

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 osteoporoz), 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 najpogosteje 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 seznaniti 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 antirosorptivna 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 novejše generacije (angl. androgen receptor-targeting agents, ARTA) so danes standardni dodatek ADT pri zdravljenju napredovalnega 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 nevrološkimi 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.