarman

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. Z izrazom večinoma opredeljujemo stanje z do največ petimi oddaljenimi zasevki. Standardno zdravljenje bolnikov z (oligo)metastatsko boleznijo je sistemsko zdravljenje. Pri bolnikih z novoodkritim rakom prostate z majhnim bremenom bolezni (z največ tremi zasevki v skeletu hrbtenice ali medenice, brez zasevkov v notranjih organih) se priporoča obsevanje prostate, z namenom podaljšanja celotnega preživetja. Kljub spodbudnim rezultatom pri podaljšanju časa do napredovanja bolezni zdravljenje zasevkov pri oligometastatski bolezni zaenkrat ni del standardne obravnave. Molekularna slikovna diagnostika je pri bolnikih z oligometastatskim rakom prostate nepogrešljiva. Z biomarkerji, ki bi omogočili izbor bolnikov za posameznikom prilagojeno zdravljenje, trenutno še ne razpolagamo. Obravnava bolnikov z oligometastatskim rakom prostate je multidisciplinarna.

Ključne besede: rak prostate, oligometastatski, molekularna slikovna diagnostika, lokalno zdravljenje, zdravljenje zasevkov

ABSTRACT

Oligometastatic prostate cancer represents a transitional state between limited and extensive metastatic disease - it is a heterogeneous group of diseases. With the term we mostly define a state with no more than five metastases. The standard

treatment for patients with (oligo)metastatic disease is systemic therapy. Prostate irradiation is recommended for patients with newly diagnosed prostate cancer with a low burden of disease (with a maximum of three metastases in the spine or pelvis bones, without metastases in internal organs), with the aim of prolonging overall survival. Despite encouraging results in terms of postpone disease progression, metastases directed treatment in oligometastatic disease is not part of the standard treatment, yet. Molecular imaging has developed into an indispensable tool in the management of patients with oligometastatic prostate cancer. Currently, we do not have biomarkers that would enable the appropriate selection of patients for individually tailored therapeutic approaches. Treatment of patients with oligometastatic prostate cancer is multidisciplinary.

Keywords: prostate cancer, oligometastatic, molecular imaging, local therapy, metastasis directed treatment

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 agensov (abirateron acetata s prednizonom, apalutamida, enzalutamida, darolutamida) podaljša preživetje in se zadnjih nekaj let priporoča 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

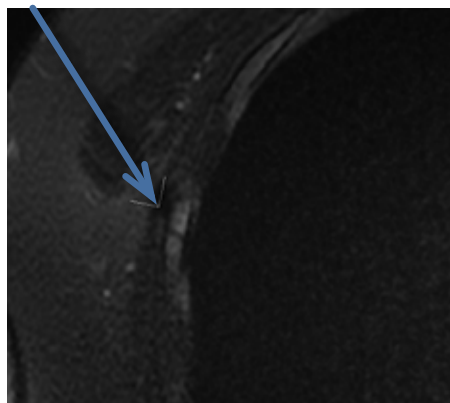
napovedni pomen.

OPREDELITEV

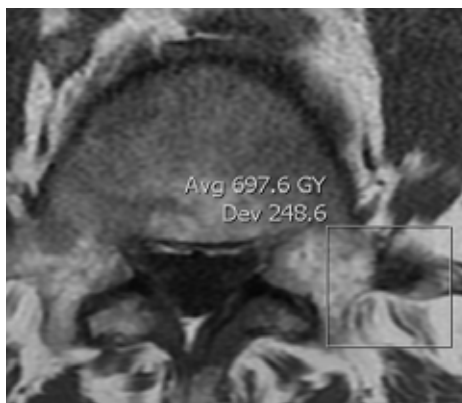
Še danes nimamo ustrezne opredelitve oligometastatskega raka prostate. Poleg standardnih slikovnih preiskav (CT prsnega koša in trebuha, scintigrafija skeleta) v zadnjem času narašča uporaba pozitronske emisijske tomografije s holinom (PET/CT s holinom) in za prostato specifičnim membranskim antigenom z galijem (PSMA PET/CT z galijem), ponekod tudi magnetnoresonančno slikanje (MR) celega telesa (slika 1). Preiskave imajo različno občutljivost 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, slika 3). 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 5. rebro desno.



Slika 3. MR – usmerjen prikaz zasevka v levem stranskem odrastku 4. ledvenega vretenca.

Oligometastatski rak prostate je heterogena bolezenska skupina; poleg števila in mesta zasevkov je pomemben:

I. hormonski status:

- a) hormonsko občutljiv rak prostate,
- b) na kastracijo odporen rak prostate,

čas, kdaj se pojavijo zasevki:

- a) novoodkrit oligometastatski rak prostate – novoodkrit rak z omejenim številom zasevkov (najpogosteje do tri oz. do pet zasevkov)
- b) oligoponovitev – po zdravljenju primarnega tumorja pride do ponovitve bolezni z omejenim številom zasevkov in
- c) 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 celotnem preživetju. Skupina bolnikov, ki je bila dodatno obsevana, pa je imela značilno daljši srednji čas do PSA (za prostato specifični antigen) progressa.

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 napredovanja bolezni (17 proti 13 mesecev; 3-letno preživetje brez napredovanja 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 celotno preživetje bolnikov, ki so imeli obsevano prostato, značilno daljše (za 8 %). Ob tem so imeli 4 % obsevanih bolnikov zaplete stopnje 3 ali 4. Tudi dolgoročni rezultati potrjujejo korist obsevanja prostate (5-letno celotno preživetje 65 % proti 53 %), ob ohranjeni kakovosti življenja.

Po priporočilih Evropskega urološkega združenja se v skladu z izsledki raziskav pri bolnikih z novoodkritim rakom prostate z majhnim bremenom bolezni priporoča obsevanje prostate.

Zaenkrat so dokazi o koristi radikalne prostatektomije omejeni (na raziskave faze 2 in populacijske preglede), vendar s podobnimi izsledki kot pri obsevanju prostate. 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 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 učinkovit odmerek – ob predpostavki, da je razmerje alfa/beta za prostato 3) pa je 3-letni lokalni nadzor bolezni več kot 99-%.

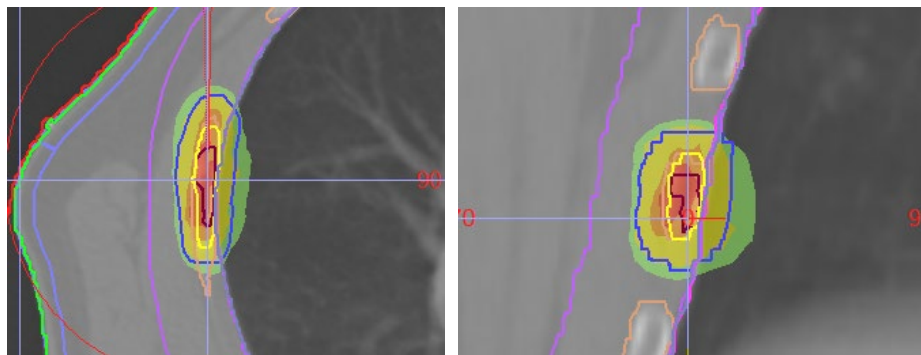
Prva prospektivna randomizirana raziskava STOMP (angl. *Surveillance or metastasis-directed Therapy for OligoMetastatic Prostate cancer recurrence*), ki je vrednotila čas brez kastracije pri opazovanju v primerjavi z zdravljenjem vseh zasevkov (kirurškim ali s SBRT) pri bolnikih z oligoponovitvijo hormonsko 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, $p = 0,03$).

Cilj raziskave ORIOLE (randomizirana, faza II) je bil čas brez progressa bolezni; po 6 mesecih je bilo v skupini s SBRT značilno manj progressa kot v opazovani skupini (19 % proti 61 %, $p = 0,005$). Raziskava je vključevala bolnike z oligoponovitvijo – z največ tremi zasevki na podlagi konvencionalne diagnostike. PSMA PET/CT je bil opravljen, vendar ni vplival na odločitev o zdravljenju. Pri bolnikih, ki so imeli obsevane vse zasevke, prikazane s PSMA PETCT, je prišlo do progressa bolezni po 6 mesecih v 5 %, pri tistih, ki niso imeli obsevanih vseh zasevkov, pa v 38 % ($p = 0,03$).

Podobno restrospektivne primerjave kažejo korist diagnostike s preiskavo PSMA PET/CT pred reševalnim obsevanjem; manj biokemičnih ponovitev eno leto po reševalnem obsevanju, v primerjavi z reševalnim obsevanjem brez slikovne diagnostike (8 % proti 21 %, $p = 0,007$).

Zaenkrat ni podatkov, ki bi dokazovali izboljšanje celotnega preživetja z zdravljenjem zasevkov pri oligometastaskem raku prostate; slednje se zaenkrat smatra za eksperimentalno in se priporoča v okviru kliničnih raziskav ali prospektivnih kohort.



Slika 4. 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

Temeljno zdravljenje bolnikov z oligometastatskim rakom prostate ostaja sistemsko zdravljenje. Obsevanje prostate pri novoodkritem oligometastatskem raku prostate podaljša preživetje brez napredovanja bolezni in pri izbranih bolnikih celotno preživetje.

Glede na razpoložljive podatke je stereotaktično obsevanje zasevkov pri oligometastatskem raku prostate varno, z lokalnim nadzorom preko 90 %, s podaljšanim časom brez napredovanja bolezni (za 50 %), vendar zaenkrat ne velja za standardno zdravljenje. Ni jasno, ali zdravljenje zasevkov (kirurško ali s SBRT) lahko (varno) odloži sistemsko zdravljenje, zaenkrat tudi ni dokazov za izboljšanje celotnega preživetja. Za izbiro bolnikov, ki imajo dobrobit od zdravljenja zasevkov, bo treba poiskati ustrezne biomarkerje. Obravnava bolnikov z oligometastatskim rakom je multidisciplinarna.

LITERATURA

1. Čarman, Janka (2019). Oligometastatski rak prostate. Šola raka prostate, Str. 67-72. URN:NBN:SI:DOC-BF3IYYF3 from <http://www.dlib.si>
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Phillips R, Shi WY, Deek M, et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020; 6 (5): 650–9.
6. Meijer D, Eppinga WSC, Mohede RM, et al. Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography Is Associated with Improved Oncological Outcome in Men Treated with Salvage Radiation Therapy for Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. 2022; 5 (2): 146–52.

Razsejan, na kastracijo občutljiv rak prostate

Metastatic castration-sensitive prostate cancer

Breda Škrbinc

Dr. Breda Škrbinc, dr. med., Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

POVZETEK

V zdravljenju razsejanega, na kastracijo občutljivega raka prostate (rKObRP) v zadnjem desetletju doživljamo pomembne spremembe. Prvim ugotovitvam, da imajo zlasti bolniki s primarno razsejanim rakom prostate z visokim bremenom bolezni korist od intenziviranja osnovnega odtegnitvenega hormonskega zdravljenja (ADT) z zgodnjo uvedbo citostatika docetaksela, so se kmalu priključili izsledki raziskav, ki so praktično enako dobrobit pokazali tudi ob intenziviranju ADT z dodatkom novejših zaviralcev androgenih signalnih poti (ARTA). Izkazalo se je, da imajo od intenziviranega zdravljenja z ADT + ARTA klinično korist vsi bolniki z rKObRP, ne glede na breme ali agresivni potencial bolezni. Kombinacija ADT + ARTA je tako postala novi standard sistemskega zdravljenja bolnikov z rKObRP. Izsledki najnovejših raziskav pa kažejo, da imajo zlasti bolniki z visokim tveganjem za slabši potek bolezni dodatno korist od trojne kombinacije ADT + docetaksel + ARTA, vendar je ta kombinacija zaradi zahtevnosti zdravljenja zaenkrat priporočena le manjšemu deležu bolnikov s rKObRP. Ker intenzivirano sistemsko zdravljenje z vsemi neželenimi učinki spremlja vse daljša obdobja življenja bolnikov z rKObRP, potrebujemo dobro oceno kakovosti življenja teh bolnikov, saj jim le ob specifičnem zdravljenju, ki je dopolnjeno z ustrezno podporno oskrbo, lahko zagotovimo željene učinke zdravljenja.

Ključne besede: rKObRP, ADT, docetaksel, ARTA, intenzivirano hormonsko zdravljenje, trojna kombinacija ADT+docetaksel+ARTA, kakovost življenja

ABSTRACT

The treatment of disseminated castration-sensitive prostate cancer (CSPC) has undergone significant changes in the last decade. The first findings that especially patients with primary disseminated prostate cancer with a high burden of disease benefit from the intensification of basic androgen deprivation therapy (ADT) with the early introduction of the cytostatic docetaxel were soon amended by the results of research that showed practically the same benefit with the intensification of ADT with addition of newer androgen signaling pathway inhibitors (ARTA). All CSCP patients, regardless of disease burden or aggressive potential, have been shown to benefit clinically from intensified ADT+ARTA. The combination of ADT+ARTA thus became the new standard of systemic treatment for patients with CSPC. The results of the latest research show that especially patients with a high risk of worsening the course of the disease have an additional benefit from the triple combination of ADT+docetaxel+ARTA, but this combination is only recommended for a small proportion of patients with CSPC due to the complexity of the treatment. Since intensified systemic treatment with all its side effects accompanies increasingly longer periods of life for patients with CSPC, we need a good assessment of the quality of life of these patients, because only with specific treatment supplemented with appropriate supportive care can we provide them with the desired treatment effects

Keywords: CSPC, ADT, docetaxel, ARTA, intensified hormonal treatment, triple combination ADT+docetaxel+ARTA, quality of life

UVOD

Na kastracijo občutljiv rak prostate je rak prostate, ki še ni bil zdravljen z odtegnitvenim hormonskim zdravljenjem ali je na ADT še odziven. ADT pomeni odtegnitev androgenih hormonov, kar dosežemo s kirurškim postopkom z bilateralno subkapsularno orhiektomijo ali pa medikamentozno z antagonistami oziroma agonisti LHRH (angl. *luteinising hormone releasing hormone*).

Bolniki z rKObRP predstavljajo precej heterogeno populacijo. Mednje štejejo tako bolniki, ki so bili radikalno zdravljeni ob diagnozi lokalno omejene bolezni, pa se je ta kasneje povrnila v obliki razsejane bolezni, kot tudi bolniki, ki imajo razsejan rak prostate že ob postavitvi diagnoze. V obeh primerih imajo bolniki lahko bolj ali manj obsežno bolezen in se razlikujejo tudi po drugih pokazateljih agresivnosti raka prostate (GS = Gleason score, visceralni zasevki, poleg adenokarcinoma še druge histološke komponente itd.).

VRSTE SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA BOLNIKOV Z rKObRP

Osnovno zdravljenje razsejanega raka prostate je ADT. Učinek ADT je pri mnogih bolnikih relativno kratkotrajen (srednji čas do napredovanja bolezni 18–24 mesecev), pri čemer je dinamika upada vrednosti PSA pomemben napovedni dejavnik učinkov zdravljenja, kar je potrdila raziskava SWOG 9326. Po izsledkih te raziskave je celotno preživetje (angl. *overall survival*, OS) bolnikov, pri katerih vrednost PSA v 7 mesecih od uvedbe ADT pade pod 0,2 ng/ml, 75 mesecev, pri bolnikih s padcem PSA na 0,2–4 ng/ml je OS 44 mesecev, pri bolnikih s PSA > 4 ng/ml pa je OS le 13 mesecev. Analize preživetja sicer razvrščajo bolnike z rKObRP, ki jih zdravimo z ADT, v štiri prognostične podskupine – najslabšo prognozo imajo bolniki s primarnim rKObRP z velikim bremenom bolezni (OS nekaj več kot 3 leta), v srednje ugodno prognostično skupino sodijo bolniki s primarnim rKObRP z nizkim bremenom bolezni in bolniki z rKObRP z visokim bremenom bolezni, ki se je povrnila po primarnem zdravljenju lokalno omejene bolezni (OS 4–4,5 let), najugodnejšo prognozo pa imajo bolniki z rKObRP z

nizkim bremenom bolezni, ki se je ponovila po predhodnem zdravljenju lokalno omejene bolezni (OS približno 8 let).

Prve raziskave zgodnjega intenziviranja sistemskega zdravljenja rKObRP so pokazale, da sočasno zdravljenje z ADT in z dodatkom kemoterapije docetaksel ali novejšega zaviralca sinteze androgenov abiraterona (z obveznim dodatkom nizkega odmerka prednizona oz. njegovih analogov) pomembno podaljša preživetje bolnikov z rKObRP (raziskave CHAARTED, STAMPEDE C, STAMPEDE G, LATITUDE). V raziskavah CHAARTED in LATITUDE so bolnike prognostično stratificirali glede na breme bolezni (visoko oz. nizko breme bolezni, angl. *high vs low volume disease*) oz. glede na stopnjo tveganja za slabši potek bolezni (angl. *high vs low risk disease*). Definicija visokega bremena bolezni je štiri ali več skeletnih zasevkov, pri čemer mora biti vsaj en zasevek zunaj hrbtenice in medeničnega obroča, z visceralnimi zasevki ali brez njih. Definicija visokega tveganja za slabši potek bolezni pa vključuje prisotnost treh ali več skeletnih zasevkov, visceralne zasevke in visok GS primarnega tumorja. Visoko tveganje za slabši potek bolezni določa prisotnost vsaj dveh od treh navedenih napovednih dejavnikov. Raziskavi CHARTED in LATITUDE sta vključevali izključno bolnike z rKObRP, v obeh skupinah raziskave STAMPEEDE pa so bili vključeni tudi bolniki z visoko rizičnim lokalno omejenim rakom prostate. Raziskava CHAARTED je pokazala, da so imeli bolniki z visokim bremenom bolezni pomembno korist od zgodnjega docetaksela, za bolnike z nizkim bremenom je bila ta korist minimalna. Po rezultatih raziskave LATITUDE je bila korist intenziviranega zdravljenja v primerjavi z monoterapijo ADT nedvoumna, se je pa izkazalo, da so v končni fazi vsi vključeni bolniki imeli rKObRP z visokim tveganjem za slabši potek bolezni. V zasnovi raziskave tipa platforma STAMPEEDE ni bilo stratifikacije po prognostičnih podskupinah, naknadne retrospektivne analize po prognostičnih skupinah, kot so bile definirane v raziskavah CHAARTED in LATITUDE, pa so pokazale dobrobit intenziviranega zdravljenja za bolnike vseh prognostičnih skupin (Tabela 1 + 2).

V letu 2019 so bili objavljeni rezultati raziskav intenziviranega zdravljenja rKObRP z zgodnjim dodatkom novejših ARTA, enzalutamida in apalutamida. V vseh raziskavah je bil ARTA dodan takratnemu standardnemu zdravljenju. Gre za raziskave TITAN (apalutamid vs placebo), ENZAMET (enzalutamid vs klasičen nesteroidni periferni antiandrogen bikalutamid) in ARCHES (enzalutamid vs placebo). Zasnove raziskav so se nekoliko razlikovale tako glede vključitvenih pogojev, primerjalne skupine kot tudi glede končnih ciljev. Vse tri raziskave so vključevale bolnike že v obdobju, ko je kot standardno zdravljenje veljalo intenzivirano zdravljenje z ADT in docetakselom, tako da je dobršen delež bolnikov v teh raziskavah prejemal trojno sistemsko zdravljenje ADT + docetaksel +/- apalutamid oz. enzalutamid. V raziskavah TITAN in ARCHES so bili bolniki vključeni in randomizirani potem, ko so že zaključili zgodnje zdravljenje z docetakselom (TITAN 10 % bolnikov, ARCHES 18 % bolnikov), raziskava ENZAMET pa je dopuščala sočasno trojno zdravljenje (docetaksel je pred pričetkom zdravljenja z darolutamidom prejelo 16 % bolnikov, sočasno z darolutamidom pa 45 % bolnikov). Vse tri raziskave so bile pozitivne, ne glede na primarni končni cilj, ki so ga zasledovale (PFS – čas do napredovanja bolezni, rPFS – čas do radiološko potrjenega napredovanja bolezni, OS), dobrobit intenziviranega zdravljenja je bila izkazana tudi v vseh predefiniranih podskupinah (Tabela 1 + 2).

V letošnjem letu so bili objavljeni tudi že prvi rezultati raziskav intenziviranega zdravljenja rKObRP s sočasno trojno terapijo ADT + docetaksel + ARTA. Gre za raziskavi PEACE-1 (ADT + docetaksel + abirateron) in ARASENS (ADT + docetaksel + darolutamid). Medtem ko je bila raziskava ARASENS klasična prospektivna randomizirana raziskava faze III (randomizacija 1:1), ki je primerjala trojno kombinacijo (ADT + docetaksel + darolutamid) s standardnim zdravljenjem z dodatkom placeba (ADT + docetaksel + placebo), pa je bila raziskava PEACE-1 odprtega tipa, vključevala je štiri skupine: standardno zdravljenje, standardno zdravljenje + abirateron, standardno zdravljenje + RT, standardno zdravljenje + abirateron + RT. Primarni namen

raziskave je bil sicer ocena učinkovitosti in toksičnosti dodatka abiraterona standardnemu sistemskemu zdravljenju z RT primarnega tumorja ali brez, se je pa standardno zdravljenje v relativno dolgem obdobju vključevanja bolnikov v raziskavo spreminjalo (november 2013–december 2020) od ADT do ADT + docetaksel oziroma ADT + abirateron, tako da je del bolnikov v končni fazi prejemal trojno kombinacijo (ADT + docetaksel + abirateron). Izsledki obeh raziskav, tako PEACE-1 kot ARASENS, govorijo v prid trojni kombinaciji, poročan profil neželenih učinkov zdravljenja je bil v obeh raziskavah sprejemljiv (Tabela 3). Glede na navedeno tudi rezultati raziskav PEACE-1 in ARASENS že spreminjajo sodobne strokovne smernice zdravljenja rKObRP.

V okviru trojnih kombinacij velja končno omeniti tudi negativne rezultate analize raziskave STAMPEDE, objavljene na letošnjem kongresu ESMO. Gre za primerjavo učinkov in toksičnosti kombinacije ADT + abirateron in ADT + abirateron + enzalutamid v zgodnjem zdravljenju rKObRP, ki ni pokazala pričakovane dobrobiti, pomembno bolj pa so bili v trojni kombinaciji izraženi neželeni učinki zdravljenja, v ospredju sta bili predvsem srčno-žilna obremenjenost in pa hepatotoksičnost.

ZAKLJUČEK

Izsledki raziskav intenziviranega sistemskega zdravljenja rKObRP nedvoumno kažejo, da ADT v monoterapiji ni več ustrezno standardno zdravljenje bolnikov z rKORP. V poštev prihaja le še izjemoma, npr. pri zelo krhkih bolnikih z obsežnim bremenom težko vodljivih spremljajočih kroničnih stanj. Tudi za intenzivirano zdravljenje po shemi ADT + docetaksel se odločamo le še izjemoma. Novi zlati standard zdravljenja rKObRP je kombinacija ADT + ARTA, ki je priporočena za vse prognostične skupine. Zdravljenje s trojno kombinacijo ADT + docetaksel + ARTA je za enkrat priporočeno simptomatskim bolnikom z rKObRP z visokim bremenom bolezni oz. z visokim tveganjem za slabši potek bolezni, ki so za to intenzivirano zdravljenje sposobni. V to kategorijo sodijo pretežno bolniki, ki smo jim doslej priporočali intenzivirano zdravljenje ADT + docetaksel.

Sodobne metode intenziviranega zdravljenja rKObRP omogočajo pomembno podaljšanje preživetja bolnikov z napredovalim rakom prostate. Pri tem gre za dolgotrajno kronično zdravljenje, ki ga spremljajo tudi neželeni učinki, kar neizogibno vpliva na kakovost življenja bolnikov. Sodobne raziskave intenziviranega sistemskega zdravljenja rKObRP vključujejo tudi oceno kakovosti življenja bolnikov, kljub temu pa ostaja pomembno vprašanje, ali kontinuirano intenzivirano zdravljenje pomeni največjo dobrobit za vse bolnike in ali bi bili morda uspehi zdravljenja vsaj za posamične podskupine bolnikov enaki kljub občasnim prekinitvam intenziviranega zdravljenja oziroma ali ima v sodobnem zdravljenju rKObRP mesto tudi intermitentno zdravljenje. Te dileme bo naslovila nastajajoča raziskava EORTC faze III, ki bo vključevala štiri primerjalne skupine: kontinuirana maksimalna androgena blokada (MAB) vs intermitentna MAB vs intermitentna menjava MAB in ADT v monoterapiji vs intermitentna menjava MAB in ARTA v monoterapiji. Raziskava bo vključevala bolnike, pri katerih bo po enem letu standardnega intenziviranega zdravljenja dosežen 90-% PSA odgovor. Gre za izjemno zanimivo, pragmatično, z realno klinično prakso usklajeno zasnovo raziskave, katere primarni končni cilj bo čas do uvedbe naslednje linije sistemskega zdravljenja (angl. OS prolonging treatment), pri čemer čas uvedbe naslednje linije sistemskega zdravljenja po lastni presoji določi lečeči zdravnik. Sekundarni cilji te raziskave pa bodo čas, ki ga bolnik preživi z različnimi intenzitetami zdravljenja; OS; stroškovna učinkovitost in pa kakovost življenja po oceni bolnikov (angl. PRO patient reported outcome) (objavljeno na APCCC 2022, Tombal B).

LITERATURA

1. Hussain M, Goldman B, Tangen C, et al. Prostate-specific antigen progression predicts overall survival in patients with metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trials 9346 (Intergroup Study 0162) and 9916; *J Clin Oncol*. 2009; 27 (15): 2450–6.
2. Francini E, Gray KP, Xie W, et al. Time of Metastatic Disease Presentation and Volume of Disease are Prognostic for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC); *Prostate*. 2018; 78 (12): 889–95.
3. Harshman LC, Chen YH, Liu G, et al. Seven-Month Prostate-Specific Antigen is Prognostic in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Treated with Androgen Deprivation with or Without Docetaxel. *J Clin Oncol*. 2018; 36 (4): 376–82.
4. Ferro M, Lucarelli G, Crocetto F, et al. First-line systemic therapy for metastatic castration-sensitive prostate cancer: An updated systematic review with novel findings; *Critical Reviews in Oncology / Hematology* 157 (2021) 103198.
5. Fizazi K, Foulon S, Carles J, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, openlabel, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design; *Lancet* 2022; 399: 1695–07.
6. Smith MR, Maha Hussain M, Saad F, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer; *N Engl J Med* 2022; 386: 1132–42.
7. Attard G. First combined analysis of metastatic patients starting androgen deprivation therapy and randomised in the abiraterone acetate and prednisolone (AAP) or enzalutamide (ENZ) + AAP Phase III trials from the STAMPEDE platform protocol; LBA62; ESMO 2022.

Tabela 1. Ključne klinične raziskave intenziviranega hormonskega zdravljenja rKObRP. OS – celotno preživetje (angl. *overall survival*), rPFS – radiološko potrjen čas do progressa bolezni (angl. *radiographic progression-free survival*).

Aktivna roka	Kontrolna roka	Tip raziskave	Primarni končni cilj	Velikost vzorca (št)
DOCE+ADT				
CHAARTED	ADT	odprta	OS	790
STAMPEDE(C)	ADT	odprta	OS	7116
ABIRATERON/P+ADT				
LATITUDE	placebo+ADT	Dvojno slepa	rPFS + OS	1199
STAMPEDE(G)	ADT	Dvojno slepa	OS	1917
ENZALUTAMID+ADT				
ARCHES	placebo+ADT	Dvojno slepa	rPFS	1150
ENZAMET	NSAA+ADT +/- DOCE	odprta	OS	1125
APALUTAMID+ADT				
TITAN	placebo+ADT +/- DOCE	Dvojno slepa	rPFS + OS	1052

Tabela 2. Rezultati ključnih raziskav intenziviranega hormonskega zdravljenja. HR – stopnja tveganja (angl. *hazard ratio*), CI – interval zaupanja (angl. *confidence interval*), OS – celotno preživetje (angl. *overall survival*), rPFS – radiološko potrjen čas do progressa bolezni (angl. *radiographic progression-free survival*).

Raziskava	Primarni končni cilj		
DOCE+ADT		HR (CI) p	
CHAARTED	OS	LV: 1.04 (0.70-1.55) p = 0.86	
		HV: 0.63 (0.50-0.79) p <0.001	
STAMPEDE(C)	OS	0.81 (0.69-0.95) p = 0.009	
ABIRATERON/P+ADT			
LATITUDE	rPFS	0.47 (0.39-0.55); p < 0.001	Kljub predefinirani stratifikaciji na podskupini z nizkim in z visokim tveganjem so imeli vsi bolniki visoko tveganje za slabši potek bolezni
	OS	0.66 (0.56-0.78); p <0.0001	
STAMPEDE(G)	OS	0.61 (0.49-0.79) NA	
ENZALUTAMID+ADT			
ARCHES	rPFS	0.39 (0.30-0.50) p <0.0001	
ENZAMET	OS	0.67 (0.52-0.86) p = 0.002	
APALUTAMID+ADT			
TITAN	rPFS	0.48 (0.39-0.60) p <0.0001	
	OS	0.65 (0.53-0.79) p <0.0001	

Tabela 3. Rezultati kliničnih raziskav PEACE-1 in ARCHES. CI – interval zaupanja (angl. *confidence interval*), OS – celotno preživetje (angl. *overall survival*), rPFS – radiološko potrjen čas do progressa bolezni (angl. *radiographic progression-free survival*).

Raziskava			Primarni končni cilj
			HR (CI) p
PEACE-1			
ADT+doce+abiraterone vs ADT+doce	60% bolnikov	OS	0.75 (0.59-1.95) p = 0.07
	40% bolnikov	rPFS	0.54 (0.41-0.71) p <0.0001
ARCHES			
ADT+doce+darolutamid vs ADT+doce	50% bolnikov	OS	0.68 (0.57-0.80) p < 0.001
	50% bolnikov		

Nemetastatski, na kastracijo odporen rak prostate

Non-metastatic castrate resistant prostate cancer

Tanja Ovčariček

Tanja Ovčariček, dr. med., Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

POVZETEK

Nemetastatski, na kastracijo odporen rak prostate (nKORP) je opredeljen kot porast vrednosti za prostato specifičnega antigena (PSA) po lokalnem zdravljenju ob kastracijski vrednosti testosterona, doseženi bodisi s kirurško ali medikamentozno odtegnitvijo androgenov ter brez dokazanih metastaz s konvencionalnimi radiološkimi metodami. Evropska in ameriška agencija za zdravila (EMA in FDA) sta na podlagi izsledkov treh randomiziranih kliničnih raziskav odobrili zdravljenje s kombinacijo antiandrogenov druge generacije (apalutamid, darolutamid, enzalutamid) in zdravljenje z odtegnitvijo androgenov za zdravljenje bolnikov z nKORP z visokim tveganjem za ponovitev bolezni. Bolniki z nKORP običajno nimajo simptomov maligne bolezni, po drugi strani pa gre pretežno za starejšo populacijo bolnikov s številnimi komorbidnostmi. Zato je v zdravljenju nKORP tehtanje med tveganjem in dobrobitjo kombiniranega sistemskega zdravljenja še posebej pomembno.

Ključne besede: rak prostate, nemetastatski na kastracijo odporen rak prostate, antiandrogeni druge generacije

ABSTRACT

Nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) is defined as a rising prostate-specific antigen concentration, despite castrate levels of testosterone with ongoing androgen-deprivation therapy or orchiectomy, and no detectable metastases by conventional imaging. Based on the results of three randomised study, treatment with second-generation anti-androgens (apalutamide, darolutamide, enzalutamide) and androgen deprivation therapy has been approved by EMA and FDA for the treatment of high-risk nmCRPC. While patients with nmCRPC are generally asymptomatic from their disease, they are often older and have chronic comorbidities. Therefore, careful consideration of the benefit–risk profile of combined systemic treatments is required.

Keywords: prostate cancer, nonmetastatic castration-resistant prostate cancer, second-generation anti-androgens

UVOD

Rak prostate večinoma odkrijemo zgodaj, ko je bolezen omejena in ozdravljiva z radikalnim zdravljenjem s kirurgijo ali obsevanjem. Pri manjšem deležu bolnikov pa se bolezen ponovi, bodisi kot biokemično dokazana ponovitev (porast vrednosti PSA) ali s pojavom oddaljenih zasevkov. V desetih letih po radikalnem zdravljenju približno 15–40 % bolnikov doživi ponovitev bolezni, od tega jih v petih letih 10–20 % razvije na kastracijo odporno bolezen. Srednji čas do ponovitve bolezni je 2–3 leta po radikalnem zdravljenju. Bolnike z biokemično ponovitvijo bodisi spremljamo ali uvedemo t. i. zgodnje zdravljenje z odtegnitvijo androgenov (angl. *androgen deprivation therapy*, ADT). Mnenja glede uvedbe zgodnjega zdravljenja z ADT ob biokemični ponovitvi so deljena. Pri tej odločitvi nam pomagajo določeni prognostični dejavniki (podvojitveni čas vrednosti PSA, angl. *Gleason score* (GS), čas do biokemične ponovitve). Nemetastatski, na kastracijo odporen rak (nKORP) prostate je pravzaprav rezultat zdravljenja bolnikov z biokemično ponovitvijo z ADT. Po uvedbi

zgodnjega ADT ob biokemični ponovitvi bolezni namreč pri večini bolnikov napreduje v bolezen, odporno na kastracijo. Povprečni čas do nastopa le-te po uvedbi ADT je 19 mesecev.

DEFINICIJA NEMETASTATSKEGA, NA KASTRACIJO ODPORNEGA RAKA PROSTATE

Nemetastatski, na kastracijo odporen rak prostate je definiran kot biokemična ponovitev ob zdravljenju z ADT in z vrednostjo testosterona v kastracijskem območju brez oddaljenih zasevkov, dokazanih s konvencionalnimi radiološkimi metodami (scintigrafija skeleta, CT prsnega koša, trebuha in medenice).

Morfološko se nKORP lahko prezentira brez radioloških znakov bolezni ali kot lokalna ponovitev z metastazami v lokoregionalnih medeničnih bezgavkah ali brez njih. Bolnike z nKORP in podvojitvenim časom vrednosti PSA (angl. *PSA doubling time*, PSADT) manj kot deset mesecev definiramo kot visoko rizične bolnike za ponovitev bolezni.

Z večjo dostopnostjo novejših radionuklidnih radioloških preiskav (PSMA PET CT), ki prikažejo metastatske lezije bolj zgodaj v primerjavi s konvencionalnimi radiološkimi metodami, pa se zastavlja vprašanje, ali se bo število bolnikov z diagnozo nKORP v prihodnosti zmanjšalo. V retrospektivni raziskavi, v katero je bilo vključenih 200 bolnikov z visoko rizičnim nKORP, so s PSMA PET CT dokazali prisotnost metastaz kar pri 98 % bolnikov, od tega je imelo kar 55 % bolnikov oddaljene metastaze.

ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z nKORP

Obravnava bolnikov z visoko rizičnim nKORP je dolga leta temeljila na nadaljevanju zdravljenja z ADT do pojava oddaljenih metastaz. Takšno klinično prakso pa so spremenili izsledki treh velikih randomiziranih in s placebom kontroliranih kliničnih raziskav, ki so potrdile boljšo učinkovitost

antiandrogenov druge generacije (apalutamid, darolutamid, enzalutamid) v primerjavi s placebom za zdravljenje bolnikov z nKORP (tabela1) .

Zasnova vseh treh raziskav je bila podobna. V klinične raziskave PROSPER (enzalutamid), SPARTAN (apalutamid) in ARAMIS (darolutamid) so bili vključeni visoko rizični bolniki z nKORP. Primarni cilj raziskav je bil čas do pojava metastaz (angl. *metastasis-free survival*, MFS), ki je danes sprejet in validiran končni cilj raziskav. Raziskave so potrdile statistično pomembno podaljšanje MFS, časa do porasta vrednosti PSA, kakor tudi podaljšanje celotnega preživetja (angl. *overall survival*, OS) pri bolnikih z visoko rizičnim nKORP, zdravljenimi z enzalutamidom/apalutamidom/darolutamidom v primerjavi s placebom. Tako EMA kot FDA sta ta zdravila odobrili za zdravljenje visoko rizičnih bolnikov z nKORP. V Sloveniji sta za zdravljenje bolnikov z nKORP na voljo apalutamid in darolutamid.

Ne glede na dobre rezultate učinkovitosti pa je treba izpostaviti, da bolniki z nKORP nimajo simptomov rakave bolezni, zdravljenje z antiandrogeni pa je lahko povezano s številnimi neželenimi učinki, ki lahko pomembno vplivajo na njihovo kakovost življenja. Najpogostejši neželeni učinki antiandrogenov druge generacije so utrujenost, hipertenzija, srčno-žilni zapleti, kognitivne motnje, izpuščaji, padci in zelo redko konvulzije. Darolutamid je antiandrogen z drugačno strukturo, slabše penetrira krvno-možgansko bariero, zato ima v primerjavi z enzalutamidom/apalutamidom drugačen profil neželenih učinkov, z manj neželenimi učinki zlasti na centralni živčni sistem (kognitivne motnje, vrtoglavica, utrujenost). Antiandrogeni druge generacije glede učinkovitosti in varnosti med seboj niso bili neposredno primerjani, številne opravljene primerjalne metaanalize pa nakazujejo na nekoliko večjo toksičnost enzalutamida/apalutamida in nekatere med njimi na manjšo učinkovitost darolutamida. Vsekakor pa brez kliničnih raziskav, ki bi antiandrogene primerjale med seboj neposredno, takih zaključkov ne moremo dokončno potrditi.

ZAKLJUČEK

Apalutamid, enzalutamid in darolutamid podaljšajo čas do pojava metastaz in celotno preživetje visoko rizičnih bolnikov z nKORP ob sprejemljivem profilu neželenih učinkov. V klinični praksi mora biti zdravljenje bolnikov z nKORP prilagojeno posamezniku.

Tabela 1. Druga generacija antiandrogenov za zdravljenje nKORP. MFS – čas do pojava metastaz (angl. *metastasis-free survival*), msc: mesec, OS – celotno preživetje (angl. *overall survival*).

	APALUTAMID	ENZALUTAMID	DAROLUTAMID
<i>Status odobritve</i>	FDA EMA	FDA EMA	FDA EMA
<i>Odmerjanje</i>	240 mg/dan	160 mg/dan	600 mg 2x/dan
<i>Raziskava faze III</i>	SPARTAN (9)	PROSPER (7)	ARAMIS (8)
<i>Vključitveni kriteriji (anamneza krčev in dejavnikov tveganja zanje)</i>	Ni bilo dovoljeno	Ni bilo dovoljeno	Dovoljeno
<i>MFS vs placebo</i>	40 vs 16,2 msc HR: 0,28 95 % IZ [0,23, 0,35]	36,6 vs 14,7 msc HR: 0,29 95 % IZ [0,24, 0,35]	40,4 vs 18,4 msc HR: 0,41 95 % IZ [0,34, 0,50]
<i>OS vs placebo</i>	73,9 vs 59,9 msc HR: 0,78 95 % IZ [0,64, 0,96]	67,0 vs 56,3 msc HR: 0,73 95 % IZ [0,61, 0,89]	mOS NR vs NR HR: 0,69 95 % IZ [0,53, 0,88]
<i>Resni neželeni učinki vs placebo</i>	24,8 vs 23 %	24 vs 18 %	24,8 vs 20 %

LITERATURA

1. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration resistant prostate cancer population: a systematic review. *Intl J Clin Pract.* 2011; 65:1180–92.
2. El-Amm J, Aragon-Ching JB. The Current Landscape of Treatment in Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Med Insights Oncol.* 2019; 13: 1179554919833927.
3. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *N Engl J Med* 2020; 383: 1040–9.
4. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide and Survival in Non-metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 2197–206.
5. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2021; 79 (1): 150–8.

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; prognostično 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 novjšimi 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 novjši 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.

Metastatski, na kastracijo odporen
rak prostate-radionuklidi, zaviralec
imunskih nadzornih točk
in zaviralci poli-ADP-riboza
polimeraze
Metastatic castration-resistant
prostate cancer:
Radionuclides, immune check-point
inhibitor
and poly (ADP-ribose) polymerase
inhibitors

Marina Mencinger

Asist. dr. Marina Mencinger, dr. med., Sektor internistične onkologije, Onkološki
inštitut Ljubljana

POVZETEK

V pričujočem prispevku opisujemo zdravila z različnim mehanizmom delovanja: radij-223 (Ra-223), lutecij-177-PSMA-167 (Lu-177-PSMA), zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT) ter zaviralci poli-ADP-riboza polimeraze (PARP), ki so bila v zadnjih letih registrirana s strani ameriške in/ali evropske agencije za zdravila (angl. FDA, EMA) za zdravljenje bolnikov z metastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate (mKORP).

Ključne besede: metastatski, na kastracijo odporen rak prostate, radij-223, lutecij-177-PSMA-167, zaviralec imunskih nadzornih točk, zaviralec poli-adp-riboza polimeraze

ABSTRACT

In the present summary we describe novel agents: radium-223 (Ra-223), lutecium-177-PSMA-167 (Lu-177-PSMA), immune check-point inhibitor (ICI) and poly (adp-ribose) polymerase (PARP) inhibitor, having different mechanism of action, all registered in the last years by FDA or/and EMA for patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC).

Keywords: metastatic castration-resistant prostate cancer, radium-223, lutecium-177-PSMA-167, immune check-point inhibitor, poly (adp-ribose) polymerase inhibitor

UVOD

Tudi pri metastatskem raku prostate gre za renesančno obdobje, saj je na tržišču prisotnih vse več učinkovitih zdravil z različnim mehanizmom delovanja, ki so bila preizkušena v kastracijskem obdobju, za katerega pa še vedno velja, da je neozdravljivo. Menjava mehanizma delovanja ob napredovanju osnovne bolezni je eden temeljnih principov sistemskega zdravljenja, vse bolj pa se, predvsem zaradi heterogenosti bolezni, preučuje učinkovitost kombinacij zdravil.

Ra-223

Ra-223 je izotop radija, alfa sevalec ter kalcimimetik, ki deluje na področjih povečane osteoplastne aktivnosti. Pri EMI je registriran za bolnike s kostnimi zasevki, ki so predhodno že prejeli docetaksel in enega od novejših hormonskih zdravil oz. niso primerni za tovrstna zdravljenja. Ra-223 je v raziskavi faze III podaljšal preživetje bolnikov z mKORP v primerjavi s placebom pred docetakselom in po njem. Bolniki z visceralnimi zasevki ter večjimi masami v bezgavkah za tovrstno zdravljenje niso primerni, saj zdravilo nima prijemališča

zunaj kosti. Pri bolnikih z manjšim bremenom bolezni (manj kot šest kostnih zasevkov) ter nižjo, normalno vrednostjo alkalne fosfataze, pa podanalize niso pokazale dobrobiti Ra-223, zato se v teh primerih zdravljenje z Ra-223 odsvetuje. Najpogostejši neželeni učinki so supresija kostnega mozga, zato morajo imeti bolniki primerno krvno sliko, ki se preverja pred vsako aplikacijo zdravila.

ZAVIRALCI PARP

Zaviralci PARP so utrli pot personalizirani medicini pri raku prostate. Približno četrtina bolnikov z mKORP je nosilec somatskih ali zarodnih različic v genih, vpletenih v popravljalni mehanizem DNA. Te najdbe so povezane s prognozično manj ugodnim potekom bolezni. Zaviralci PARP zavirajo protein PARP in s tem preprečujejo popravilo enojnih zlomov DNA ter posledično povzročijo apoptozo tumorske celice. Olaparib, eden od predstavnikov zaviralcev PARP, je v raziskavi faze III, PROfound, podaljšal preživetje bolnikov z mKORP, ki imajo vsaj eno patološko različico v genih *BRCA1*, *BRCA2* ali *ATM* in ki so predhodno že prejeli vsaj en red z novjšim hormonskim zdravilom. Srednje preživetje v skupini z olaparibom je bilo 19,1 mesecev proti 14,7 mesecev v kontrolni skupini, ki je bila druga izbira novjšega hormonskega zdravila (HR=0,69; 95 % IZ [0,50, 0,97]; $p=0,02$). EMA je registrirala olaparib za tiste bolnike z mKORP, ki imajo patološke različice v genih *BRCA 1* in *BRCA2*, ne pa tudi *ATM*, ki je redkejša alteracija in ima zato manj prepričljive dokaze o dobrobiti v preživetju.

Nadalje je bil olaparib preučevan v kombinaciji z novjšim hormonskim zdravilom v prvem redu zdravljenja, in sicer v raziskavi faze III, PROpel, pri vseh bolnikih, ne glede na prisotnost patoloških različic. V vmesni analizi so prikazali prednost kombinacije olaparib+abirateron acetat (AA) proti AA samem v primarnem cilju, času do radiološko potrjenega napredovanja bolezni, ki je bilo 24,8 mesecev proti 16,6 mesecev (HR 0,61, 95 % IZ [0,49, 0,74]; $p=0,004$). Podatki za celotno preživetje še niso na voljo. Varnost kombinacije obeh zdravil je bila skladna s pričakovanji.

V podobno zasnovani raziskavi faze III, MAGNITUDE, je niraparib v kombinaciji z AA prav tako pokazal prednost kombinacije proti AA samem v času do radiološko potrjenega napredovanja bolezni (16,6 mesecev proti 10,9 mesecev (HR 0,73, 95 % IZ [0,56-0,96]; $p = 0,0217$), vendar le pri bolnikih z mKORP, nosilcih mutacij v genih, ki sodelujejo pri popravilu DNA s homologno rekombinacijo.

Lu-177-PSMA

Lu-177-PSMA je tarčni sevalec beta, s katerim je označeno protitelo proti PSMA (za prostato specifični membranski antigen), ki se izraža na tumorskih celicah raka prostate. Lu-17-PSMA je v raziskavi faze III, VISION, podaljšal čas do napredovanja ter celotno preživetje pri bolnikih, ki so bili predhodno že zdravljeni z dvema redoma zdravljenj, torej novejšim hormonskim zdravilom ter taksani, in so izražali PSMA protein pri preiskavi PSMA PET-CT. V kontrolni skupini niso smeli prejeti Ra-223, kemoterapije ali zaviralcev imunskih nadzornih točk. Srednje celotno preživetje je bilo 15,3 mesecev proti 11,3 mesecev (HR 0,62; 95 % IZ [0,52, 0,74], $p < 0,001$). V skupini z Lu-177-PSMA je bilo več neželenih učinkov stopnje III, predvsem suhih ust, a kakovost življenja ni bila bistveno znižana.

Pri večini navedenih raziskav z zaviralci PARP ter z Lu-177-PSMA so bolniki v kontrolnih skupinah prejeli ponovno novejše hormonsko zdravilo, čeprav je poznano iz literature, da je sekvencioniranje novejših hormonskih zdravil redkeje učinkovito.

Za namen zdravljenja z zaviralci PARP v monoterapiji izvajamo genotipizacijo somatskih različic s sekvencioniranjem naslednje generacije (angl. *next generation sequencing*, NGS) genov, ki sodelujejo pri popravilu DNA s homologno rekombinacijo. Testiramo zasevke ali primarni tumor, saj se mutacijski status lahko razlikuje med primarnim tumorjem in zasevkom. Ker

z metodo NGS ni možno ločiti somatskih od zarodnih različic, ob potrditvi somatske različice v genih *BRCA2* in *BRCA1* izvedemo tudi testiranje na dedne različice. Olaparib je registriran pri EMI pri bolnikih z mKORP s somatskimi kot zarodnimi različicami v omenjenih popravljalnih genih, ki so bili že zdravljeni z enim od novejših hormonskih zdravil.

ZAVIRALCI IMUNSKIH NADZORNIH TOČK

Vloga zaviralcev imunskih nadzornih točk (ZINT) kot monoterapije pri mKORP je manj dorečena. Po smernicah NCCN se priporoča testiranje na možne napovedne dejavnike za odgovor na pembrolizumab, če so druge možnosti zdravljenja izčrpane. Ti napovedni dejavniki so bili izbrani na podlagi kliničnih raziskav faze II in III (Keynote 158, Keynote 177), ki so potrdile učinkovitost pembrolizumaba pri različnih solidnih tumorjih z visokim tumorskim mutacijskim bremenom (angl. TMB-H) in/ali visoko mikrosatelitsko nestabilnostjo (angl. MSI-H). PD-L1 testiranje ima pri raku prostate zgolj akademski pomen in se ni izkazal kot dober napovedni dejavnik za odgovor na zdravljenje z ZINT.

Podatkov o učinkovitosti ZINT kot monoterapije neposredno pri bolnikih z mKORP je malo. V raziskavah faze III s pembrolizumabom, v katere so vključili bolnike z različnimi solidnimi tumorji z MSI-H ali TMB-H, je bilo namreč predstavnikov z rakom prostate malo. Aktualno pa poteka več prospektivnih raziskav faze I/II z ZINT v kombinaciji z drugimi imunostimulatorji, ki obetajo več kot zgolj ZINT sami pri mKORP.

Pembrolizumab kot eden od ZINT aktualno ni registriran s strani EME za zdravljenje bolnikov mKORP, pri katerih je bila ugotovljena v tumorskem tkivu MSI ali so bile ugotovljene alteracije v genih za popravljanje neujemanja oz. TMB-H. Tovrstno zdravljenje pa je priporočeno po smernicah NCCN v primeru izčrpanih drugih možnosti.

ZAKLJUČEK

Če povzamemo, radionuklidi so primerni za zdravljenje širšega kroga bolnikov, medtem ko je nabor bolnikov, primernih za monoterapijo z zaviralci PARP ali ZINT, butičen. Vsekakor bo zanimivo slediti izsledkom raziskav, ki preučujejo kombinacije različnih zdravil. Izziv predstavlja izbor tarčne skupine z največjo dobrobitjo pri zdravljenju s kombinacijami zdravil in uravnoteženje učinkovitosti s toksičnostjo zdravil, tako za bolnika kot za državno blagajno, pri še vedno neozdravljivi bolezni.

LITERATURA

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 1.2023 Prostate Cancer; Accessed [Nov 6th 2022].
2. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013
3. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al. Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2020
4. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2021
5. Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L, et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol.* 2022
6. Marcus L, Fashoyin-Aje LA, Donoghue M, , et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Tumor Mutational Burden-High Solid Tumors. *Clin Cancer Res.* 2021

Zapleti po radikalni prostatektomiji

Complications after radical prostatectomy

Miro Mihelič

Prim. mag. Miro Mihelič, dr. med., Klinični oddelek za urologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

POVZETEK

Radikalno prostatektomijo (RP) lokaliziranega raka prostate lahko izvedemo po odprti metodi (retropubično ali transperinealno) (ORP), laparoskopsko (LRP) ali robotsko asistirano laparoskopsko (RALRP). Vsi bolniki z rakom prostate niso kandidati za operacijo. Razlogi za to so različni. Poleg osebnih so to še spremljajoče zdravstveno stanje, stanje debelosti (indeks telesne mase – ITM), predhodne operacije v spodnjem delu trebušne votline in v mali medenici ter po obsevanju, ki v tem predelu in širše povečujejo možnost zapleta po operaciji. Zaplete delimo na zgodnje (do odpusta ali do 30 dni po RP) in kasne. Zapleti so na mestu odstranjene prostate, tkivih in žilah v neposredni okolici, od operativnega mesta oddaljeni zapleti in okužbe rane. Najbolj pogost zaplet je krvavitev, ki potrebuje transfuzijo. Sledijo okužba sečil, globoka venska tromboza/tromboflebitis, pljučna embolija, sepsa, globoka in povrhnja okužba rane. Zaplete se ocenjuje po klasifikaciji Clavien-Dindo. Ključni zgodnji in kasni zaplet sta uhajanje seča in motnje erekcije. Pregled zapletov in časa do nastanka je ključen in koristi tako terapevtu kot bolniku za razumevanje pooperativnega okrevanja in časovnice možnih zapletov po operaciji.

Ključne besede: rak prostate, radikalna prostatektomija, zapleti, urinska inkontinenca, erektilna disfunkcija, zožitev vezikouretralne anastomoze

ABSTRACT

Radical prostatectomy for localized prostate cancer can be done using several surgical approaches. It can be done either open (mostly retropubic), laparoscopic or robotic. Several patients' conditions are risk factors and anticipate the timing and grade of complications. It is important to implement preventive measures, in order to avoid or reduce rate and severity of complications. Namely, most common complications are urinary incontinence, bladder neck contracture and erectile dysfunction. Informing the patient about complications, its timing and severity may help patient and physician when making decision which treatment to choose, while accepting the possible risks.

Keywords: prostate cancer, radical prostatectomy, complications, urinary incontinence, erectile dysfunction, bladder neck contracture

UVOD

Radikalna prostatektomija (RP) je najbolj pogosta oblika zdravljenja lokaliziranega raka na prostati. Odstranitev prostate se lahko opravi odprto z retropubičnim ali perinealnim pristopom (odprta radikalna prostatektomija – ORP), laparoskopsko (laparoskopska radikalna prostatektomija – LRP) ali robotsko asistirano laparoskopsko (robotsko asistirana laparoskopska radikalna prostatektomija – RALRP). Pri vseh treh metodah je cilj isti: popolna odstranitev prostate. Glede na obseg z rakom zajete prostate se prilagodi obseg odstranitve prostate (omejen na prostato, odstranitev okolnega tkiva). Glede na histološki izvid raka na prostati (srednje in visoko rizičen rak prostate) se opravi medenična limfadenektomija, kar pri perinealnem pristopu ni možno.

Z uvajanjem novih tehnologij se je tehnika prevesila na stran minimalno invazivne RALRP. Primer je tajvanska študija. Potekala je med letoma 2015 in 2018. Vključili so 1.407 bolnikov: 22,4 % ORP, 19,6 % LRP in 58 % RALRP. V italijanski študiji so vključili 1.062 bolnikov: 171 ORP in 891 RALRP. Minimalno

invazivne metode imajo manj zapletov, kot so manj bolečin, manj izgube krvi, krajša hospitalizacija, krajši čas kateterizacije in hitrejša okrevanje. Po podatkih WebMD iz leta 2022 ni bistvene razlike glede težav s sečili in erekcijo v primerjavi z ORP.

Ker po smernicah iz leta 2017, ki slonijo na soglasju Ameriškega združenja urologov (angl. *American Urological Society*), Ameriškega združenja za radioonkologijo (angl. *American Society for Radiation Oncology*) in Združenja za urološko onkologijo (angl. *Society of Urologic Oncology*), kar je kasneje 2018 uvedlo Ameriško združenje klinične onkologije (angl. *American Society of Clinical Oncology*), imajo ORP, LRP in RALRP enak onkološki učinek glede kirurškega roba in časa do biokemične ponovitve bolezni.

ZAPLETI

Kirurške zaplete delimo na: 1) vezane na operacijo raka na prostati, 2) zaplete zaradi spremljajočih bolezni, ki jih lahko sproži ali poslabša operacija raka na prostati. Število zapletov je večje pri kompleksnejši RP in odstranitvi bezgavk (pelvična limfadenektomija (PLND)).

Vsi zapleti se pojavljajo v 7,5 %, ko hkrati napravimo še PLND, pa je pojavnost zapletov višja (25,6 %). V urologiji zaplete ocenjujemo po klasifikaciji Clavien-Dindo (tabela 1).

Tabela 1. Klasifikacija kirurških zapletov Clavien-Dindo. Povzeto po Bove P, et al.

TABLE 1. Classification of Surgical Complications

Grade	Definition
Grade I	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic, and radiological interventions Allowed therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgetics, diuretics, electrolytes, and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside
Grade II	Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included
Grade III	Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention
Grade IIIa	Intervention not under general anesthesia
Grade IIIb	Intervention under general anesthesia
Grade IV	Life-threatening complication (including CNS complications)* requiring IC/ICU management
Grade IVa	Single organ dysfunction (including dialysis)
Grade IVb	Multiorgan dysfunction
Grade V	Death of a patient
Suffix "d"	If the patient suffers from a complication at the time of discharge (see examples in Table 2), the suffix "d" (for "disability") is added to the respective grade of complication. This label indicates the need for a follow-up to fully evaluate the complication.

*Brain hemorrhage, ischemic stroke, subarachnoidal bleeding, but excluding transient ischemic attacks.
CNS, central nervous system; IC, intermediate care; ICU, intensive care unit.

Analize zapletov delimo na tiste do odpusta iz bolnišnice in/ali do in po 30 dni po RP.

Glavni zapleti, vezani na operacijo raka na prostati, so:

- krvavitev,
- okužba sečil,
- puščanje seča na anastomozi,
- krvni strdki v okolici anastomoze,
- uhajanje seča,
- motnja erekcije,
- zoženje sečnice ali vratu mehurja,
- pojav limfokele.

Manj pogosti:

- poškodba medeničnega žilja,
- poškodba rektuma in ostalega črevesja,
- poškodba medeničnih živcev,
- incizijske kile.

Zgodnji zapleti (pred odpustom oz. do 30 dni po RP) so v približno polovici primerov po pogostosti:

- krvavitev, ki potrebuje transfuzijo,
- zapleti s pljuči (pljučnica, pljučna embolija),
- progresivna ledvična insuficienca,
- sepsa,
- okužba in septični šok.

Zapleti po odpustu ali 30 dni po RP po pogostosti:

- okužba sečil
- globoka venska tromboza in tromboflebitis,
- progresivna ledvična insuficienca,
- vnetje v prostatični loži,
- pljučna embolija,
- dehiscenca rane,
- septični šok,
- srčni infarkt.

Starost, indeks telesne mase (ITM) več kot 18,5 kg/m², povišan krvni pritisk, sladkorna bolezen, hematokrit (Ht) več kot 30 % in ledvična insuficienca so dejavniki tveganja za zaplete pred odpustom oz. zgodnje zaplete.

ITM več kot 25 kg/m², sladkorna bolezen, srčno-pljučna bolezen so dejavniki tveganja za zaplete po odpustu.

Zapleti pred odpustom in po njem povečajo možnost reintervencije, ponovnega sprejema v bolnišnico, smrtnost in podaljšujejo čas hospitalizacije. Zapleti po odpustu povečajo število ponovnih sprejemov, vendar imajo krajšo ponovno hospitalizacijo.

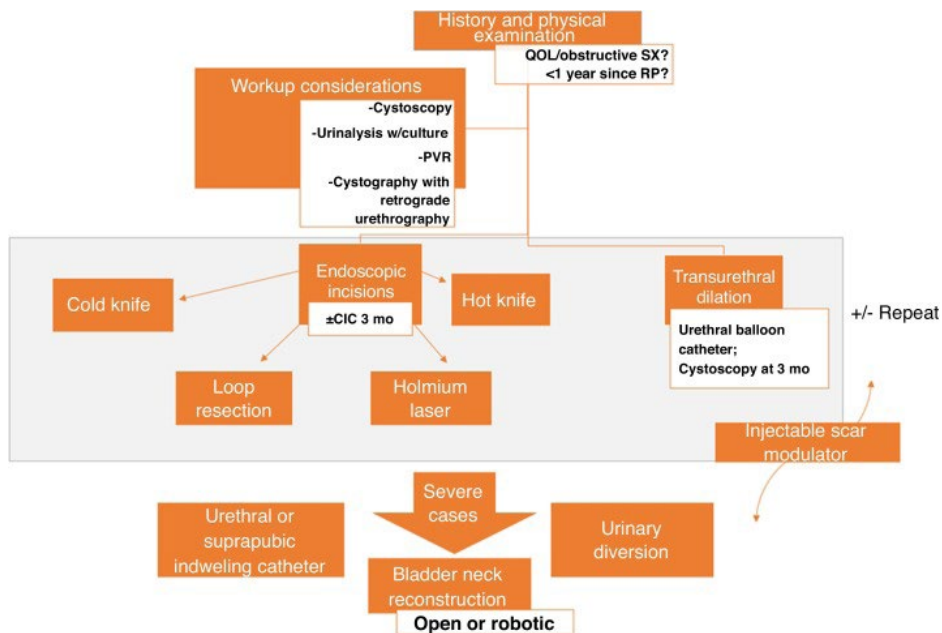
ORP ima več zapletov v primerjavi z RALRP (sistem zapletov Clavien-Dindo (Clavien-Dindo 3 ali več: 19,35 % proti 2,8 %). RP in PLND (»staging«) v primerjavi s samo RP ima več zapletov Clavien-Dindo 3 ali več: 7,4 % proti 2,4 %).

Pri lokalno napredovalih rakih na prostati plast preparacije ni tako jasna, žilje je poudarjeno, kompleksno. Pri PLND je težava popolne zapore limfatičnih poti in številnih žil, ki izhajajo iz medeničnih mišic, kar lahko povzroča zapletene limfokele in medenične hematome (8,9 %) in potrebo po reintervenciji (Clavien-Dindo 3a, 3b).

- a. ZOŽITEV VEZIKOURETRALNE ANASTOMOZE PO RP (angl. *bladder neck contraction*, BNC).

Dejavniki tveganja na strani bolnika, ki prispevajo k BNC, so koronarna bolezen, sladkorna bolezen in kajenje.

Po RP jo je pri ORP 7,5 %, po RALRP 2,1 %. Dejavniki tveganja v povezavi z operativnim posegom so PSA rekurenca, pooperativna hematurija, puščanje na anastomozi, retencija urina in hemostatske sponke v sečnem mehurju. Pri bolnikih, ki potrebujejo obsevanje, se pred dodatnim obsevanjem prostatične lože BNC pojavi v 1,7 % in v 2,6 % po treh letih. Pri reševalni RP se pojavi v 47 %, pri kombinirani predoperativni radioterapiji lahko nastane v 62 %. V 58 % je dovolj eno rezanje strikture s hladnim nožem, elektro resekcijo, balonsko dilatacijo ali lasersko incizijo (najbolje). Brazgotinski modulatorji (triamcinolon, mitomicin C, metilprednizolon, paklitaksel) so v raziskavah.



Slika 1. Algoritem zdravljenja BNC. Povzeto po Branche B, et al. Qol (angl. *quality of life*) – kakovost življenja, SX – simptomi, RP – radikalna prostatektomija, PVR (angl. *post void residual*) – zastanek po uriniranju

b. UHAJANJE SEČA (URINSKA INKONTINENCA) PO RP

Urinska inkontinenca po RP je stresnega tipa ali redkeje popolna in detruzorskega tipa. Ne poznamo jasno mehanizma uhajanja seča po RP. Poleg neposredne poškodbe notranjega sfinktra so dejavniki lahko še poškodba rabdosfinktra, njegovo skrajšanje, poškodba podpornih struktur sečnice, poškodbe živcev ali detruzorska zmanjšana aktivnost in voljnost. Pojavi se v 2,5 % do 90 %. Delež odstopa glede na definicijo. Nedavna primerjava ORP in RALRP glede uhajanja seča, ki je opredelila kontinenco kot »brez menjave vložka v 24 urah 12 mesecev po RP«, je ugotovila inkontinenco pri 21,3 % bolnikov po RALRP in 20,2 % bolnikov po ORP. Urinska inkontinenca povzroča stigmatizacijo in pomembno zmanjševanje kakovosti življenja.

Vzrok urinske inkontinence leto dni po RP je v 88 % – 100 % sfinktrska slabost.

Prekomerna detruzorska aktivnost po RP z ali brez urinske inkontinence je lahko vzrok urinske inkontinence in je podcenjena (20 % bolnikov ima detruzorsko prekomerno aktivnost pred RP). Polovica bolnikov ima pred RP spremenjeno voljnost detruzorja in detruzorsko krčenje.

Kirurška tehnika varčevanja (rekonstrukcije) vratu mehurja in dodatna pričvrstitev uretrovezikalne anastomoze s sprednje in zadnje strani zmanjšuje možnost urinske inkontinence. Urolog, ki operira več kot 50 RP/leto, ima glede urinske inkontinence boljše rezultate.

c. EREKTILNA DISFUNKCIJA PO RP

Pri RP je izpostavljen živčno-žilni snop, ki izhaja iz pelvičnega pleksusa in oživčuje uretralni sfinkter in erektilni telesi. V rektoprostatičnem kotu je v snopu približno 25 živčnih končičev. Odvisno od tehnike, razširjenosti raka prostate ter uporabe operativne metode je bolj ali manj izpostavljen poškodbi. Poleg mehanične, električne, toplotne, postiradiacijske poškodbe regeneracijo otežuje brazgotina, zmanjšana prekrvljenost in spremljajoče bolezni, ki vplivajo na presnovo živcev.

Skoraj vsi bolniki po RP imajo vsaj v začetku oslabele erekcije. Primerjava starostnih skupin 60–70 let in 71–80 let po RP in kontrolne skupine (ocenjeno z IIEF-5) je pokazala starostno pogojeno slabšanje erekcije, ki jo RP statistično značilno dodatno močno prizadene. Ekspertni centri navajajo 90-95 % ohranjenost erekcije po RP, vendar so metaanalize dokazale, da je te 20-30 %.

Po enem letu naj bi imelo ohranjenost erekcije po ORP 10–73 %, po LRP 42–76 % in po RALRP 70–80 %. Vendar je nedavna metaanaliza pokazala, da ima tudi po 17 letih ekspertnega urološkega dela ohranjenost popolne erekcije 20–25 %.

Da bolnik doseže ponovno sposobnost zadostne erekcije, lahko traja tri mesece do tri leta.

ZAKLJUČEK

Kirurški zapleti so pomemben dejavnik pri odločitvi bolnika in terapevta pri zdravljenju raka na prostati.

LITERATURA

1. Wu S-Y, Chang C-L, Chen C-I, et al. Comparison of Acute and Chronic Surgical Complications Following Robot-Assisted, Laparoscopic, and Traditional Open Radical Prostatectomy Among Men in Taiwan. *JAMA Netw Open*. 2021; 4 (8): e2120156.
2. Merhe A, Abou Heidar N, Hout M, et al. An evaluation of the timing of surgical complications following radical prostatectomy: Data from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS-NSQIP). *Arab J Urol*. 2020; 18 (3): 136–41.
3. Porcaro AB, Tafuri A, Rizzetto R, et al. Predictors of complications occurring after open and robot assisted prostate cancer surgery: a retrospective evaluation of 1062 consecutive patients treated in a tertiary referral high volume center. *J Robot Surg*. 2022; 16 (1): 45–52.
4. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004; 240 (2): 205–13.
5. Branche B, Crocero F, Carbonara U, et al. Management of Bladder Neck Contracture in the Age of Robotic Prostatectomy: An Evidence-based Guide. *Eur Urol Focus*. 2022; 8 (1): 297–301.
6. Haglind E, Carlsson S, Stranne J, et al. Urinary incontinence and erectile dysfunction after robotic versus open radical prostatectomy: a prospective, controlled, nonrandomised trial. *Eur Urol*. 2015; 68: 216–25.
7. Al-Ali B M. The Long-Term Effect of Radical Prostatectomy on Erectile Function, Urinary Continence and Lower Urinary Tract Symptoms: A Comparison to Age-Matched Healthy Controls. *Biomed Research International Volume 2017* <https://doi.org/10.1155/2017/9615080>.

8. Tabela 1: Bove P, Asimakopoulos AD, Kim FJ, Vespasiani G. Laparoscopic radical prostatectomy: a review. *Int Braz J Urol*. 2009 Mar-Apr;35(2):125-37; discussion 137-9. doi: 10.1590/s1677-55382009000200002. PMID: 19409116 <https://www.scielo.br/j/ibju/a/cgSLSHxwvybr5v7bYgRcfVB/?lang=en>
9. Slika 1: Branche B, Crocero F, Carbonara U, Klausner AP, Roseman JT, Hampton LJ, Autorino R. Management of Bladder Neck Contracture in the Age of Robotic Prostatectomy: An Evidence-based Guide. *Eur Urol Focus*. 2022 Jan;8(1):297-301. doi: 10.1016/j.euf.2021.01.007. Epub 2021 Jan 30. PMID: 33531288.

Zapleti zdravljenja z obsevanjem

Radiation therapy side effects

Helena Barbara Zobec Logar

doc. dr. Helena Barbara Zobec Logar, dr. med., Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

POVZETEK

V ospredju neželenih učinkov pri obsevanju medenice zaradi raka prostate so gastrointestinalni in genitourinarni zapleti. Pri teleradioterapiji so izrazitejši na danki in črevesju, pri brahiterapiji pa so izrazitejše obstruktivne težave z uriniranjem. Motnje v erektilni funkciji so največkrat posledica sočasnega hormonskega zdravljenja in izhodiščnega stanja pred obsevanjem. Večina neželenih učinkov je blagih, resni pozni zapleti stopnje G3 ali več so prisotni v manj kot 5 %.

Ključne besede: radioproktitis, radiocistitis, obsevanje, akutni neželeni učinki, kronični neželeni učinki, hiperbarična oksigenacija

ABSTRACT

Genitourinary and gastrointestinal toxicity are the predominant side effects of prostate cancer radiotherapy. Bowel is more prone to external beam toxicity, while the urethra and bladder are more prone to brachytherapy toxicity. Erectile dysfunction is mainly a consequence of simultaneous hormonal treatment and preexisting function before the start of radiation therapy. Side-effects are generally mild, serious late side-effects of G3 or more are present in less than 5 %.

Keywords: radioproctitis, radiocystitis, radiation therapy, acute side effects, late side effects

UVOD

Zapleti zdravljenja z obsevanjem pri raku prostate so odvisni od mnogih dejavnikov, kot so: vrsta obsevalnega zdravljenja (teleradioterapija, brahiterapija), mesto obsevanja (prostata/prostatična loža, bezgavke, metastaze), vrste tkiva, ki ga obsevamo, predhodno zdravljenje (prostataktomija z/brez limfadenektomije, reiradiacija), dozno-volumenski parametri (doza na frakcijo, dnevna doza, skupna obsevalna doza, energija žarkov, velikost obsevalnega polja, tehnika obsevanja – 3D, IMRT/VMAT), časovni intervali (interval med posameznimi frakcijami obsevanja, skupni čas zdravljenja, krajši čas, večje tveganje za zaplete), sočasna uporaba zdravil (sočasna kemoterapija, imunoterapija, tarčna zdravila, uporaba zdravil proti strjevanju krvi, kortikosteroidi), pridružene bolezni (ulcerozni kolitis, Chronova bolezen), če naštejemo samo najpomembnejše. Ločimo zgodnje (akutne) zaplete, ki nastanejo med obsevanjem ali do 3 mesece po obsevanju, in pozne (kronične), ki se običajno pojavijo 6 mesecev ali več let po zaključku obsevanja. Z natančnim načrtovanjem in izvedbo slikovno vodenega obsevanja (angl. *image guided radiation therapy* – IGRT) z uporabo fiducijskih markerjev v prostati in priporočil glede polnjenosti mehurja in danke učinkovito vplivamo na zmanjšanje možnosti nastanka obsevalnih zapletov.

ZAPLETI ZUNANJEGA OBSEVANJA PROSTATE Z/BREZ BEZGAVČNIH LOŽ

Akutne težave se ponavadi pojavijo 14. dan obsevanja, praviloma izzvenijo mesec dni po obsevanju, če so zelo izrazite, pa lahko preidejo v kronične težave. Kronične težave se lahko pojavijo več mesecev ali let po obsevanju tudi v primeru, če so bile akutne težave blage. Tako akutne kot kronične težave so posledica obsevanja tkiv in organov, zajetih v obsevalno polje. Pri obsevanju medenice so to mehur, danki, kosti medenice in kolki, žile, živci, odgovorni za erekcijo, sečnica, vezikoureteralna anastomoza po odstranitvi prostate, mišica zapiralka sečnice, danke in zadnjika. Če so v obsevalno polje zajete tudi bezgavke, je obsevalno polje večje in vključuje tudi obsevanje sigmoidnega, debelega in tankega črevesa.

Težave pri obsevanju medenice lahko razdelimo na:

- težave pri odvajanju urina,
- težave pri odvajanju blata,
- motnje erekcije,
- težave, povezane z obsevanjem kosti in kostnega mozga.

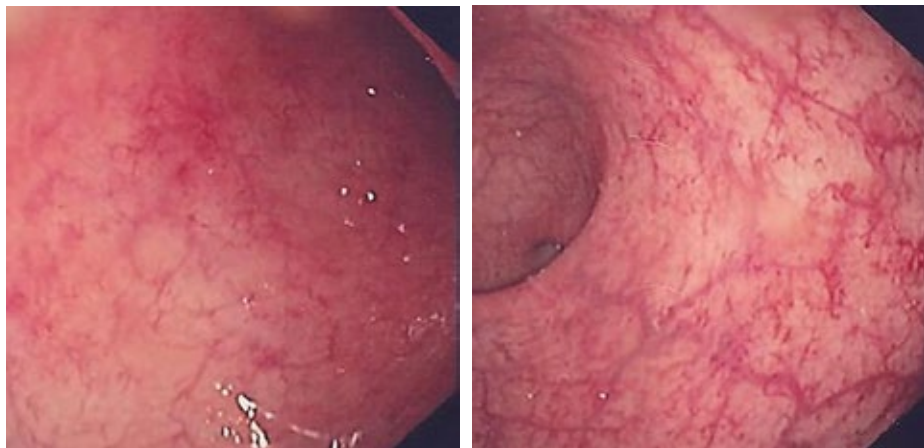
Težave pri odvajanju urina se lahko kažejo z uhajanjem urina, pogostejšim uriniranjem, nikturijo, urgenco, šibkim curkom, redkeje z zaporo uriniranja, hematurijo, dizurijo. Večinoma so težave blage, izrazitejše težave so redke, prisotne v manj kot 3 %. Akutne težave se ponavadi kažejo predvsem z urgenco, (kapljično) inkontinenco in nikturijo. Dizurične težave so praviloma posledica sterilnega vnetja mehurja, lahko pa se temu pridruži bakterijska okužba in je potrebno antibiotično zdravljenje. Težave z uriniranjem, predvsem uhajanjem urina, so trikrat pogostejše, če je bila pred tem prostata kirurško odstranjena. V tem primeru ima lahko več kot polovica bolnikov težave z uhajanjem urina, približno tretjina pa zato potrebuje vložke. Če so težave z uhajanjem urina po operaciji velike, je občasno treba razmisliti o zamiku pričetka obsevanja. Težave se ponavadi po obsevanju umirijo, lahko pa postanejo kronične. Te so večinoma blažje stopnje G1 in G2. Najpogostejše gre za pogostejše uriniranje pri tretjini obsevanih bolnikov, največkrat omejeno na eno dodatno uriniranje v nočnem času (nikturija), (kapljično) inkontinenco in tanjši curek urina, pojavi se lahko hematurija. V tem primeru svetujemo cistoskopijo za izključitev drugih vzrokov, ki niso povezani z obsevanjem. V primeru kroničnega poobsevalnega cistitisa je možna tudi napotitev na zdravljenje s hiperbarično oksigenacijo.

Toleranca črevesja, predvsem danke, ki ni tako mobilna kot tanko črevo, je pri zunanjem obsevanju manjša kot je toleranca mehurja. Akutne težave se lahko kažejo kot pogostejše odvajanje blata, ki postane mehkejše ali tekoče, prisotni so lažni pozivi na blato, napenjanje, vetrovi, krči, zapovedovalnost, bolečina pri odvajanju, redkeje nezmožnost zadrževanja blata, sluz ali kri v blatu. Težave so izrazitejše pri osebah s hemoroidi, osebah s kronično vnetno črevesno boleznijo

(ulcerozni kolitis, Chronova bolezen), pri osebah na antikoagulantni terapiji in sladkornih bolnikih. Tudi tu so težave izrazitejše pri obsevanju celotne medenice. Praviloma po obsevanju izzvenijo, lahko pa se pojavijo kronične težave, kot je npr. radioproktitis. Pri približno tretjini bolnikov so težave nižje stopnje in se kažejo s pogostejšimi odvajanji blata in zapovedovalnostjo, pri približno 5 % bolnikov je prisoten hemoragični radioproktitis. Po izključitvi drugih vzrokov za krvavitev prihaja v poštev pogovor z bolnikom in dietni ukrepi, kot so uživanje zadostnih količin tekočine, skrb za redno odvajanje mehkejšega blata, po potrebi zdravljenje s protivnetnimi zdravili kot pri kroničnih vnetnih črevesnih boleznih, hiperbarična oksigenacija ali koagulacija krvavečih mest z argon plazmo. Na sliki 1 je prikazan videz kroničnega radioproktitisa po obsevanju medenice. Pri velikih prostatah ($\geq 100 \text{ cm}^3$ za konvencionalno frakcionacijo in $> 50 \text{ cm}^3$ za ekstremno hipofrakcionacijo) je zaradi preseganja dozno-volumenskih parametrov na kritične organe, predvsem na mehur in danko, možnosti za pomembne zgodnje in pozne zaplete več, zato je tehtnejši razmislek o operaciji.

Izjemno redek, hud zaplet obsevanja je nastanek rektouretralne fistule. Večinoma gre za kombinacijo več dejavnikov, kot na primer obsevanja po predhodni radikalni prostatektomiji in/ali biopsiji po predhodnem obsevanju. Reševalno obsevanje ali reševalna brahiterapija lahko povečata možnost nastanka fistule za 0,6–3 %.

Motnje erekcije so večinoma posledica predhodne operacije in poškodbe živčno-žilnega snopa. Če je obsevanju priključeno dodatno hormonsko zdravljenje, je erektilna nesposobnost v največji meri posledica blokade izločanja ali delovanja testosterona in ne obsevanja. Glede na starejšo populacijo moških, ki zbolijo za rakom prostate, pa je upad spolne moči tudi posledica starosti.



Slika 1. Kronični radioproktitis: sluznica je tanjša, hiperemična, prisotne so teleangiektazije.

Težave zaradi obsevanja kosti medenice, vključno s kolki, so v največji meri povezane s hormonskim zdravljenjem zaradi raka prostate. Zaradi kemične ali kirurške kastracije je večja verjetnost nastanka osteopenije, osteoporoze in posledične stresne frakture, zato ti bolniki preventivno prejemajo vitamin D3. Izjemoma gre za prizadetost kostnega mozga, saj je rak prostate praviloma bolezen starejših moških, z involucijo kostnega mozga v kosteh medenice.

ZAPLETI PO BRAHITERAPIJI

Na splošno velja, da so v ospredju zapletov po brahiterapiji prostate predvsem težave z uriniranjem obstruktivne narave. Težave z odvajanjem urina, prisotne pred obsevanjem, po obsevanju le redko izzvenijo. Zato bolniki z izrazitimi obstruktivnimi težavami niso primerni kandidati za brahiterapijo prostate. Tveganje za uhajanje urina po brahiterapiji je trikrat manjše kot po operaciji. Po odstranitvi implantata po brahiterapiji pride lahko do pojava prehodne hematurije, ob tem je lahko prisotna dizurija, po odstranitvi urinskega katetra lahko težave s pogostejšim uriniranjem ali šibak curek. Težave ponavadi spontano minejo, redko je potrebna ponovna vstavev urinskega katetra zaradi zapore uriniranja.

V nadaljevanju omenjamo različne režime obsevanja in možnost nastanka akutnih in/ali kroničnih zapletov pri konvencionalnem obsevanju (74 Gy v 37 frakcijah), CHHiP (60 Gy v 20 frakcijah), ekstremni hipofrakcionaciji (42,7 Gy v 7 frakcijah vsak drugi dan) in ultrahipofrakcionaciji (36,25 Gy, v 5 frakcijah v 1–2 tednih) (tabela 1). Pri hipofrakcionaciji se akutni neželeni učinki pojavijo 2–3 tedne prej (4.–5. teden proti 7.–8. teden) kot pri konvencionalnem obsevanju, akutni gastrointestinalni neželeni učinki so bolj izraženi, brez razlik v kroničnih neželenih učinkih. Pri ekstremni hipofrakcionaciji so v primerjavi s konvencionalnim obsevanjem akutni neželeni učinki ob koncu obsevanja izrazitejši, ni pa razlik v kroničnih neželenih učinkih, z izjemo izrazitejših genitourinarnih neželenih učinkov po enem letu. Obsevanje bezgavčnih lož značilno poveča možnost gastrointestinalnih zapletov stopnje G2 ali več: RR brez radikalne prostatektomije 1,75, (IZ=1,41–2,18, $p<0,001$), RR po radikalni prostatektomiji 1,76, (IZ=1,40–2,22, $p<0,001$).

Raziskave z MR-adaptivnim planom kažejo, da se lahko dodatno zmanjšajo doze na steno mehurja, danko in peritonealno votlino. Na ta način se možnost za nastanek inkontinence urina in dizurije zmanjša za 2,8 %, akutni gastrointestinalni neželeni učinki pa za 17,4 %.

Tabela 1. Akutni in pozni zapleti pri različnih frakcionacijah. t – teden; m – meseci; l – leta, *neželeni učinki, ki jih poroča bolnik, **neželeni učinki, ki jih poroča zdravnik, RTOG – angl. *The radiation Therapy Oncology Group*, CTCAE – angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Event*, IMRT – angl. *intensity- modulated radiotherapy*.

	AKUTNI NEŽELENI UČINKI		KRONIČNI NEŽELENI UČINKI	
	Genitourinarni	Gastrointestinalni	Genitourinarni	Gastrointestinalni
Metaanaliza genitourinarne toksičnosti z IMRT tehniko obsevanja (5)	/	/	5 l, $\geq$ G2 17 % (RTOG), 33 % (CTCAE) hematurija 5 %, inkontinenca 12 %, retenca 24 %,	/
CHHiP (6, 7) (hipofrakcionacija proti normofrakcionaciji)	18 t, RTOG $\geq$ G2: 7,6 % proti 7 % RTOG $\geq$ G2: 49 % proti 46 %, p=0,34	18 t, RTOG $\geq$ G2: 2,3 % proti 2,3 % RTOG $\geq$ G2: 38 % proti 25 %, p<0,0001; RTOG G3 samo 2 % pri hipofrakcionaciji	2 l, RTOG $\geq$ G2: 2,2 % proti 2,2 %; 5 l, RTOG $\geq$ G2: 11,7 % proti 9,1 %, p=0,07	2 l, RTOG $\geq$ G2: 3,6 % proti 4,3 %; 5 l, RTOG $\geq$ G2: 11,9 % proti 13,7 %, p=0,65
HYPO-RT-PC (8) (ekstremna hipofrakcionacija proti normofrakcionaciji)	$\geq$ G2 po koncu RT: 28 % proti 23 %, p=0,057	brez razlik v akutnih stranskih učinkih $\geq$ G2	*1 l, $\geq$ G2: 6 % proti 2 %, p=0,0037; *5 l, $\geq$ G2: 5 % v obeh skupinah, p=1; **2 l, $\geq$ G2: 13 % proti 9 %; **5 l, $\geq$ G2: 18 % proti 17 %, p=0,63	*5 l, $\geq$ G2: 1 % proti 4 %, p=0,14;* **2 l, $\geq$ G2: 6 % proti 5 % **5 l, $\geq$ G2: 10 % v obeh skupinah, p=1
PEACE B (9, 10) (36,25 Gy, v 5 frakcijah proti 78 Gy v 39 frakcijah /62 Gy v 20 frakcijah)	RTOG $\geq$ G2: 27 % proti 23 %, p=0,16	RTOG $\geq$ G2: 12 % proti 10 %, p=0,38	2l, RTOG $\geq$ G2: 3 % proti 3 %, p=0,39; brez RTOG G4	2l, RTOG $\geq$ G2: 2 % proti 3 %, p=0,32; brez RTOG G4

LITERATURA

1. Kragelj B. Zdravljenje raka z obsevanjem - kdaj obsevanje. Knjižica za bolnike, Onkološki inštitut Ljubljana; 2019.
2. Kragelj B. Zdravljenje raka prostate – kdaj obsevati po operaciji (odstranitvi prostate). Knjižica za bolnike, Onkološki inštitut Ljubljana; 2019. https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/publikacije_za_bolnike/Zdravljenje_raka_prostate_2019.pdf
3. Chen S, Gao R, Li H, et al. Management of acquired rectourethral fistulas in adults. *Asian J Urol.* 2018; 5: 149.
4. Wang S, Tang W, Luo H, et al. Efficacy and Toxicity of Whole Pelvic Radiotherapy Versus Prostate-Only Radiotherapy in Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021; 11: 796907.
5. David R, Buckby A, Kahokehr AA, et al. Long term genitourinary toxicity following curative intent intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2022; 1–8.
6. Dearnaley D, Syndikus I, Sumo G, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: preliminary safety results from the CHHiP randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 43–54.
7. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 1047–60.
8. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 394: 385–95.
9. Brand DH, Tree AC, Ostler P, et al. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20: 1531–43.
10. Tree AC, Ostler P, van der Voet H, et al. Intensity-modulated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): 2-year toxicity results from an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2022; 23: 1308–20.

Neželeni učinki sistemskega zdravljenja raka prostate

Adverse events of systemic treatment of prostate cancer

Dushan Mangaroski

Dushan Mangaroski, dr. med., Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

POVZETEK

Sistemsko zdravljenje raka prostate je eno od aktivnih oblik zdravljenja, ki ima ključno vlogo pri obravnavi napredovali bolezni ter predstavlja pomemben del multidisciplinarnega zdravljenja lokalizirane in lokalno napredovale bolezni. Sistemsko zdravljenje napredovalega raka prostate ima za cilj tako podaljšanje celokupnega preživetja kot tudi ohranitev kakovosti življenja. Danes, zaradi izboljšanih možnosti sistemskega zdravljenja, bolniki z rakom prostate živijo dlje, kar poveča tudi tveganje za pojav in trajanje neželenih učinkov, ki lahko vplivajo na njihovo zmogljivost in kakovost življenja.

Ključne besede: rak prostate, sistemsko zdravljenje, neželeni učinki, oblike sistemskega zdravljenja, ocena neželenih učinkov

ABSTRACT

Systemic treatment of prostate cancer is one of the active forms of treatment that plays a key role in the treatment of advanced disease and is an important part of the multidisciplinary treatment of localized and locally advanced disease. Systemic treatment of advanced prostate cancer aims to prolong overall survival as well as preserve quality of life. Today, thanks to improved systemic treatment options, prostate cancer patients are living longer, which also increases the risk

of the occurrence and duration of side effects that can affect their performance and quality of life.

Keywords: prostate cancer, systemic treatment, adverse events, systemic treatment options, evaluation of adverse events

Sistemsko zdravljenje raka prostate je v zadnjih letih močno napredovalo. Bolniki z rakom prostate živijo dlje, z zgodnejšo diagnozo in izboljšane možnosti zdravljenja pa se poveča tudi tveganje za pojav in trajanje neželenih učinkov ter njihov vpliv na potek zdravljenja, preživetje in kakovost življenja. Hormonsko zdravljenje, kemoterapija (KT) in zdravljenje z vezalci radioligandov ter zaviralci encima poli-ADP-riboza polimeraza (PARP) se uporabljajo v različnih fazah zdravljenja raka prostate. Potencialni neželeni učinki, ki se pojavijo ob tem, pa lahko vplivajo na dobrobit zdravljenja, zlasti pri starejših bolnikih. Najpogostejši neželeni učinki hormonskega zdravljenja so utrujenost, vročinski oblivi, nespečnost, izguba mišične mase (sarkopenija) in kostne mase (osteopenija in osteoporoza), metabolični sindrom in povišan krvni tlak. Med zdravljenjem s kemoterapijo se lahko pojavljajo tudi febrilna nevtropenija, mukozitis, driska, mišično-kostne bolečine, periferna nevropatija in infuzijske reakcije. Utrujenost, slabost, driska, anemija in suha usta so bili najpogostejše opisani ob zdravljenju z vezalci radioligandov in zaviralci PARP.

Srečanje z bolnikom ob prvem kliničnem pregledu nam omogoči, da predvidimo in tudi preprečimo možne neželene učinke. Redno spremljanje bolnika med specifičnim onkološkim zdravljenjem in po zaključenem zdravljenju pa nam omogoča, da pravočasno odkrijemo neželene učinke in jih ustrezno zdravimo. Zelo pomembno je tudi ustno in pisno seznanimi bolnika s pogostejšimi in resnimi neželenimi učinki sistemskega zdravljenja, da bi jih pravočasno prepoznal in poiskal ustrezno pomoč. Konziliarna pomoč s strani kolegov specialistov se priporoča v težjih in življenjsko ogrožajočih situacijah. Starejši bolniki s slabšim stanjem splošne zmogljivosti in slabšim prehranskim statusom, polimorbidnostjo

ter številnimi zdravili so zelo visoko ogroženi za pojav neželenih učinkov med sistemskim zdravljenjem. Zaradi tega je pri njih zaželeni geriatrična ocena, ki nam pomaga pri izbiri ustrezne in bolniku prilagojene obravnave.

Neželene učinke ocenjujemo s številkami od 0 do 5, glede na skupna merila o toksičnosti neželenih učinkov (angl. *Common terminology criteria for adverse events*, CTCAE). Neželeni učinki stopnje 3 in 4, ki so hujši neželeni učinki, predstavljajo poseben izziv za bolnike in zdravnike. Na splošno se neželeni učinki med sistemskim zdravljenjem pojavljajo pogosto, vrste neželenih učinkov se razlikujejo med različnimi zdravili. Neželeni učinki so razdeljeni v pet skupin oziroma stopenj.

Zdravljenje z odtegnitvijo androgenov (angl. *androgen deprivation therapy*, ADT) že vrsto let predstavlja temelj zdravljenja pri bolnikih z rakom prostate. Znano je, da ADT izboljša celotno preživetje in kakovost življenja bolnikov z napredovalim rakom prostate. Pojav neželenih učinkov lahko vpliva tako na sam potek zdravljenja kot seveda tudi kakovost življenja.

Zdravljenje z ADT, bodisi kirurško ali z zdravili (agonisti LHRH ali antagonisti), vodi v hipogonadizem, ki je povezan z zmanjšano kostno gostoto in osteoporozo ter posledično s kostnimi zlomi. Dolgotrajna kontinuirana (neprekinjena) uporaba hormonskega zdravljenja običajno vodi v spremembo telesne sestave: zmanjša se pusta mišična masa (sarkopenija) in poveča količina maščob. Pri približno 1/3 bolnikov z zelo napredovalim rakom prostate je tako prisotna sarkopenična debelost, pri kateri imajo bolniki kljub visokemu indeksu telesne mase sarkopenijo. Nadzorovana redna telesna vadba lahko prepreči škodljiv učinek ADT in posledično izboljša utrujenost in kakovost življenja. Nadomestno zdravljenje s pripravki kalcija in vitamina D ter antiresorptivna zdravila lahko izboljšajo vrednost mineralne kostne gostote ter s tem zmanjšajo možnost nastanka osteoporoze. Kastracijske vrednosti testosterona lahko prizadenejo tudi glukozni in lipidni metabolizem, ki posledično vodi v pojav neželenih

učinkov, kot so metabolni sindrom, sladkorna bolezen, debelost, ginekomastija, srčno-žilni dogodki in spolna disfunkcija. Lajšanje težav, povezanih z ADT, oziroma njihova optimalna obravnava še ni jasno definirana. Zelo pomembno je izobraževanje bolnikov o dobrobiti in neželenih učinkih ADT.

Zaviralci androgene signalizacije novejšje generacije (angl. androgen receptor-targeting agents, ARTA) so danes standardni dodatek ADT pri zdravljenju napredovalega raka prostate. Neželeni učinki so pogosti ob zdravljenju z ARTA in se lahko razlikujejo med zdravili in bolniki. Kljub temu da so klinične raziskave pokazale ugoden varnosti profil ob zdravljenju z ARTA, so v raziskavah najpogosteje vključeni bolniki z dobrim splošnim stanjem zmogljivosti in manj komorbidnostmi, kot jih imajo bolniki v splošni populaciji. S tem je seveda ogrožena zunanja veljavnost (angl. external validity) raziskav, v katerih so ARTA bili preskušani. Podatki v literaturi in vsakodnevni klinični praksi kažejo na povezavo med ARTA in srčno-žilnimi, metabolnimi in nevrološki zapleti. Zagotovo med najpogostejše in najpomembnejše neželene učinke hormonskega zdravljenja spadajo srčno-žilni zapleti, katerih obravnava je že vključena v evropske kardiološke smernice. Za zgodnjo prepoznavo in ustrezno obravnavo tovrstnih zapletov hormonskega zdravljenja je zato potrebno tesno sodelovanje med onkologi in kardiologi.

Z uvedbo novih oblik sistemskega zdravljenja raka prostate se povečuje zanimanje o neželenih učinkih. Zaradi pomankanja primerljivih podatkov o njihovem varnostnem profilu je zelo pomembna kakovostna ocena bolnika pred izbiro zdravljenja ter redno in aktivno spremljanje bolnika, ki bi omogočila pravočasno prepoznavanje in ukrepanje ter obvladovanje neželenih učinkov v zgodnji fazi.

LITERATURA

1. Nguyen PL, Alibhai SM, Basaria S, et al. Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. *Eur Urol.* 2015; 67 (5): 825–36.
2. Boukova M, Spetsieris N, Efstathiou E. Systemic Treatment of Prostate Cancer in Elderly Patients: Current Role and Safety Considerations of Androgen-Targeting Strategies. *Drugs Aging.* 2019; 36 (8): 701–17.
3. Department of Health. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v5.0. 2017.
4. Bargiota A, Oeconomou A, Zachos I, et al. Adverse effects of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer: Focus on muscle and bone health. *J BUON.* 2020; 25 (3): 1286–94.
5. Parker C, Castro E, Fizazi K, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020; 31 (9): 1119–34.
6. Keating NL. Cardiovascular and Metabolic Diagnoses Associated With Novel Hormonal Agents for Prostate Cancer in Nontrial Populations. *J Natl Cancer Inst.* 2022; 114 (8): 1057–8.
7. Ryan C, Wefel JS, Morgans AK. A review of prostate cancer treatment impact on the CNS and cognitive function. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2020; 23 (2): 207–19.
8. Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al; European Society of Cardiology. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J.* 2020; 41 (1): 12–85.

Prihodnost zdravljenja raka prostate

The future of treatment of prostate cancer

Boštjan Šeruga

Izr. prof. dr. Boštjan Šeruga, dr. med., Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

POVZETEK

V zadnjem desetletju je bil dosežen velik napredek v zdravljenju raka prostate. Tudi v naslednjem desetletju si obetamo podoben ali še večji napredek. Veliko obetajo kombinacije zdravil, ki jih danes v praksi že uporabljamo, in nova protirakava zdravila. Pri raku prostate ostaja neizkoriščen potencial imunoterapije, ki jo bo v bodoče potrebno še nadgraditi. Hitrejši napredek v zdravljenju raka prostate bodo omogočili sodobni dizajni kliničnih raziskav.

Ključne besede: rak prostate, prihodnost, novo zdravljenje, sodobni dizajn

ABSTRACT

In the past decade, great progress has been made in the treatment of prostate cancer. We expect similar or even greater progress in the next decade as well. Combinations of drugs that we already use in everyday clinical practice and new anticancer drugs hold great promise. The potential of immunotherapy remains untapped, and it will be necessary to upgrade it in the future. Faster progress in the treatment of prostate cancer will be made possible by modern clinical research designs.

Keywords: prostate cancer, future, new treatment, modern design

V zadnjem desetletju je bil dosežen velik napredek v zdravljenju bolnikov z rakom prostate. Bolnike z napredovalim rakom prostate danes zdravimo intenzivneje že zgodaj v poteku bolezni. Tako kot pri večini drugih rakov je s pomočjo genskih in drugih analiz možen personaliziran pristop k zdravljenju s tarčnimi zdravili in imunoterapijo, v razmahu je teranostika. Kaj prinaša bližnja prihodnost?

Zelo verjetno bomo v bližnji prihodnosti v vsakodnevni klinični praksi pri izbiri zdravljenja namesto tkivnih biopsij vse pogosteje uporabljali tekočinske biopsije. Uporaba tekočinskih biopsij je bistveno manj invazivna in je stroškovno učinkovita. Pričakovati je, da bomo z novimi oblikami radionuklidov bolje obvladovali rak prostate že zgodaj v poteku bolezni in da bo tovrstno zdravljenje v prihodnosti manj toksično. Veliko izzivov nas še čaka na področju imunoterapije, ki je trenutno učinkovita le pri zelo izbranih bolnikih. Nova zdravljenja, usmerjena proti potencialnim imunskim tarčam (npr. CD38), bi lahko predstavljala preboj na tem področju. Črevesni mikrobiom, ki je vir številnih rastnih mediatorjev, verjetno ni pomemben samo za učinkovitost imunoterapije, ampak tudi drugih oblik zdravljenja, npr. hormonsko zdravljenje. Z novimi pristopi, kot je recimo transplantacija črevesnega mikrobioma, bomo morda lahko pomembno vplivali na naravni potek raka prostate in na odzivnost te bolezni na različne oblike zdravljenj.

Za hitrejši in učinkovitejši razvoj novih oblik zdravljenj bodo ključnega pomena novi in sodobni dizajni kliničnih raziskav. Na primer, prilagodljiv večstopenski dizajn z več različnimi skupinami, ki je bil uporabljen v raziskavi STAMPEDE, je nedavno omogočil pospešeno preskušanje različnih vrst zdravljenja pri covidu-19. S takim pristopom je mogoče prihraniti čas, denar in tudi druge vire. Hkrati je bolnikom, ki v taki raziskavi sodelujejo, omogočeno, da z večjo verjetnostjo prejmejo preskušano zdravljenje, saj je kontrolna skupina samo ena.

Napredek na področju zdravljenja raka prostate je nezadržen. Pričakovati je, da bo naslednje desetletje za rak prostate vsaj tako impresivno, kot je bilo prejšnje.

LITERATURA

1. Mizuno K, Beltran H. Future directions for precision oncology in prostate cancer. *Prostate* 2022; 82 Suppl 1:S86–96.
2. Institute of Cancer Research. The future of prostate cancer research: What could the next decade bring? The future of prostate cancer research: What could the next decade bring? ([medicalxpress.com](https://www.medicalxpress.com)). Dostopano 30.11.2022.

Zamejitvene preiskave in klinična presoja pri bolniku z rakom prostate -prikaz primera

The role of imaging and clinical assessment in a patient with prostate cancer-case report

Tamara Petrun

Tamara Petrun, dr. med., Oddelek za onkologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

POVZETEK

Večina bolnikov z omejenim rakom prostate je v Sloveniji primarno zdravljena z operacijo (radikalna prostatektomija z limfadenektomijo ali brez nje). Po radikalni prostatektomiji doživi približno 30 % bolnikov biokemično dokazano ponovitev. Na uspešnost reševalnega obsevanja med drugim vpliva višina vrednosti za prostato specifičnega antigena (PSA), izmerjenega pred obsevanjem. PSMA PET/CT (angl. *Prostate-Specific Membrane Antigen*) je preiskava izbora pri bolnikih z biokemično ponovitvijo raka prostate po radikalni prostatektomiji pri nižjih vrednosti PSA (0,2–2 ng/ml), saj vpliva na potek zdravljenja.

Ključne besede: biokemična ponovitev, PSA, PSMA, zdravljenje

ABSTRACT

Most patient with limited prostate cancer in Slovenia are primarily cured by surgery (radical prostatectomy with or without lymphadenectomy). Aproximately 30% of those patients have biochemical recurrences. The success

of salvage radiation is influenced by the value of the prostatic specific antigen (PSA) measured before radiation. PSMA PET CT (*prostate-specific membrane antigen*) is the examination of choice in patients with biochemical recurrence of prostate carcinoma after radical prostatectomy with lower PSA values (0.2-2ng/ml), as it affects the course of treatment.

Keywords: biochemical relapse, PSA, PSMA, treatment

UVOD

Rak prostate je drugi najpogostejši rak pri moških. Tveganje, da moški do 75. leta zboli za rakom prostate, je 10,3 %. Je raznolika bolezen in posledično je zdravljenje heterogeno. Cilj je, da z zdravljenjem ne znižamo pomembno kakovosti bolnikovega življenja.

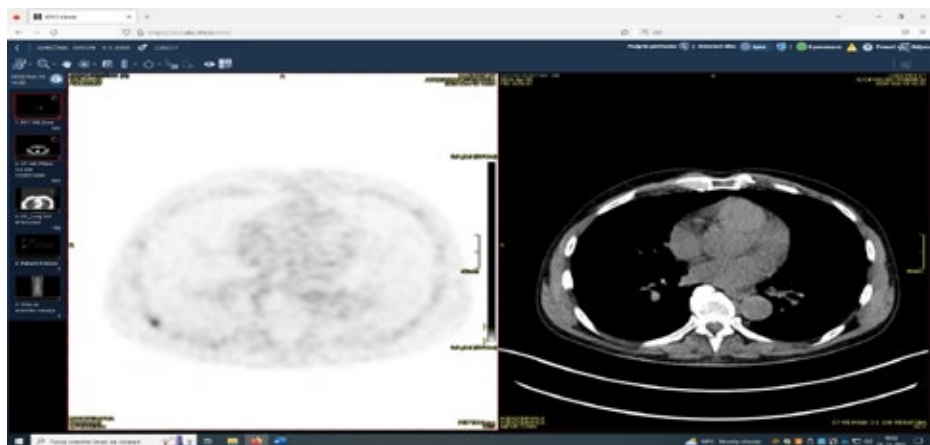
KLINIČNI PRIMER

Pri 60-letnemu gospodu z izhodiščno vrednostjo PSA 6,9 je bila v septembru v letu 2018 napravljena debeloigelnna punkcija prostate. Potrdil se je adenokarcinom prostate, GS 6 (3 + 3), Bx +3/12. Gospod si je želel operativnega zdravljenja. Po predhodni slikovni diagnostiki, ki ni pokazala oddaljenih zasevkov, je bila v oktobru leta 2019 narejena prostatektomija brez limfadenektomije. Histološko je šlo za adenokarcinom acinarne tipa, GS 7 (3 + 4), prisotno ekstraprostatično širjenje, brez limfovaskularne in perinevralne invazije. Največje žarišče raka se je nahajalo v centralnem delu leve polovice žleze (po najdaljši osi 16,5 mm), rak je skupaj predstavljal 10 % žleze. Nahajal se je v resekcijskem robu centralnega dela leve polovice resektata v dolžini 6 mm (R1). Patološki stadij je bil pT3a. Izmerjena pooperativna vrednost PSA v decembru 2019 je bila 0,00. Čez pol leta je bila zaznana prva povišana vrednost, vrednost PSA je znašala 0,09 (april 2020). V maju 2020 je imel gospod CT trebušnih in prsnih organov, kjer ni bilo opisanih znakov za ponovitev bolezni. Zaradi suspektne, dobro vaskularizirane lezije v levi ledvici in v parenhimu jeter je imel napravljeno še MR jeter in UZ ledvic, ki so potrdile benigno spremembo.

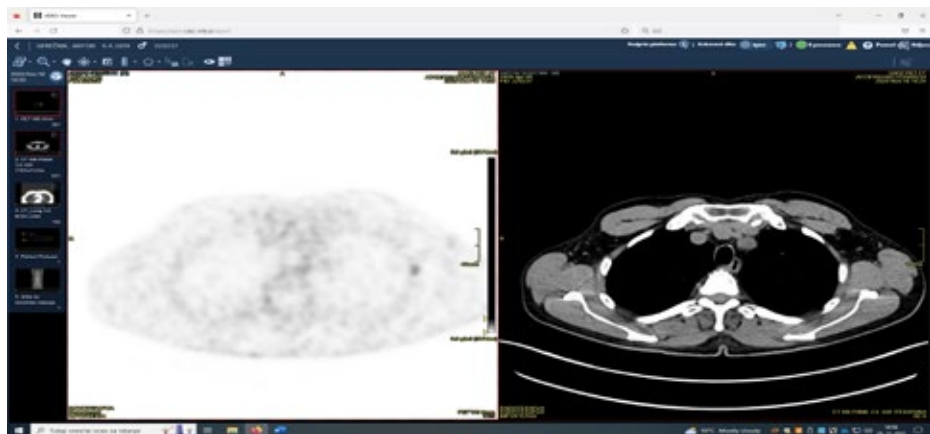
Še istega meseca je bila bolnikova dokumentacija predstavljena na multidisciplinarnem urološko-onkološkem konziliju z vprašanjem glede nadaljnje diagnostične obravnave oz. zdravljenja. Mnenje konzilija je bilo, da bo bolnik vabljen na pogovor glede nadaljnjega zdravljenja k onkologu radioterapevtu.

Obširen prvi pregled na onkološkem oddelku Univerzitetnega kliničnega centra Maribor je bil narejen v juliju 2020, vrednost PSA je znašala 0,16. Opravljena je bila obsežna razlaga predvidenega dvigovanja vrednosti PSA in predvideno obsevalno in hormonsko zdravljenje. Gospod je zaprosil za ponovni termin pregleda v začetku septembra 2020, saj je imel načrtovan daljši dopust v poletnih mesecih. Bil je v dobri psihofizični kondiciji, športnik.

Ob ponovnem pregledu v radioterapevtski ambulanti v septembru 2020 je bil bolnik brez kliničnih znakov ponovitve bolezni, še vedno v dobri psihofizični kondiciji. Vrednost PSA je sedaj znašala 0,31. Izdana mu je bila napotnica za PSMA PET/CT, preiskavo je opravil čez dva meseca. Rezultati preiskave so opisovali nakazano povišano kopičenje radiofarmaka v sklerotični strukturi 8. rebra desno (SUV 3,3, velika 5 mm) in v 3. rebro levo (SUV 2,1). Drugje ni bilo videti znakov ponovitve bolezni.



Slika 1. Kopičenje radiofarmaka v 8. rebro desno (SUV 3,3).

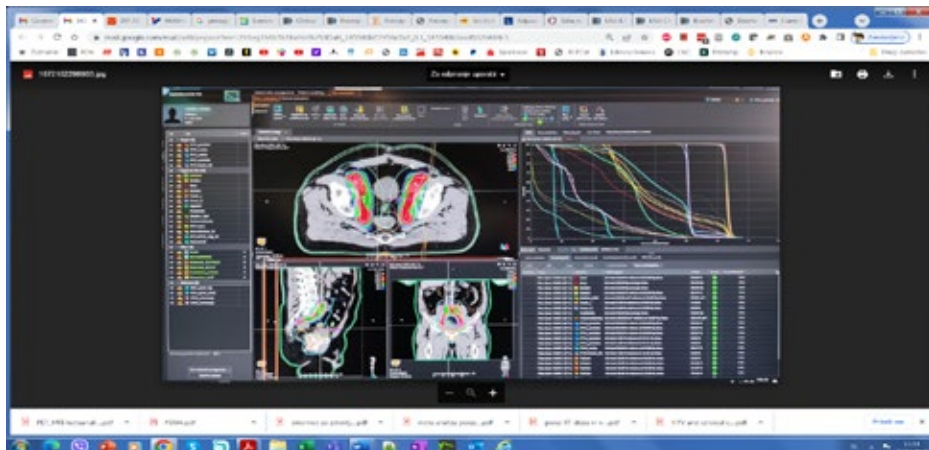


Slika 2. Kopičenje radiofarmaka v 3. rebru levo (SUV 2,1).

Po posvetu z radiologi Univerzitetnega kliničnega centra Maribor in onkologi radioterapevti Onkološkega inštituta Ljubljana je imel napravljen še ciljani CT in MR reber, kjer ni bilo vidnih zasevkov. Gospod je zanikal morebitne poškodbe reber ali udarec v rebra.

Po ponovni predstavitvi na urološko-onkološkem konziliju je bolnik pričel z obsevalnim zdravljenjem s sočasnim hormonskim zdravljenjem v novembru 2020. Zaradi delne erektilne disfunkcije mu je bilo uvedeno hormonsko zdravljenje z bikalutamidom. Med obsevalnim zdravljenjem ni imel večjih neželenih učinkov (le odvajanje mehkejšega blata), medtem ko so bili neželeni učinki zaradi hormonskega zdravljenja izraziti. Navajal je: srbenje kože, slabšo fizično moč, občutek težkega dihanja ob fizičnih naporih, občutljive prsi, splošno oslabelost, šibkost, občasne pekoče kožne izpuščaje, vročinske oblike, razdraženost, občasne bolečine v trebuhu (zanikal je bruhanje), povečan apetit brez povišanja telesne teže. Imel je znižano kakovost življenja, zato je bilo hormonsko zdravljenje v aprilu 2021 prekinjeno (skupno ga je prejemal pet mesecev od predvidenih dveh let). Bil je na rednih izmeničnih kontrolah pri urologu in onkologu radioterapevtu. Beležili smo dober odgovor na zdravljenje. Ob zaključku obsevanja, v januarju 2021, je vrednost PSA padla na 0,10, aprila

2021 je znašala 0,01. Enako vrednost smo beležili do junija 2021, od julija 2021 do sedaj je tumorski označevalec PSA 0,00. V juniju 2021 je imel kontrolni CT reber, kjer ni bilo videti osteolitične spremembe na rebrih.



Slika 3. Obsevalni načrt na sistemu načrtovanja zdravljenja RayStation.

ZAKLJUČEK

Po prejemu izvida preiskave PSMA PET/CT smo se soočili z dilemo morebitne oligometastatske bolezni. Na podlagi dodatnih slikovnih preiskav in po multidisciplinarni konzultaciji smo bolnika zdravili kot lokalno omejeno bolezen. Ali je bila odločitev pravilna? Kako ovrednotimo slikovno diagnostiko, ko nas izvid »preseneti«? Odločitev glede nadaljnjega pristopa zdravljenja smo sprejeli na podlagi dostopne znanstvene literature, smernic zdravljenja in na podlagi multidisciplinarne obravnave bolnika. Gospod ima kakovostno življenje, je brez posledic onkološkega zdravljenja. Je na rednih kontrolnih pregledih, zaenkrat brez ponovitve bolezni.

LITERATURA

1. Schick U, Latorzeff I, Sargos P. Postoperative radiotherapy in prostate cancer: Dose and volumes. *Cancer Radiother.* 2021; 25 (6–7):674–678.
2. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ES-UR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2021; 79 (2): 263–282.
3. Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Briers E, et al. Biochemical Recurrence in Prostate Cancer: The European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel Recommendations. *Eur Urol Focus.* 2020; 6 (2): 231–4.
4. Farolfi A, Calderoni L, Mattana F, et al. Current and Emerging Clinical Applications of PSMA PET Diagnostic Imaging for Prostate Cancer. *J Nucl Med.* 2021; 62 (5): 596–604.

Prikaz primera bolnika z oligometastatskim rakom prostate

Oligometastatic prostate cancer – case report

Miha Oražem

Miha Oražem, dr. med., Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

POVZETEK

Oligometastatski rak prostate je najpogostejša indikacija za lokalno ablativno zdravljenje omejenega števila zasevkov. V prispevku je predstavljen primer bolnika z metahrono oligoponovitvijo raka prostate, zdravljenega s stereotaktičnim obsevanjem, in pojasnjene nejasnosti pri izbiri optimalnih kandidatov za tovrstno zdravljenje.

Ključne besede: rak prostate, oligometastatska bolezen, radioterapija, SBRT, prikaz primera

ABSTRACT

Oligometastatic prostate cancer is the most common indication for metastasis-directed therapies of a limited number of metastasis. Case report of a patient with metachronous oligorecurrence, treated with stereotactic body radiotherapy is presented and uncertainties about the selection of optimal candidates for such treatment are discussed.

Keywords: prostate cancer, oligometastatic disease, radiotherapy, SBRT, case report

UVOD

Oligometastatski rak prostate je hitro porajajoča se indikacija za lokalno ablativno zdravljenje omejenega števila zasevkov. Najpogosteje v ta namen izberemo stereotaktično obsevanje (SBRT). Glede na značilnosti oligometastatske bolezni lahko lokalno ablativno zdravljenje zasevkov izvedemo simultano z radikalnim obsevanjem prostate ali kasneje v poteku bolezni v primeru oligoponovitve. Edini doslej objavljeni prospektivni randomizirani raziskavi faze II STOMP in ORIOLE sta pri oligometastatskem hormonsko odvisnem raku prostate z največ tremi zasevki pokazali dobrobit SBRT metastatskih mest s podaljšanjem preživetja brez progressa bolezni in odloga sistemskega zdravljenja v primerjavi z opazovanjem.

PRIKAZ PRIMERA

Sedaj približno 80 let star bolnik z visoko rizičnim karcinomom prostate je bil ob izhodiščni vrednosti PSA 6 µg/L primarno operativno zdravljen pred 15 leti. Napravljena je bila radikalna retropubična prostatektomija, histopatološki izvid je pokazal adenokarcinom prostate v stadiju pT3a pN0 (0/5), R0 resekcija, Gleasonov indeks 7 (4 + 3). Po treh letih je prišlo do biokemične ponovitve bolezni (vrednost PSA 0,268 µg/L), ki je bila zdravljena z reševalnim obsevanjem (skupna prejeta doza na ležišče prostate 64,8 Gy in pelvičnih bezgavčnih lož 50,4 Gy), prejemal pa je tudi šestmesečno dopolnilno androgeno odtegnitveno terapijo z analogi LHRH. Ob naslednji biokemični ponovitvi čez šest let je bila opravljena slikovna diagnostika (PET/CT s holinom), ki ni pokazala mesta ponovitve bolezni. Predlagana je bila ponovna uvedba hormonske terapije, vendar se je bolnik odločil za nekajletno aktivno opazovanje, dokler ni bila ob postopoma naraščajoči vrednosti PSA na kontrolni preiskavi PET/CT s holinom januarja 2020 demarkirana solitarna lezija v spodnjem delu sakruma premera 1,2 cm. Uvedena je bila hormonska terapija z LHRH analogi, obsevanje pa odloženo do januarja 2021, ko je bilo izvedeno stereotaktično obsevanje solitarnega zasevka v levem pediklu S4–S5 s skupno dozo 35 Gy v petih frakcijah. Gospod je obsevanje

prestal brez izrazitejših akutnih neželenih učinkov, kontrolna preiskava PET/CT s holinom čez tri mesece pa je pokazala dober metabolni odgovor obsevane lezije brez scintigrafskih znakov razvoja druge po telesu. S hormonsko terapijo trenutno še nadaljuje, predvidena pa je njena ukinitve po skupnem trajanju treh let. Vrednosti PSA ob kastracijskem testosteronu so še nadalje v upadu, od težav pa je v ospredju začetna urinska inkontinenca, zaradi katere porabi 1–2 predlogi dnevno.

DISKUSIJA

Pri obravnavanem bolniku gre za metahrono oligometastatsko bolezen, oz. če sledimo ESTRO/EORTC klasifikaciji, za metahrono oligoponovitev. Ker je bolnikova bolezen še vedno hormonsko odvisna, lahko podatke o dobroti agresivnega pristopa z lokalnim ablativnim zdravljenjem iščemo v raziskavah STOMP in ORIOLE, ki sta vključevali bolnike z metahronim hormonsko odvisnim oligometastatskim rakom prostate z največ tremi vidnimi zasevki. Uporabljene so bile bodisi konvencionalne zamejitvene preiskave (CT, MR, scintigrafija) bodisi PET/CT s holinom (STOMP), ne pa tudi PSMA PET/CT. Skupna analiza omenjenih raziskav (mediano sledenje 52,5 mesecev) je ohranila podaljšanje preživetja brez progressa (11,9 vs. 5,9 mesecev), medtem ko se čas do razvoja na kastracijo odporne bolezni in celokupno preživetje nista razlikovala. Nakazuje pa se, zaenkrat nevalidirano opažanje, da imajo največjo dobrobit lokalnega ablativnega zdravljenja posamezniki s prisotnostjo visoko rizičnih somatskih mutacij v nekaterih genih (*ATM*, *BRCA1/2*, *Rb1*, *TP53*).

Nedavno objavljena evropska konsenzus priporočila kot preferenčno zamejitveno preiskavo določajo PSMA PET/CT, kandidati za lokalno ablativno zdravljenje pa naj ne bi imeli več kot pet ugotovljenih zasevkov. V okviru tega naj bi bili primerni vsi bolniki z oligo-ponovitvijo, oligo-progresom ali *de novo* oligometastatsko boleznijo. V optimalnih pogojih bi se pri sinhroni hormonsko odvisni *de novo* oligometastatski bolezni izvedlo lokalno ablativno zdravljenje

vseh lezij v kombinaciji z ojačanjem hormonske terapije, v primeru oligoprogrresa na kastracijo odpornega raka prostate pa lokalno ablativno zdravljenje vseh lezij brez menjave sistemske terapije. Vsekakor pa se pri tem porajajo številna logistična vprašanja in v primeru proti kastraciji odporne bolezni tudi strokovna vprašanja, saj rezultate raziskav še pričakujemo. Pri slednjih bolnikih se zato lokalno ablativno zdravljenje zaenkrat svetuje le v primeru vključitve v klinične raziskave. Kot čedalje večja omejitev se na strani diagnostike kaže ne dovolj hitra dosegljivost preiskave PSMA PET/CT, česar trenutno v našem prostoru ni mogoče zagotoviti. Morda lahko v prihodnje upamo na boljšo dostopnost, saj so aktivnosti v tej smeri že sprožene.

LITERATURA

1. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol* 2020; 21(1): e18–e28.
2. Deek MP, Van der Eecken K, Sutera P, et al. Long-Term Outcomes and Genetic Predictors of Response to Metastasis-Directed Therapy Versus Observation in Oligometastatic Prostate Cancer: Analysis of STOMP and ORIOLE Trials. *J Clin Oncol* 2022; 40 (29): 3377–3382.
3. Huynh LM, Bonebrake BT, Enke C, et al. Survival Outcomes After Radiotherapy for the Treatment of Synchronous Oligometastatic Prostate Cancer. *JAMA Netw Open* 2022; 5 (10): e2235345.
4. Zilli T, Achard V, Dal Pra A, et al. Recommendations for Radiation Therapy in Oligometastatic Prostate Cancer: an ESTRO-ACROP Delphi consensus. *Radiotherapy and Oncology* 2022. ISSN 0167-8140, doi.org/10.1016/j.radonc.2022.10.005.

Metastatska utesnitev hrbtenjače – prikaz primera

Metastatic spinal cord compression – case report

Blaž Grošelj

Doc. dr. Blaž Grošelj, dr. med., Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

POVZETEK

Metastatska utesnitev hrbtenjače je pogost zaplet pri bolnikih z razsejanim rakom prostate. Ima lahko hude posledice v smislu poslabšanja kakovosti življenja, predvsem zaradi hude bolečine, možne nepokretnosti (razvoj paraplegije oz. tetraplegije) in izgube kontinence za vodo in blato. Ob pojavu simptomov je nujno takojšnje diagnostično in terapevtsko ukrepanje. V članku bomo navedli nekaj novejših spoznanj s področja in prikazali primer klinične prakse z Onkološkega inštituta Ljubljana.

Ključne besede: rak prostate, metastatska utesnitev hrbtenjače, paraplegija, kakovost življenja

ABSTRACT

Metastatic spinal cord compression is a common complication in patients with metastatic prostate cancer. It can have serious consequences in terms of deterioration of quality of life, mainly due to possible immobility (development of paraplegia or tetraplegia) and loss of urinary and fecal continence. Immediate diagnostic and therapeutic measures are required when symptoms occur. We will present here some of the latest findings in this field and show an example from the clinical practice of the Institute of Oncology in Ljubljana.

Keywords: prostate cancer, spinal cord compression, paraplegia, quality of life

UVOD

Rak prostate je ena najbolj pogostih bolezni, ki lahko povzroči metastatsko utesnitev hrbtenjače. Metastatska utesnitev hrbtenjače lahko poslabša kakovost življenja. Predvsem zaradi hude bolečine, možne nepokretnosti (paraplegija, tetraplegija) ter izgube kontinence za vodo in blato. Prognoza metastatskega raka prostate je lahko ugodna, predvsem pri populaciji bolnikov z omejeno metastatsko bolezen. Posledice metastatske utesnitve hrbtenjače, ki ni zdravljena pravočasno, so lahko zelo resne in trajne. V diagnostičnem in terapevtskem algoritmu odločanja je treba upoštevati bolnikovo pričakovano preživetje in morebitna pretekla zdravljenja (obsevanje, kirurgija) v področju, kjer se je zgodila metastatska utesnitev hrbtenjače. V članku bomo prikazali primer klinične prakse z Onkološkega inštituta Ljubljana.

V raziskavi, ki so jo opravili Wang J. idr. iz klinike MD Anderson, ZDA, na 55 bolnikih z metastatskim rakom prostate, je bila večina metastatskih utesnitev hrbtenjače v področju prsne hrbtenice (simptomatika je zaradi naravne kifoze in nekoliko ožjega spinalnega kanala najhitreje izražena). Srednja starost bolnikov je bila 70 let, srednji čas do razvoja metastatske utesnitve hrbtenjače pa približno štiri leta. Vsi bolniki so imeli Gleasonov indeks 7 ali več, velika večina bolnikov je imela vsaj štiri kostne metastaze. 44 bolnikov je bilo zdravljenih z obsevanjem, devet bolnikov pa je bilo operiranih, ostali so prejeli kombinirano zdravljenje. Polovica bolnikov je imela dober klinični izid po zdravljenju zaradi utesnitve.

PRIKAZ KLINIČNEGA PRIMERA

78-letni bolnik z metastatskim, na kastracijo neodzivnim rakom prostate (že bil radikalno obsevan na področje prostate in bezgavčnih lož v letu 2012), na zdravljenju z abirateron acetatom, je od poletja 2022 občutil pomanjkanje moči v desni nogi. Včasih mu je noga klecnila. Občutil je mravljinčenje po zunanji

strani noge in v predelu stopala. CT-preiskava septembra 2022 je pokazala progres bolezni v bezgavkah retroperitonealno, vidna je bila tudi mehkotivna komponenta iz segmenta L4, ki oža spinalni kanal za 9 mm in ga utesnjuje. Magnetnoresonančno slikanje celotne hrbtenice je takrat pokazalo difuzno infiltracijo s patološko frakturo in začetnim poseganjem korpusa L4, ob tem komprimirani spinalni korenini L4 in L5. Konziliarni travmatolog je bil mnenja, da pri gospodu operativno zdravljenje ni indicirano. Konzilij je svetoval presojo o možnosti obsevanja (glede na to, da je že področno prejel visoko dozo leta 2012). Nevrološko je pri testu na latentno parezo nog opaženo za 5 cm spušča desno, refleksija plantarna v fleksiji, slabše čutenje vibracij na stopalih. Gospodu pri pregledu v radioterapevtski ambulanti predstavimo možnost obsevanja področja L3, L4 s ščitenjem področja L5 (tam je gospod že prejel veliko dozo pred 10 leti). Obstaja verjetnost, da je vzrok začetne parapareze na meji med L4 in L5, ki ne sme biti zajeta v obsevalno polje. Od konca septembra 2022 je bil obsevan v petih frakcijah po 4 Gy. Oktobra 2022 je ob pregledu bolečina v desnem boku izzvenela. Doma sicer še hodi, težje vstaja. Apetit ima dober. Občasno je prisotna inkontinenca urina.

ZAKLJUČEK

Metastatska utesnitev hrbtenjače je pogost zaplet pri bolnikih z rakom prostate. Gre za bolnike, kjer je ob več redih sistemskega zdravljenja preživetje lahko dolgotrajno. Veliko bolnikov je bilo v preteklosti zdravljeno z obsevanjem, kar zmanjšuje možnost obsevanja v primeru metastatske utesnitve hrbtenjače v že obsevanem področju.

LITERATURA

1. Weber A, et al. Survival in patients with metastatic spinal cord compression from prostate cancer is associated with the number of extra-spinal organs involved. *Anticancer Res* 2013; 33 (10): 4505–7.
2. Wang J. Characterization of metastatic spinal cord compression from prostate cancer. *Genitourinary Cancers Symposium; JCO* 38, 6; 2020.

**UČINKOVITOST, KI OMOGOČA
DALJŠE ŽIVLJENJE BOLNIKOV S HCC***

Atezolizumab v kombinaciji z bevacizumabom je po ESMO smernicah za diagnosticiranje, zdravljenje in spremljanje HCC standard zdravljenja v prvi liniji pri bolnikih z napredovalim ali neresektabilnim hepatocelularnim karcinomom (HCC).



TECENTRIQ®

atezolizumab

POVEZANI Z NAMENOM

ZDRAVILO TECENTRIQ JE INDICIRANO ZA ZDRAVLJENJE RAZLIČNIH VRST RAKA:



**HEPATOCELULARNI
KARCINOM (HCC)**



NEDROBNOCELIČNI RAK PLJUČ



DROBNOCELIČNÝ RAK PLJUČ



TROJNO NEGATIVNI RAK DOJK



UROTELIJSKI KARCINOM

Literatura: Povzetek plavilnih značilnosti zdravila Tecentrig. Dostopano januar 2023

* HCC - hepatocelularni karcinom

1 A. Vogel et al. "Updated Treatment Recommendations for Hepatocellular Carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines," *Annals of Oncology* 32, no. 6 (June 1, 2021): 801–5.

Prosimo, da o domnevnih neželenih učinkih, ki jih opazite pri zdravljenju z biološkima zdraviloma Tecentrio in Avastin, poročate Nacionalnemu centru za farmakovigilanco prek spletnega obrazca ali na drug način, naveden na spletni strani JAZMP.

(www.iazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/porocanje-o-nezelениh-ucinkih-zdravil/). Za zagotavljanje sledljivosti zdravila je pomembno, da pri izpolnjevanju obrazca o domnevnih neželenih učinkih zdravila navedete številko serije biološkega zdravila.

[illegible]

atezizoluzbama. Vendar pa se sistemske kortikosteroide ali druge imunosupresive lahko uporabi po začetku zdravljenja z atezizoluzbami za zdravljenje imunsko pogojenih neženih učinkov. **Neželeni učinki:** Informacije o varnosti atezizoluzb v monoterapiji: Najpogostejši neželeni učinki (> 10 %) so bili utrujenost, zmanjšani apetit, navzea, zvišana telesna temperatura, kašelj, driska, dispneja, artralgijske, astenijske, bolečine v hrbtu, bruhanje, občutljivost na svetlobo in glavobol. **Pozor:** Varnost atezizoluzb v kombinaciji z drugimi učinkovinami: Najpogostejši neželeni učinki (> 20 %) so bili imunska nevropatija, navzea, utrujenost, dispneja, zvišana telesna temperatura, kašelj, driska, trombotična, parastizija, zmanjšani apetit in periferne nevropatije. **Opombe o domnevni neženih učinkih:** Poročanje o domnevni neženih učinkih: Svoje poročila po izdaji dovoljenja za promet je potrebno: Omogočajo namreč stalno spremljanje razmera med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kažernem kolidi domnevnen neželeni učinek zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakologijo, Nacionalni center za farmakologijo, Slovensce ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel.: +386 (0) 2000 510, Fax: +386 (0) 2000 510, e-pošta: h.farmakovigilanca@rzs.gov.si, spletna stran: www.ram.az, Pa zagotavljanje izpolnjenega obrazca je potrebno, da bi pri izpolnjevanju obrazca o domnevni neženih učinkih zdravila vedele vsilke številne serije biološkega zdravila. **Režim izdaje zdravila:** **I: Imetnik dovoljenja za promet:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Nemčija. **Država:** **4,0/22**

[illegible]

Samo za strokovno javnost

Informācija priņņemta: janvār 2023

Dodatne informacije so na voljo pri: Roche farmacevtska družba d.o.o., Stegne 13G, 1000 Ljubljana

MOJI ZAPISKI

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

ZAUSTAVITE NAPREDOVANJE BOLEZNI IN PODALJŠAJTE PREŽIVETJE

Pri bolnikih z mHSPC, zdravljenje samo z ADT ni dovolj.

ZDRAVILLO ERLEADA® JE SEDAJ ODOBRENO TUDI ZA ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S HORMONSKO OBCUTLJIVIM, METASTATSKIM RAKOM PROSTATE (mHSPC).¹

Zgodnja uporaba zdravila ERLEADA+ADT v primerjavi z ADT pomembno podaljša preživetje bolnikov in zmanjša tveganje za napredovanje bolezni, hkrati pa prihrani druge oblike zdravljenja za kasnejše stadije bolezni.^{1,3}

Skrjšan povzetek glavnih značilnosti zdravila ERLEADA*

▽ Za to zdravilo se izvajata dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih.

Line zdravila: Erleada 60 mg filmsko obložene tablete. **Kakovostna in koliščinska sestava:** 60 mg apalutamida; pomožne snovi: brezvodni kalcijev silicijev dioksid, premazan natrijev karmelozit, hipromeloza acetat sukcinat, magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza, mikrokristalna celuloza (silicifirana), črni in rumeni železov dioksid, makrogol, polivinilalkohol (delno hidroliziran), smukec, titanov dioksid.

Indikacije: Zdravljenje odraslih moških z nemetastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate (nmCRPC), pri katerih obstaja veliko tveganje za razvoj metastatske bolezni. Za zdravljenje odraslih moških s hormonsko občutljivim metastatskim rakom prostate (mHSPC) v kombinaciji z zdravljenjem z odtegnitvijo androgenov. **Odmerjanje in način uporabe:** Priporočeni odmerjek je 240 mg (štiri 60-miligramske tablete) v enkratnem peroralnem odmerku na dan. Med zdravljenjem je treba pri bolnikih, ki niso bili kirurško kastrirani, nadaljevati medicinsko kastracijo z analogom gonadolibarina. V primeru izpuščenega odmerka je treba zdravilo vzeti čimprej še isti dan, naslednji dan pa se naj odmerjanje nadaljuje po običajnem razporedju. Dodaten tablet za nadomestitev pozabljenega odmerka se ne sme vzeti. Če se pri bolniku pojavijo toksični učinki ≥ 3. stopnje ali nesprejemljivi neželeni učinki, je treba uporabo zdravila prekiniti začasno in ne dokončno, dokler se simptomi ne izboljšajo na s.1. stopnjo oziroma na začetno stopnjo, nato pa z zdravljenjem nadaljevati z enakimi ali manjšim odmerkom (180 mg ali 120 mg), če je potrebno. Starejšim bolnikom, bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic ali jeter odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je potrebna previdnost, pri bolnikih s hudo okvaro jeter pa uporaba ni priporočljiva. Tablete je treba pogoltniti cele in se jih lahko jemlje s hrano ali brez nje. Apalutamid ni namenjen za uporabo pri pediatrski populaciji. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, nosečnice in ženske, ki bi lahko zanosile. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Uporaba zdravila ni priporočljiva pri bolnikih z anamnezno konvulzij ali drugimi predispozicijskimi dejavniki, med drugim tudi pri bolnikih s poškodbo možganov, nedavno kapjo (v zadnjem letu), pri bolnikih s primarnimi možganskimi tumorji ali metastazami v možganih. Pri bolnikih, ki so prejeli apalutamid je prišlo do padcev in zlomov, zato je treba pred uvedbo zdravljenja pri bolnikih oceniti tveganje za zlome in padce; bolnike pa spremljati po ustaljenih smernicah in premediti o uporabi učinkov, ki delujejo na kosti. Bolnike je treba spremljati tudi glede znakov in simptomov ishemične bolezni srca in ishemičnih možganskožilnih bolezni ter optimizirati obvladovanje dejavnikov tveganja, kot so hipertenzija, diabetes ali dislipidemija, skladno s standardno oskrbo. Sočasni uporabi apalutamida z zdravili, ki so občutljivi substrati več presnovnih encimov ali prenašalcev, se je načeloma treba izogibati, če je terapevtski učinek teh zdravil za bolnika zelo pomemben in njihova odmerjanja ni mogoče enostavno prilagajati na osnovi spremljanja učinkovitosti ali koncentracij v plazmi. Sočasni uporabi z varfarinom ali kumarinskimi antikoagulanti je treba izogibati. Če se predpiše apalutamid, je treba pri bolnikih s klinično pomembnimi boleznimi srca in ožilja spremljati dejavnike tveganja kot so hiperholesterolemija, hipertiroidizem ali druge srčno presnovne bolezni. Zdravljenje z odtegnitvijo androgenov lahko podaljša interval QT. Bolnike je treba opozoriti na znake in simptome, ki nakazujejo na DRESS ali SJS/TEN. Ob pojavu teh simptomov je treba zdravljenje z zdravilom nemudoma prekiniti, bolniki

pa morajo takoj poiskati zdravniško pomoč. Zdravila se ne sme ponovno uvesti pri bolnikih, pri katerih se je pojavil DRESS ali SJS/TEN med jemanjem zdravila. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Apalutamid je induktor encimov in prenašalcev in lahko povzroči povečan obseg odstranjevanja številnih pogosto uporabljenih zdravil. Pri sočasnem odmerjanju tega zdravila s katerim od močnih zaviralcev CYP2C8 ali močnih zaviralcev CYP3A4 začetnega odmerka ni treba prilagajati, premisliti pa velja o zmanjšanju odmerka zdravila Erleada na osnovi prenašanja zdravila. Ni pričakovati, da bi induktorji CYP3A4 ali CYP2C8 klinično pomembno vplivali na farmakokinetiko apalutamida in aktivnih frakcij. Pri sočasni uporabi s substrati CYP2B6 je treba spremljati neželene učinke in oceniti izgubo učinka substrata ter za zagotovitev optimalnih plazemskih koncentracij morda prilagoditi odmerek substrata. Sočasna uporaba z zdravili, ki se primarno presnavljajo s CYP3A4 (kot so darunavir, felodipin, midazolam in simvastatin) s CYP2C19 (kot sta diazepam in omeprazol) ali s CYP2C8 (kot sta varfarin in fenitoin), lahko povzroči zmanjšanje izpostavljenosti tem zdravilom. Pri sočasni uporabi s substrati UDP-glukuronil transferaze je potrebna previdnost. Pri sočasni uporabi s substrati P-gp, BCRP ali OATP1B1 je potrebna ocena obsega zmanjšanja učinka ter za zagotovitev optimalnih plazemskih koncentracij morda prilagoditi odmerek substrata. Ni mogoče izključiti možnosti, da apalutamid in njegov N-desmetil presnovek zavirata prenašalce OCT2/OAT3 in MATE. Pri preiskovancih z mHSPC, ki so prejeli levporinelinjev acetat (analog GnRH), sočasna uporaba apalutamida ni bistveno vplivala na izpostavljenost levporinelu v stanju dinamičnega ravnovesja. Slična presoja je potrebna tudi pri sočasni uporabi z zdravili, za katera je ugotovljeno, da podaljšujejo interval QT, oziroma z zdravili, ki lahko izzevajo Torsades de pointes. **Ploščnost, nosečnost in dojenje:** Ni znano, ali so apalutamid ali njegovi presnovki prisotni v spermi, zato lahko to zdravilo škoduje plodu v razvoju. Bolniki, ki imajo spolne odnose z žensko v rodni dobi, morajo med zdravljenjem in še 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila Erleada uporabljati kondome skupaj s še katero od drugih visoko učinkovitih metod kontracepcije. Zdravilo je kontraindicirano pri nosečnicah in ženskah, ki bi lahko zanosile in se ne sme uporabljati med dojenjem. **Neželeni učinki:** Hipotenzija, zmanjšan spet, hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, dislipidija, ishemična možganskožilna bolezen, konvulzije, ishemična bolezen srca, podaljšanje intervala QT, vročinski oblivi, hipertenzija, driska, kožni izpuščaj, srbenje, alopecija, DRESS, SJS/TEN, zlomi, artralgija, mišični krči, utrujenost, zmanjšanje telesne mase, padci. Za popoln seznam neželenih učinkov glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Imetnik DZP:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgija. **Predstavnik imetnika DZP v Sloveniji:** Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, Ljubljana.

Režim izdajanja zdravila: RoSp/Spec. Datum zadnje besedila: 9. december 2022.

Povzetek glavnih značilnosti zdravila s podrobnejšimi informacijami o zdravilu je dostopen pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet.

ADT – zdravljenje z odtegnitvijo androgenov

Viri: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila ERLEADA® (apalutamid). 2. Chi KN, et al. N Engl J Med. 2019;81(1):13–24. 3. Chi KN, et al. N Engl J Med. 2019;81(1):13–24. Supplementary information.

janssen Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

Janssen, farmacevtski del Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, 1000 Ljubljana, tel: 01 401 18 00, e-mail: info@janssen-slovenija.si

Erleada®
(apalutamid) tablete

MOJI ZAPISKI

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

UČINKOVITO OBVLADOVANJE TUMORJA JE KLJUČNO ZAČNITE Z ZDRAVILOM XTANDI



XTANDI je prvo in edino peroralno zdravilo z dokazano učinkovitostjo v prvem redu zdravljenja, ki je indicirano za zdravljenje rHORP, nrKORP z velikim tveganjem in rKORP brez simptomov ali z blagimi simptomi.^{1,2}

rHORP = razsejani hormonsko občutljiv rak prostate; nrKORP = nerazsejani proti kastraciji odporen rak prostate; rKORP = razsejani proti kastraciji odporen rak prostate

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Lokalni kontaktni naslov za prijavo neželenih učinkov: farmakovigilanca.si@astellas.com

Za vse dodatne informacije o zdravilih podjetja Astellas se obrnite na: medinfo.AB@astellas.com

Datum priprave: maj 2022, XTD_2022_0166_AB

Reference: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila XTANDI (enzalutamid).

2. Mottet N et al. European Association of Urology 2021.

 **Xtandi**TM
enzalutamid

IME ZDRAVILA: Xtandi 40 mg mehke kapsule, Xtandi 40 mg filmsko obložene tablete, Xtandi 80 mg filmsko obložene tablete **SESTAVA ZDRAVILA:** Ena mehka kapsula vsebuje 40 mg enzalutamida. Kapsula vsebuje 57,8 mg sorbitola. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 ali 80 mg enzalutamida. **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** zdravljenje odraslih moških z metastatskim, hormonsko občutljivim rakom prostate (mHOPP) v kombinaciji z zdravljenjem z odtegnitvijo androgena, zdravljenje odraslih moških z nemetastatskim, proti kastraciji odpornim rakom prostate (KORP) z velikim tveganjem, zdravljenje moških z metastatskim KORP, ki so asimptomatski ali blago simptomatski po nedelovanju zdravljenja z odtegnitvijo androgena, pri katerih kemoterapija še ni klinično indicirana in zdravljenje odraslih moških z metastatskim KORP, pri katerih je bolezen med zdravljenjem ali po zdravljenju z docetakselom napredovala. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravljenje z enzalutamidom mora začeti in nadzorovati zdravnik specialist, ki ima izkušnje z zdravljenjem raka prostate. Priporočeni odmerek je 160 mg enzalutamida (štiri 40 mg mehke kapsule, štiri 40 mg filmsko obložene tablete ali dve 80 mg filmsko obloženi tableti) v enkratnem peroralnem odmerku na dan. Med zdravljenjem je treba pri bolnikih, ki niso bili kirurško kastrirani, nadaljevati medicinsko kastracijo z analogom gonadolibrina (LHRH - luteinising hormone-releasing hormone). Če bolnik pozabi vzeti zdravilo ob običajnem času, mora predpisani odmerek vzeti čim bližje običajnemu času. Če pozabi vzeti odmerek vseh dan, naj zdravljenje nadaljnji dan z običajnim dnevnim odmerkom. Če se pojavijo toksični učinki ≥ 3. stopnje ali neznosne neželenе reakcije, je treba uporabo zdravila prekiniti za en teden oziroma dokler se simptomi ne izboljšajo na ≤ 2. stopnjo. Nato se zdravljenje nadaljuje z enakim ali manjšim odmerkom (120 mg ali 80 mg). Sočasni uporabi močnih zaviralcev CP2C8 se je treba izoginiti, če je mogoče ozi. odmerek enzalutamida zmanjšati na 80 mg enkrat na dan. Če se sočasna uporaba močnega zaviralca CP2C8 prekine, je treba odmerek enzalutamida povečati. Bolnikom z blago (Child-Pugh A), zmerno (Child-Pugh B) ali hudo (Child-Pugh C) okvaro jeter odmerna ni treba prilagoditi. Bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerna ni treba prilagoditi. Enzalutamid ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji. **Način uporabe:** Zdravilo Xtandi je namenjeno za peroralno uporabo. Mehkih kapsul ali filmsko obloženih tablet se ne sme žvečiti, raztopiti, lomiti, drobiti ali odpirati, ampak jih je treba zaužiti cele z vodo. Bolniki lahko vžame z hrano ali brez nje. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. Nosečnice in ženske, ki bi lahko zasnošile. **POSEBNA OPOMBLA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Tveganje za konvulzije: Uporaba enzalutamida je bila povezana s konvulzijami. Pri bolnikih, pri katerih je prišlo do konvulzij, se je potrebno od primera do primera odločiti glede nadaljevanja zdravljenja. **Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije:** Pri bolnikih, ki so prejimali zdravilo Xtandi so redko poročali o sindromu posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome). PRES je redka, reverzibilna, nevrolska motnja, ki se lahko kaže s hitro razvijajočimi simptomi, vključno s konvulzijami, glavobolom, zmedenostjo, izgubo vida in drugimi vidnimi in nevrolskimi motnjami, ki so lahko ali pa niso povezani s povišanim krvnim tlakom. Diagnozo potrdimo s slikanjem možganov, najbolje z magnetno resonanco (MRI). Če se pojavi PRES, je priporočljivo prekiniti jemanje zdravila Xtandi. **Druge primarne rakave obolenja:** V kliničnih študijah so poročali o pojavu drugih primarnih rakašnih obolenj pri bolnikih, zdravljenih z enzalutamidom. V kliničnih študijah faze 3 so bili najpogostejše (pogostejše kot pri placebu) poročani dogodki pri bolnikih, zdravljenih z enzalutamidom, rak sečnega mehurja (0,3%), adenokarcinom kolona (0,2%), prehodnocelčni karcinom (0,2%) in prehodnocelčni karcinom sečnega mehurja (0,1%). Bolnikom je treba svetovati naj nemudoma obiščejo zdravnika, če opazijo znake gastrointestinalnega krvarenja, opazne znake krv v urinu, ali druge simptome, kot so disurija ali njua za uriniranje, ki se pojavijo med zdravljenjem z enzalutamidom. **Sočasna uporaba z drugimi zdravili:** Enzalutamid je močan induktor encimov, kar lahko vodi do zmanjšanja učinkovitosti mnogih pogosto uporabljenih zdravil. Pred uvedbo zdravljenja z enzalutamidom je potrebno izvesti pregled sočasno uporabljenih zdravil. Sočasni uporabi enzalutamida z zdravili, ki so občutljivi substrati mnogih presnovnih encimov ali prenašalcev se je v večini potrebno izoginiti, če imajo ta zdravila veliki terapevtski učinek na bolnika in prilagoditev odmerna ni mogoče enostavno izvesti na osnovi spremljanja učinkovitosti ali koncentracij v plazmi. Sočasni uporabi z varfarinom ali kumarinskimi antikoagulanti se je treba izoginiti. Če je zdravilo Xtandi uporabljen sočasno z antikoagulantom, ki se presnavlja s CP2C9 (npr. z varfarinom ali acenokumarolom), je treba izvajati dodatne kontrole mednarodno ujemernega razmerja (INR - International Normalised Ratio). **Okvara ledvic:** Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je potrebna previdnost, kajti enzalutamid v tej populaciji bolnikov ni raziskan. **Huda okvara jeter:** Pri bolnikih s hudo okvaro jeter so opazili podaljšan razpolovni čas enzalutamida, ki je verjetno povezan s povečano paracelitvijo v tkivih. Klinična pomembnost teh ugotovitev ni znana. Predviden je podaljšan čas za dosego stanja dinamičnega ravnovesja in čas do maksimalnega farmakološkega učinka. Prav tako je lahko podaljšanje časa do začetka in upada encimske indukcije. Nedavne boleznir srca in ožilja: Študije 3, faze 2niso vključevale bolnikov z nedavnim miokardnim infarktom (v zadnjih 6 mesecih) ali nestabilno angino pectoris (v zadnjih 3 mesecih), srčnim posušanjem v III. ali IV. razredu po klasifikaciji Newyorškega združenja za srce (NYHA - New York Heart Association), razen, če je bil iztis deleža levega prekata (LVEF) ≥ 45%, bradikardijo ali neurejeno hipertenzijo. Omejeno je potrebno upoštevati pri predpisovanju zdravila Xtandi tem bolnikom. **Zdravljenje z odtegnitvijo androgena lahko podaljša interval QT:** Pri bolnikih z anamnezno podaljšanja intervala QT ali dejavniki tveganja za podaljšanje QT in pri bolnikih, ki so sočasno prejimali zdravila, ki lahko podaljšajo interval QT mora zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Xtandi oceniti razmerje med koristjo in tveganjem vključno z možnostjo *Torsade de pointes*. Uporaba s kemoterapijo: Varnost in učinkovitost sočasne uporabe zdravila Xtandi s citotoksično kemoterapijo ni bila dokazana. Sočasno dajanje enzalutamida nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko intravensko uporabljenega docetaksela, vendar pa povečanja pojavnosti nevropatije zaradi docetaksela ni mogoče izključiti. **Preobčutljivostne reakcije:** Preobčutljivostne reakcije, ki so bile opazne pri enzalutamidu se lahko kažejo med drugim kot izpuščaj ali edem obraza, jezika, ustnic ali žrela. V povezavi z zdravljenjem z enzalutamidom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (*severe cutaneous adverse reactions* - SCAR). Ob predpisovanju zdravila je treba bolnike opozoriti glede znakov in simptomov ter jih skrbno nadzorovati za pojav kožnih reakcij. **Pomožne snovi:** Zdravilo Xtandi vsebuje 57,8 mg sorbitola (E 420) v eni mehki kapsuli. **INTERAKCIJE:** CP2C8 ima pomembno vlogo pri odstranjevanju enzalutamida in tvorbi njegovega aktivnega presnodka. Med zdravljenjem z enzalutamidom se je treba močnim zaviralcem (npr. gemfibrozil) CP2C8 izoginiti, ali pa jih je treba uporabljati previdno. V primeru sočasne uporabe zdravila Xtandi z induktori CP2C8 (npr. z zaviralci ali induktori CP3A4 prilagoditev odmerna ni potrebna. Enzalutamid je močan induktor encimov, ki poveča sintezo mnogih encimov in prenašalcev, zato je možna tudi interakcija s pogostimi zdravili, ki so substrati ali prenašalci encimov. Zmanjšanje koncentracij v plazmi je lahko precejšnje, kar vodi do izgube ali zmanjšanja kliničnega učinka. Obstaja tudi tveganje za povečan nastanek aktivnih presnovkov. Možni inducirani encimi lahko vključujejo CP3A v jetrih in črevesju, CP2B6, CP2C9, CP2C19 in uridin 5'- difosfat glukuronil-transferazo (UGT - glukuronidni konjugacijski encimi). Inducirani so lahko tudi nekateri prenašalci, npr. MRP2 in OATP1B1.

Medsebojno delovanje z določenimi zdravili, ki se izločajo preko presnove ali z aktivnim prenosom je pričakovano. Če je njihov terapevtski učinek na bolnika velik in prilagajanje njihovega odmerna na osnovi spremljanja učinkovitosti ali koncentracij v plazmi ni enostavno, se je sočasni uporabi teh zdravil potrebno izoginiti ali pa jih uporabljati previdno. Skupine zdravil, na katere je močnejši vpliv: anestetiki (npr. fentanyl, tramadol), doksidiklini, zdravila proti raku (npr. kabazitaksel), antiepileptiki (npr. karbamazepin, klonazepam, fenitoin, primidon, valprojska kislina), antipsihotiki (npr. haloperidol), antitrombotiki (npr. acenokumarol, varfarin, klopidogrel), zaviralci adrenergičnih receptorjev beta (npr. bisoprolol, propranolol), zaviralci kalcijevih kanalčkov (npr. diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil), srčni glikozidi (npr. digoksin), kortikosteroidi (npr. deksametazon, prednizolon), protivirusna zdravila proti HIV (npr. indinavir, ritonavir), hipnotiki (npr. diazepam, midazolam, zolpidem), imunosupresivi (npr. takrolimus), zaviralci protoske črpalke (npr. omeprazol), statini, ki se presnavljajo s CP3A4 (npr. atorvastatin, simvastatin), zdravila za boleznir srca (npr. levotiroksin). Zdravila z ozkim terapevtskim razponom, ki so substrati P-gp, je treba med sočasno uporabo z zdravilom uporabljati previdno; potrebna je lahko prilagoditev odmerna za vzdrževanje optimalne koncentracije v plazmi. Ko se substrat BCOP sočasno daje z zdravilom Xtandi, prilagajanje odmerna ni potrebno. Na podlagi podatkov in vitro ni mogoče izključiti inhibicije MRP2 (v črevesju), kot tudi prenašala organskih anionov 3 (OAT3 - organic anion transporter 3) in prenašala organskih kationov 1 (OCT1 - organic cation transporter 1) (sistemiški). Ker lahko zdravljenje z odtegnitvijo androgena podaljša interval QT, je potrebna natančna ocena pri sočasni uporabi zdravila Xtandi z zdravili, ki podaljšujejo interval QT ali z zdravili, ki lahko izboljšajo Torsades de pointes, kot so antiaritmiki razreda IA (npr. kinidin, dizopiramid) ali razreda III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotiki itd. **PLODNOST, NOSEČNOST IN DOJENJE:** To zdravilo ni namenjeno za uporabo pri ženskah v rodni dobi. Če ima bolnik spolne odnose z nosečo žensko, morata med zdravljenjem in še 3 mesece po zdravljenju z enzalutamidom uporabljati kondome, pri odnosih z žensko v rodni dobi pa poleg kondomov še en drug način kontracepcije. **VPLIV NA SPOSOBNOST VOŽNJE IN UPRAVLJANJA STROJEV:** Zdravilo Xtandi ima lahko zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev; opisani so bili namreč psihiatrski in nevrolski dogodki, vključno s konvulzijami. **NEŽELENI UČINKI:** **Povzetek varnostnega profila zdravila:** Najpogostejši neželeni učinki so astenija/utrujenost, vročinski obliki, hipertenzija, zlomi in padci. Drugi pomembni neželeni učinki vključujejo ishemično srčno bolezen in konvulzije. Konvulzije so se pojavile pri 0,5 % bolnikov, zdravljenih z enzalutamidom, pri 0,2 % bolnikov, zdravljenih s placebom in pri 0,3 % bolnikov, zdravljenih z bikalutamidom. Pri bolnikih, ki so se zdravili z enzalutamidom, so redko poročali o sindromu posteriorne reverzibilne encefalopatije. **Tabularčni povzetek neželenih učinkov:** Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah, so navedeni spodaj po kategoriji pogostosti. Kategorije pogostosti so opredeljene takole: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/100), občasni (≥ 1/1000 do < 1/100), redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrtstih pogostosti so neželene reakcije navedene po padajoči resnosti. **Neželeni učinki, ugotovljeni v nadzorovanih kliničnih preizkušnjah in obdobju trženja:** Bolezni krvi in limfatičnega sistema; *občasni:* levkopenija, neutropenija; *neznan:* trombocitopenija. Bolezni imunskega sistema; *neznan:* edem obraza, vročina, edem ustnic, edem ustnic, edem žrela. Psihiatrične motnje; *pogosti:* anksioznost; *občasni:* vidne halucinacije, Bolezni žvečnega; *pogosti:* glavobol, okvara spomina, amnezija, motnje pozornosti, disgezija, sindrom nemirnih nog; *občasni:* kognitivna motnja, konvulzije; *neznan:* sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije. **Srčne bolezni;** *pogosti:* ishemična srčna bolezen; *neznan:* podaljšanje intervala QT. **Žilne bolezni;** *pogosti:* vročinski obliki, hipertenzija. Bolezni prebavil; *neznan:* navzea, bruhanje, driska. Bolezni kože in podkožja; *pogosti:* suha koža, srbenje; *neznan:* multiiformni eritem, izpuščaj. Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva; *pogosti:* zlom; *pogosti:* mišična; *mišični krči, mišična šibkost, bolečine v hrbtu. Motnje reprodukcije in dojke:* ginekomastija. **Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije;** *pogosti:* astenija, utrujenost. **Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih;** *pogosti:* zlom; *pogosti:* padci.

* spontana poročila po prihodu zdravila na trg.

✓ Ovrედnoteno z ozko standardno poizvedbo MedDRA (SMQ) «konvulzije», vključno s konvulzijami, konvulzijami grand mal, kompleksnimi parcialnimi napadi, parcialnimi napadi in epileptičnim statusom. To vključuje redke primere konvulzij z zapleti, ki so povzročili smrt.

† Ovrעדnoteno s SMQ «miokardni infarkt» in «druga ishemična srčna bolezen», vključno z naslednjimi prednostnimi izrazi, zabeleženimi pri vsaj dveh bolnikih v randomiziranih, s placebom kontroliranih študijah 3. faze: angina pectoris, boleznir koronarnih arterij, miokardni infarkt, akutni miokardni infarkt, akutni koronarni sindrom, nestabilna angina pectoris, ishemijska miokarda in arterioskleroza koronarnih arterij.

‡ Vključuje vse prednostne izraze z besedo «zelo» na konveh

Opis posebnih neželenih učinkov: Konvulzije: V nadzorovanih kliničnih študijah je 24 (0,5 %) od 4403 bolnikov, zdravljenih z dnevnim odmerkom enzalutamida 160 mg, doživelo konvulzije, medtem ko so konvulzije doživeli štiri bolniki (0,2 %), ki so dobivali placebo, in en bolnik (0,3 %), ki je prejemal bikalutamid. Kot kažejo predklinični podatki in podatki iz študije povečevanja odmerna, je odmerek pomemben napovednik tveganja za konvulzije. V vseh kontroliranih kliničnih študijah so bili bolniki s predhodnimi konvulzijami ali dejavniki tveganja izključeni. V 9785-CL-0403 (UPWARD) neprimerjalnem preskušanju z enim krakom za oceno pojavnosti konvulzij pri bolnikih s predpisocijskimi dejavniki za pojav konvulzij (od katerih je 1,6 % že imelo konvulzije v anamnezi) so se konvulzije pojavile pri 8 od 366 (2,2 %) bolnikov, zdravljenih z enzalutamidom. Mediani čas zdravljenja je bil 9,3 meseca. Mehanizem, po katerem lahko enzalutamid zniža prag za konvulzije, ni znan, lahko pa bi bil povezan s podatki iz študij in vitro, ki so pokazale, da se enzalutamid in njegov aktivni presnovek vezeta na GABA kloridne kanalčke in lahko zavreta njihovo aktivnost. *Ishemična srčna bolezen:* V randomiziranih, s placebom kontroliranih kliničnih študijah se je ishemična srčna bolezen pojavila pri 3,9 % bolnikov, ki so prejimali enzalutamid in ADT, in pri 1,5 % bolnikov, ki so prejimali placebo in ADT. Pri petnajstih (0,4 %) bolnikih, ki so prejimali enzalutamid, in 2 (0,1 %) bolnikih, ki sta prejemale placebo, je prišlo do ishemične srčne bolezni, ki se je končala s smrtjo. **Poročanje o domnevnih neželenih učinkih:** Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristimi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenskega ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazpm.si, www.jazpm.si. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** Astellas Pharma Europe B.V., Sylviussweg 62, 2333 BF Leiden, Nizozemska **ŠTEVILKE DOVOLJEN ZA PROMET Z ZDRAVILOM:** EU/1/13/846/001-003 **NACIN IZDAJANJA ZDRAVILA:** Rp/Spec **UMADNE REVIZIJE BESEDILA:** 04/2022 **Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.**



MOJI ZAPISKI

[illegible]



Odkrivamo za prihodnost.

Pri svojem delu se posvečamo zdravstvenim težavam, ki danes predstavljajo največje izzive znanosti - kot so rakava obolenja, nalezljive bolezni in virusne okužbe, protimikrobna odpornost, kot tudi sladkorna bolezen ter kardiometabolična obolenja. Aktivno vlagamo v raziskave in razvoj, zaradi česar se uvrščamo med vodilne razvojno-raziskovalne družbe na svetu.

Odkrivamo za bolj zdravo prihodnost.

MOJI ZAPISKI

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

MOJI ZAPISKI

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

MOJI ZAPISKI

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

