

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 bolezen 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 bolezn 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 bolezn.

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
Status odobritve	FDA EMA	FDA EMA	FDA EMA
Odmerjanje	240 mg/dan	160 mg/dan	600 mg 2x/dan
Raziskava faze III	SPARTAN (9)	PROSPER (7)	ARAMIS (8)
Vključitveni kriteriji (anamneza krčev in dejavnikov tveganja zanje)	Ni bilo dovoljeno	Ni bilo dovoljeno	Dovoljeno
MFS vs placebo	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]
OS vs placebo	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]
Resni neželeni učinki vs placebo	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.