

Oligometastatski rak prostate – prikaz primerov bolnikov

Oligometastatic prostate cancer – case reports

asist. Miha Oražem, dr. med.

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Izvleček. Oligometastatski rak prostate je hitro porajajoča se indikacija za lokalno ablativno zdravljenje omejenega števila zasevkov. Najpogosteje v ta namen uporabimo 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. Za ponazoritev navedenih možnosti sta v prispevku predstavljena primera dveh bolnikov s sinhronim in metahronim oligometastatskim rakom prostate.

Gljučne besede: Rak prostate, oligometastatska bolezen, radioterapija, SBRT, prikaz primera

Abstract. Oligometastatic prostate cancer is a rapidly emerging indication for metastasis-directed therapies (MDT), usually with stereotactic body radiotherapy (SBRT). Depending on the state of oligometastatic disease, SBRT can be delivered simultaneously with definitive prostate irradiation or later on in case of oligorecurrence. To illustrate each of these states, we present two case reports of patients undergoing such treatment.

Keywords: Prostate cancer, Oligometastatic disease, Radiotherapy, SBRT, Case report

Uvod. Visoka incidenca raka prostate, natančnejša funkcionalna diagnostika s specifičnimi radionuklidnimi označevalci in naraščajoči klinični dokazi o dobrobiti lokalnega ablativnega zdravljenja (angl. *metastasis-directed therapies* – MDT) pripevajo k temu, da se na multidisciplinarnih konzilijih čedalje pogosteje srečujemo z oligometastatsko boleznijo. Edini doslej objavljeni prospektivni randomizirani raziskavi faze II STOMP in ORIOLE sta v kontekstu oligometastatskega hormonsko odvisnega raka prostate z največ tremi zasevki pokazali dobrobit stereotaktičnega obsevanja (SBRT) metastatskih mest s podaljšanjem preživetja brez progressa bolezni in odloga sistemskega zdravljenja v primerjavi z opazovanjem. O sinhronem oligometastatskem raku prostate pa za zdaj obstajajo le retrospektivni podatki. Optimalen pristop ob odsotnosti randomiziranih raziskav faze III še ni znan, tako da se v klinični praksi zanašamo na konsenz v mednarodni strokovni skupnosti. V nadaljevanju sta predstavljena primera lokalnega ablativnega zdravljenja vseh mest zasevkov dveh bolnikov z metahronim in sinhronim oligometastatskim rakom prostate.

Bolnik z metahrono oligometastatsko boleznijo. Danes 80-letni bolnik z visoko rizičnim karcinomom prostate je bil ob izhodiščni vrednosti PSA 6,16 µg/L primarno zdravljen pred 15 leti z radikalno retropubično prostatektomijo. Histološki izvid je govoril za adenokarcinom stadija pT3a pN0 (0/5), R0 resekcija, Gleason score 7 (4 + 3). Po treh letih je prišlo do biokemičnega recidiva (vrednost PSA 0,268 µg/L), ki je bil zdravljen z reševalnim obsevanjem (skupna prejeta doza na ležišče prostate 64,8 Gy in pelvičnih bezgavčnih lož 50,4 Gy) in šestmesečno dopolnilno androgeno odtegnitveno terapijo z analogi LHRH. Ob naslednjem biokemičnem recidivu čez 6 let je bila opravljena slikovna diagnostika (PET/CT holin), ki mesta recidiva ni pokazala. Predlagana je bila ponovna uvedba hormonske terapije, vendar se je bolnik odločil za nekajletno aktivno opazovanje do januarja 2020, ko je bila ob postopoma naraščajoči vrednosti PSA na kontrolni preiskavi PET/CT s holinom 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 toksičnih sopojavov, kontrolni PET/CT s holinom čez 3 mesece pa je pokazal dober metabolni odgovor obsevane lezije brez scintigrafskih znakov razsoja drugje po telesu. S hormonsko terapijo trenutno še nadaljuje, predvidena pa je njena ukinitve po skupnem trajanju 3 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.

Bolnik s sinhrono oligometastatsko boleznijo. 75-letni bolnik je imel ob izhodiščni vrednosti PSA 84 µg/L dokazan visoko rizični adenokarcinom prostate acinarnega tipa, Gleason score 8 (3 + 5), prognostična skupina 4, kliničnega stadija cT3bN1M1. Klasične zamejitvene slikovne preiskave (CT prsnih in trebušnih organov, scintigrafija skeleta) so pokazale primarno razsejano bolezen z zasevkoma v desnem stranskem odrastku 8. prsne vretenca in v krilu desne črevnice. V času pregleda v ambulantni onkolog radioterapevta je že imel s strani urologa uvedeno androgeno odtegnitveno terapijo z LHRH analogi. Bolniku je bila predstavljena možnost obsevanja z veliko dozo vseh treh tumorskih mest, poleg tega pa tudi ojačanje hormonske terapije s peroralnim antiandrogenom druge generacije apalutamidom. Predlagano zdravljenje je gospod sprejel in opravil obsevanje prostate, semenskih mešičkov in zasevka v črevnici s celokupno dozo 60 Gy v 20 frakcijah ter nato stereotaktično obsevanje zasevka v Th 8 (20 Gy v eni frakciji). Za preprečitev razvoja prehodne bolečine ob stereotaktičnem obsevanju (*pain flare*) je pet dni prejemal deksametazon v odmerku 4 mg *per os*. Tudi pri tem bolniku nismo zabeležili akutnih toksičnih pojavov višjega gradusa, PSA je ob kastracijskih vrednostih testosterona v upadu.

Diskusija. Oba predstavljena bolnika sta glede na pravkar objavljena 'konsenzus' priporočila Evropskega združenja za radioterapijo (ESTRO) dobra kandidata za lokalno ablativno zdravljenje (LAZ). Priporočila namreč navajajo, da so primerni vsi bolniki z oligoponovitvijo, oligoprogresom ali *de novo* oligometastatsko boleznijo ne glede na starost ali pričakovano preživetje, če na preiskavi PSMA-PET/CT ni vidnih več kot pet zasevkov. Raziskavi STOMP in ORIOLE sta sicer vključevali bolnike z največ tremi zasevki, vendar le s konvencionalnimi zamejitvenimi preiskavami (ORIOLE), oziroma PET/CT s holinom (STOMP), kot preferenčno '*staging*' in '*re-staging*' preiskava pa se sedaj predlaga PSMA-PET/CT. To je marsikje, tudi v našem prostoru, z vidika hitre dosegljivosti težko zagotoviti.

Kar se tiče dobrobiti LAZ pri metahroni hormonsko odvisni oligometastatski bolezni, je skupna analiza STOMP in ORIOLE (srednji čas sledenja 52,5 meseca) ohranila podaljšanje preživetja brez progressa (11,9 proti 5,9 meseca), medtem ko se čas do razvoja na kastracijo odporne bolezni in celokupno preživetje nista razlikovala. Nakazuje pa se, da imajo največjo dobrobit LAZ posamezniki s prisotnostjo visoko rizičnih somatskih mutacij (ATM, BRCA 1/2, Rb1, TP53).

Pri sinhroni oligometastatski bolezni je stopnja dokazov za dobrobit LAZ vseh zasevkov nižja. Spodbudne rezultate je pokazala nedavna retrospektivna analiza bolnikov, radikalno obsevanih na predelu prostate in (do pet) metastaz. Uporabljene so bile tehnike SBRT, konvencionalnega obsevanja ali simultane integriranega dodatka doze. Ob povprečnem času sledenja 10,6 leta in sprejemljivi toksičnosti višjega gradusa (pod 5 %) je bilo preživetje brez biokemične ponovitve bolezni kar 80-odstotno.

Na podlagi zapsanega lahko poenostavljeno trenutna konsenzus priporočila ESTRO-ACROP Delphi strnemo približno takole: pri sinhroni hormonsko odvisni *de novo* oligometastatski bolezni se priporoča LAZ vseh lezij v kombinaciji s sistemskim zdravljenjem. Zaželeno zamejitvena preiskava je PSMA-PET/CT z največ petimi vidnimi zasevki. Aktualne ameriške NCCN in evropske smernice EAU predlagajo vključitev tovrstnih bolnikov v klinične raziskave.

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.

* Avtor prispevka se zahvaljuje doc. dr. Barbari Šegedin, dr. med., dr. Borutu Kraglju, dr. med., in asist. mag. Janki Čarman, dr. med., za uporabo kliničnih podatkov in skrbno vodenje predstavljenih bolnikov