

Biokemična ponovitev pri raku prostate

Peter Korošec, dr. med.

Manja Kobav, dr. med.

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Ob pojavu biokemične ponovitve raka prostate lahko z reševalnim obsevanjem dosežemo dolgotrajno kontrolo bolezni. Višina vrednosti za prostato specifičnega antigena pred pričetkom obsevanja pomembno vpliva na uspešnost zdravljenja. Pravočasen pričetek reševalnega obsevanja omogoča enako biokemično kontrolo kot pooperativno obsevanje, manj bolnikov pa je prekomerno zdravljenih. Uvedba slikanja PSMA PET-CT ob biokemičnem recidivu bi lahko spremenila standardno zdravljenje pri dveh tretjinah bolnikov.

Uvod

Večina bolnikov z lokaliziranim rakom prostate je v Sloveniji primarno zdravljenih z radikalno prostatektomijo (RP) z ali brez limfadenektomije, manjši delež bolnikov pa je primarno zdravljen z radikalnim obsevanjem. Do pojava biokemične ponovitve bolezni v obdobju 10 let po operaciji oz. radikalnem obsevanju pride v 27–53 %. Večina ponovitev se zgodi v prvih treh letih po primarnem zdravljenju.

Opredelitev

Za prostato specifični antigen (PSA) se že več kot 35 let uporablja pri določanju biokemične ponovitve raka prostate. Ker je porast PSA praviloma prvi in edini znak ponovitve karcinoma, govorimo o t. i. biokemični ponovitvi. Opredelitvi biokemične ponovitve po RP oz. po radikalnem obsevanju se med seboj razlikujeta (po radikalnem obsevanju je še vedno prisotna prostata *in situ*). V literaturi pa lahko najdemo več kot 100 različnih opredelitev.

Ameriške (angl. *American Urological Association*, AUA) in evropske smernice (angl. *European Association of Urology*, EAU) uporabljajo kot opredelitev biokemične

ponovitve po RP porast vrednosti PSA $\geq 0,2$ ng/ml 6 do 13 tednov po operaciji, z dodatno potrditveno meritvijo $\geq 0,2$ ng/ml. Smernice NCCN (angl. *The National Comprehensive Cancer Network*) pa biokemično ponovitev opredelijo kot dve zaporedni meritvi porasta PSA, brez jasno določene spodnje meje.

Po radikalnem obsevanju je najpogosteje uporabljena opredelitev, ki se uporablja tudi v Sloveniji, sprejeta na konsenzu RTOG-ASTRO v Phoenixu leta 2006, ki biokemični recidiv po radikalnem obsevanju opredeli kot porast vrednosti PSA več kot 2 ng/ml nad vrednost nadirja.

Dejavniki tveganja

Verjetnost biokemične ponovitve je odvisna od dejavnikov tveganja, ki so povezani z agresivnostjo in obsežnostjo karcinoma pred zdravljenjem ter radikalnostjo kirurškega posega. Agresivnost karcinoma je ocenjena s t. i. oceno po Gleasonu (angl. *Gleason score*, GS), obsežnost tumorja pa je povzeta z vrednostjo PSA pred operacijo in podatkom o lokalni oz. regionalni omejenosti karcinoma.

Biokemična ponovitev je torej prvi znak progressa bolezni, kar pa še ne pomeni, da je prišlo tudi do klinične ponovitve. Tveganje za klinično ponovitev opredeljujejo isti dejavniki kot za biokemično ponovitev, s tem da lahko agresivnost karcinoma še dodatno ocenimo s prostim intervalom do ponovitve ter hitrostjo porasta PSA (podvojitveni čas PSA). Klinična ponovitev je lahko pričakovana pri približno 80 % bolnikov z biokemično ponovitvijo po RP in podobno tudi po RT. Tveganje za smrt zaradi karcinoma prostate pa je še nižje in je ob biokemični ponovitvi po RP približno 27 % po 10 letih in 65 % po 15 letih, po radikalnem obsevanju pa približno 26–56 % po 10 letih.

Diagnostika

V Sloveniji trenutno ni rutinskih preiskav, ki bi se izvajale pri bolnikih z biokemično ponovitvijo. Izbira preiskave je pogojena z načinom nadaljnje obravnave bolnika z biokemično ponovitvijo. Pri bolnikih z biokemično ponovitvijo po radikalnem obsevanju prihaja v poštev pred ev. ponovnim zdravljenjem z obsevanjem (BRT po TRT) preiskava PET-CT s holinom, magnetnoresonančno slikanje (MR) medenice in še ponovna TRUZ (transrektalna ultrazvočna) biopsija prostate, če preiskave pokažejo sum na izoliran lokalni recidiv. Pri bolnikih z biokemično ponovitvijo po RP pa je predvsem v smislu optimizacije zdravljenja

z reševalnim obsevanjem dogovorjeno, da se opravi MR medenice ob vrednostih PSA > 0,5 ng/ml oz. PET-CT s holinom ob vrednostih PSA > 1 ng/ml. Izjemo ma se lahko PET-CT s holinom opravi pri nižjih vrednostih, če je podvojitveni čas PSA nižji od treh mesecev. Preiskava s trenutno najvišjo stopnjo detekcije zasevkov že pri vrednostih PSA pod 0,5 ng/ml je PSMA (angl. *prostate specific membrane antigen*) PET-CT, ki trenutno v Sloveniji še ni dostopna. Glavne prednosti PSMA PET-CT v primerjavi z ostalimi preiskavami so identifikacija zasevkov oz. recidiva pri nižjih vrednostih PSA ter visoka tako pozitivna kot negativna napovedna vrednost. Ob uporabi PSMA PET-CT lahko pričakujemo spremembo predvidenega standardnega zdravljenja bolnikov z biokemično ponovitvijo pri približno dveh tretjinah bolnikov.

Zdravljenje raka prostate po primarnem zdravljenju

Nadaljnje zdravljenje bolnikov z biokemično ponovitvijo je lahko usmerjeno v ponoven poskus (dolgo)trajne kontrole karcinoma ali pa v (predvsem) ohranjanje kakovosti življenja (v osnovi konservativen pristop). Izbira je odvisna od ocene tveganja za klinično ponovitev, ocene predvidenega preživetja bolnika in bolnikovih želja.

Reševalno obsevanje

Pri zdravljenju z obsevanjem po biokemičnem recidivu govorimo o reševalnem obsevanju, ki praviloma predstavlja edino možnost ozdravitve. Več študij je dokazalo izboljšanje biokemične kontrole, podaljšanje tako bolezensko specifičnega preživetja kot celokupnega preživetja. Ker je najpomembnejši dejavnik uspešnosti zdravljenja višina PSA pred pričetkom obsevanja, je treba pričeti z obsevanjem čimprej, vsekakor pa pri vrednosti PSA < 0,5 ng/ml. V zadnjem času se meja vrednosti pričetka zdravljenja z obsevanjem spušča pod formalno mejo biokemične ponovitve (0,2 ng/ml) in tako pri obsevanju ob vrednostih PSA 0,01 ng/ml do 0,2 ng/ml govorimo o zelo zgodnjem reševalnem obsevanju. Katera spodnja meja bi bila najprimernejša, pa še ni popolnoma jasno. Glede na naše podatke je pri vrednosti PSA pred obsevanjem 0,1–0,5 ng/ml po desetih letih bPFS 89-%. Če je vrednost PSA > 0,5 ng/ml, pa je bPFS čez deset let 47,8-%.

Pri vrednosti PSA > 0,5 ng/ml je priporočljivo pred reševalnim obsevanjem opraviti MR medenice za ev. prilagoditev reševalnega obsevanja pri suspektnih patoloških bezgavkah oz. lokalnem recidivu. Ob vrednostih PSA > 1 ng/ml pa je svetovana preiskava PET-CT s holinom, katere namen je poleg prilagoditve obsevanja ob regionalnem razsoju še dodatno selekcioniranje bolnikov, ob sistemskem razsoju namreč reševalno obsevanje ni več indicirano.

Tveganje za izrazite stranske učinke reševalnega obsevanja (ocenjeno poslabšanje zapleta za dve stopnji ali premik v $G \geq 3$), ki pomembno vplivajo na kakovost življenja, je nizko. Letni prevalenčni delež za izrazito poslabšanje že prisotne ali izrazite, novo nastale inkontinence urina je med 1–3 %, za izrazit porast v pogostosti mikcij 3 %, za strikture z operativno korekcijo 1 %, za delno inkontinenco blata 1 %. 68 % bolnikov pa ima neizrazite težave, ki se kažejo z dodatnimi odvajanji blata in/ali urina, zapovedovalnostjo za odvajanje blata in/ali urina in manjšim porastom izrazitosti urinske inkontinence.

Obsevalno polje

V obsevalno polje je tako pri dopolnilnem kot reševalnem obsevanju zajeto ležišče prostate. Pripadajoče bezgavčne lože (ob AII, ob AIE, ob AIC, obturatorno in presakralno od S1 do S2) so vključene pri bolezni pN1. Pri elektivnem obsevanju bezgavčnih lož pri visoko rizičnih bolnikih brez limfadenektomije pa je odločitev individualna, sprejeta v dogovoru z bolnikom. Rezultati več retrospektivnih študij so pri elektivnem obsevanju bezgavk dokazali boljšo biokemično kontrolo, samo bolezensko specifično preživetje in celokupno preživetje pa sta bila podobna.

Hormonsko zdravljenje

Zdravljenju z obsevanjem lahko dodamo še hormonsko zdravljenje z antiandrogeni, agonisti ali antagonisti LHRH (angl. *luteinizing hormone-releasing hormone*). Napravljenih je bilo več retrospektivnih študij in dve večji randomizirani študiji faze III (GETUG-AFU-16 in RTOG 9601). Do-

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

Literatura

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

Oligometastatski rak prostate

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

Povzetek

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

Uvod

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

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

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