**Problem wielochorobowości u chorych na raka prostaty**

**dr hab. n. med. Jakub Żołnierek, onkolog kliniczny.**

 **Ostatnie lata to okres znaczących zmian w strategii leczenia chorych na raka gruczołu krokowego. Postępowanie stało się dużo bardziej „agresywne” poprzez intensyfikowanie leczenia i kojarzenie różnych jego form.**

Postęp w chirurgii i doskonalenie technik operacyjnych z wprowadzeniem wsparcia robo tycznego zwiększyły precyzję resekcji, zmniejszając częstość powikłań a zatem i obciążenie organizmu - ostatecznie zwiększając odważne kwalifikacji do zabiegu. Współcześnie znacznie wzrosła rola radioterapii. Ta stosowana jest nie tylko jako alternatywa dla prostatectomii w leczeniu o założeniu radykalnym ale coraz częściej służy intensywnemu leczeniu paliatywnemu. Z kolei nowoczesna farmakoterapia polega na łącznym stosowaniu dwóch lub trzech leków o odmiennych mechanizmach działania.

Główne zmiany polegają na wczesnym – już na etapie tzw. rozsiewu wrażliwego na kastrację- stosowaniu nowoczesnych leków hormonalnych dołączanych do kastracji farmakologicznej (tzw. deprywacji androgenowej – w skrócie ADT od ang. androgen deprivation therapy; charakterystycznego leczenia polegającego na podawaniu hormonalnych zastrzyków podskórnych lub domięśniowych w odstępach miesięcznych lub co 3 albo 6 miesięcy) i/lub chemioterapii z wykorzystaniem docetakselu. Ponadto nowe rejestracje wprowadziły do praktyki klinicznej nowoczesne radioizotopy oraz zaawansowane technologicznie leki ukierunkowane molekularnie hamujące działanie specyficznego białka w komórce nowotworowej - tzw. inhibitory PARP.

Ta intensyfikacja umożliwiła istotne wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej, ponieważ nowe schematy leczenia dłużej kontrolują procesy nowotworowy. Dzięki nowym terapiom czas przeżycia chorych – pomimo funkcjonowania z aktywną chorobą nowotworową, został zwielokrotniony. Oczywiście ze stosowaniem każdego leku wiąże się ryzyko pojawienia się działań niepożądanych. To czyni ostrożną i umiejętną kwalifikację do farmakoterapii niezbędną. Z drugiej strony długi czas przeżycia chorych leczonych z powodu choroby nowotworowej zwiększa wagę dbałości o jego jakość. Ogromny wpływ na bezpieczeństwo leczenia ma tzw. współchorobowość.

**Leczenie operacyjne w kontekście chorób towarzyszących**

W procesie kwalifikacji do leczenia operacyjnego uwzględnia się szereg czynników. Chirurg urolog ocenia sytuację kliniczną pod kątem zasadności leczenia operacyjnego z perspektywy zaawansowania procesu nowotworowego, jego biologii (w tym agresywności procesu pod względem potencjału tworzenia przerzutów), realnego zagrożenia ze strony nowotworu dla zdrowia i życia pacjenta oraz ryzyka takich

powikłań jak krwawienia śród- i pooperacyjne, zakażeń, rozejścia się wytworzonych zespoleń itd. Z kolei anestezjolog ocenia sytuację pod kątem ryzyka związanego ze znieczuleniem – prościej – ryzyka pojawienia się komplikacji, z powodu których chory po operacji może się „nie obudzić”. W jednej i drugiej sytuacji na ocenę tego ryzyka mają wpływ wiek chorego, spodziewany czas przeżycia oraz choroby towarzyszące – głównie: choroby układu sercowo-naczyniowego, choroby układu oddechowego, ewentualne choroby prowadzące do niewydolności wątroby lub nerek oraz choroby metaboliczne - jak cukrzyca.

Chorzy z licznymi obciążeniami dodatkowymi to osoby kwalifikowane do leczenia operacyjnego niezmiernie rzadko.

**Radioterapia a choroby towarzyszące**

Rola radioterapii w leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego znacząco wzrosła. Dzięki doskonaleniu technik napromieniania możliwe jest skuteczne i bezpieczne leczenie o założeniu radykalnym guzów prostaty - nawet tych o zaawansowaniu nieco większym niż przypadku osób kierowanych do leczenia operacyjnego. Oprócz paliatywnej radioterapii przerzutów – celem uzyskania głównie efektu przeciwbólowego, dziś praktykuje się także naświetlanie guza pierwotnego w przypadku obecności nielicznych przerzutów odległych – pod warunkiem możliwości ich naświetlania. Niemniej skierowanie chorego do tak skutecznego leczenia także musi być poprzedzone ostrożną kwalifikacją uwzględniającą bilans potencjalnych, możliwych do osiągnięcia korzyści klinicznych a jednocześnie realnie zagrażających powikłań.

Podobnie jak w przypadku kwalifikacji do leczenia operacyjnego pod uwagę bierze się zaawansowanie procesu nowotworowego, jego biologię, wiek i stan sprawności ogólnej chorego. Te ostatnie pozostają w ścisłym związku ze stwierdzanymi u danego mężczyzny schorzeniami dodatkowymi. Mają one istotny wpływ na ryzyko pojawiania się działań niepożądanych rozwijającego się odczynu popromiennego ze strony skóry, dolnych dróg moczowych (głównie cewki moczowej i pęcherza moczowego) oraz odbytnicy. Wiążą się one z ryzykiem wtórnych zakażeń, zaburzeń oddawania moczu czy biegunki – u osób starszych mogącej doprowadzić do poważnych zaburzeń jonowych z konsekwencjami krążeniowymi.

**Leczenie farmakologiczne a współchorobowość**

**Kastracja farmakologiczna i znaczenie chorób współtowarzyszących**

Od lat trzonem leczenia raka prostaty jest kastracja farmakologiczna - terapia hormonalna polegająca na stosowaniu leków, których działanie sprowadza się do hamowania produkcji testosteronu – męskiego hormonu płciowego w jądrach. Takie leczenie stosowane jest jako towarzyszące radioterapii o założeniu radykalnym, rzadziej jako leczenie uzupełniające po leczeniu operacyjnym. Często przybiera ono formę paliatywnego leczenia systemowego – stosowanego u chorych, u których leczenie radykalne polegające na operacyjnym wycięciu guza albo radioterapii guza prostaty nie są możliwe.

Leczenie to jest zwykle dobrze tolerowane. Nie oznacza to jednak, że wszyscy chorzy znoszą je dobrze. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są tzw. objawy przekwitania (u mężczyzn - zwanego andropauzą) z napadowymi uderzeniami gorąca, zlewnymi potami, uczuciem przemijającego osłabienia

ogólnego. Kastracja farmakologiczna powoduje zwiększenie apetytu i przestraja metabolizm powodując gromadzenie tkanki tłuszczowej, zaniki tkanki mięśniowej a u bardziej podatnych mężczyzna – wzrost stężenia glukozy w surowicy krwi. To problem u osób cierpiących na nadwagę i otyłość. Stanowi też wyzwanie u chorujących na cukrzycę często powodując konieczność zmiany lub intensyfikacji leczenia tego schorzenia. Z tych powodów każdemu choremu rozpoczynającemu hormonoterapię zaleca się stosowanie diety ubogokalorycznej oraz wystrzegania się słodkości oraz tłustych potraw. Kolejnym długofalowym niekorzystnym działaniem kastracji farmakologicznej jest spadek gęstości tkanki kostnej. Staramy się temu zjawisku przeciwdziałać poprzez utrzymywanie aktywności ruchowej (np. spacery, pływanie – ale bez niepotrzebnego forsowania organizmu), w uzasadnionych sytuacjach – stosowanie suplementacji witaminy D i wapnia i/lub stosowanie leków „wzmacniających” kości. U mężczyzna ze stwierdzoną osteoporozą leczenie hormonalne może stanowić dodatkowy czynnik ryzyka złamań. Dlatego w tych przypadkach należy zachować szczególną ostrożność a chory musi być świadom zagrożeń i wystrzegać się „ryzykownych” zachowań.

**Niemniej najistotniejszym zagrożeniem związanym z hormonoterapią zastrzykami jest jej wpływ na pojawianie się toksyczności kardiologicznych.**

Na przestrzeni ostatnich lat opublikowano wiele analiz, które wskazywały na wyższe ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego i cukrzycy związanych ze stosowaniem ADT – niezależnie od czasu jej trwania. Dowodziły one także związku pomiędzy stosowaniem ADT a wyższym ryzykiem śmierci z powodu tych schorzeń. Z drugiej strony łączne analizy licznych badań, owszem, potwierdziły fakt wyższego ryzyka rozwoju powyższych, ale przeczyły istnieniu związku pomiędzy stosowaniem ADT a wyższym ryzykiem śmierci z powodu chorób układu krążenia. Te sprzeczności stały się powodem licznych kontrowersji związanych z bezpieczeństwem stosowania kastracji farmakologicznej.

Współcześnie uważa się, że u chorych kwalifikowanych do ADT, u których wyjściowo stwierdza się choroby sercowo-naczyniowe, zwłaszcza niewydolność krążenia, przed rozpoczęciem hormonoterapii należy przeprowadzić konsultację kardiologiczną, w czasie której wnikliwej ocenie poddane będą: stan kliniczny chorego, wyniki jego pomiarów ciśnienia tętniczego, zapis EKG, wynik badania ECHO serca i, w razie wskazań - innych badań oceniających stan wydolności krążenia. U nieobciążonych kardiologicznie chorych rozpoczynających hormonoterapię należy oszacować ryzyko rozwoju powikłań kardiologicznych. Dodatkowo u każdego chorego w trakcie prowadzonej ADT należy systematycznie to ryzyko oceniać pod kątem ew. jego zwiększenia.

**Nowoczesne leki hormonalne: tzw. antyandrogeny i octan abirateronu**

Współcześnie hormonoterapia rozsianego raka gruczołu krokowego rzadko prowadzona jest z zastosowaniem wyłącznie kastracji farmakologicznej (ADT). Udowodniono, że w rozsianym raku prostaty wrażliwym na kastrację ADT ustępuje skutecznością terapiom dwu – i trójlekowym. W rozsiewie opornym na kastrację postępowanie oparte o terapie wielolekowe jest od dawna standardem.

Jedną ze wspomnianych form intensyfikacji leczenia rozsianego raka stercza i najczęściej stosowaną, jest dodanie do ADT nowoczesnego leku hormonalnego (od ang. novel hormonal agent ; NHA lub novel hormonal therapy; NHT). Polega ono na zastosowaniu leku z grupy antyandrogenu (np. enzalutamidu, apalutamidu lub darolutamidu) lub octanu abirateronu.

Antyandorgeny stanowią osobną klasę terapeutyczną z racji tego, że ich mechanizm działania polega na blokowaniu tzw. receptora androgenowego we wnętrzu komórki nowotworowej raka prostaty. Receptor androgenowy to specyficzne białko, które po połączeniu z testosteronem lub jego pochodnymi ulega aktywacji i uruchamia szereg procesów we wnętrzu komórki nowotworowej odpowiedzialnych za jej podtrzymanie przy życiu, wzrost, namnażanie się i rozprzestrzenianie w organizmie. Zablokowanie receptora przez antyandrogen uniemożliwia jego pobudzenie nawet przez testosteron docierający w małym lub śladowym stężeniu do komórki raka prostaty. To tzw. pełna lub maksymalna blokada androgenowa (od ang. complete androgen blockade; CAP lub maximal androgen blockade; MAB).

To postępowanie skuteczne, ale wiąże się z ryzykiem nasilenia objawów wypadowych, czyli „przekwitaniowych”, oraz generowania uczucia głębokiego osłabienia ogólnego i uczucia braku energii. Jednak najpoważniejszym działaniem niepożądanym leków z tej grupy są drgawki. W zasadzie u mężczyzn, u których występowały one w wywiadzie, leków z tej klasy terapeutycznej nie powinno się podawać. U tych, których dotychczas nie występowały, ale, u których ryzyko ich wystąpienia jest wyższe – należy zachować szczególną ostrożność. Stanami takimi są: przebyty w przeszłości uraz mózgu, udar, pierwotne nowotwory mózgu lub przerzuty do mózgu – obecne lub wycięte w ramach uprzednio przeprowadzonego leczenia operacyjnego lub radioterapii, wreszcie - uzależnienie od alkoholu. Ponadto, ryzyko wystąpienia napadu drgawkowego może być zwiększone u osób przyjmujących jednocześnie leki obniżające próg drgawkowy.

Kolejnym aspektem, o którym należy wspomnieć jest fakt, iż antyandrogeny jako substancje chemiczne silnie pobudzają enzymy wątrobowe odpowiedzialne za metabolizm niektórych leków. To może wiązać się z istotnym ich wpływem na działanie wielu powszechnie stosowanych preparatów leczniczych zalecanych z racji innych schorzeń. W konsekwencji dochodzi do ich szybkiego rozkładu w wątrobie, niskiego stężenia w surowicy krwi i nieskuteczności działania niektórych leków przeciwbólowych (np. fentanylu, tramadolu), antybiotyków (np. klarytromycyny, doksycykliny), leków przeciwnowotworowych (jak np. stosowany w leczeniu raka prostaty kabazytaksel), przeciwzakrzepowych (np. acenokumarolu, warfaryny), przeciwpadaczkowych (np. karbamazepiny, klonazepamu, fenytoiny, kwasu walproinowego), przeciwpsychotycznych (np. haloperydolu), leków kardiologicznych z grupy tzw. betablokerów (np. bisoprolol, propranolol), blokerów kanałów wapniowych (np. diltiazem, felodypina, nikardypina, nifedypina, werapamil), glikozydów nasercowych (np. digoksyna), leków obniżających stężenie cholesterolu w surowicy krwi (np. atorwastatyny, symwastatyny), leków nasennych (np. diazepam, midazolam, zolpidem) i wielu innych.

Rozpoczynając leczenie antyandorgenami należy dokonać przeglądu jednocześnie stosowanych leków. W sytuacji, gdy ich działanie terapeutyczne ma duże znaczenie dla pacjenta a dostosowanie dawkowania nie jest łatwo osiągalne poprzez monitorowanie skuteczności lub stężenia tych produktów w osoczu należy zastanowić się ponownie nad wyborem leczenia przeciwnowotworowego. Na przykład należy unikać jednoczesnego stosowania antyandorgenów i leków przeciwzakrzepowymi takich jak warfaryna czy pochodne kumaryny (acenikumarol). Jeżeli zastosowanie antyandorgenu jest konieczne, należy wprowadzić dodatkowe monitorowanie krzepliwości krwi.

Niewiele wiemy o bezpieczeństwie stosowania antyandrogenów u chorych ze stwierdzoną ciężką niewydolnością nerek, wątroby czy chorobami układu krążenia (np. przebytym w ciągu ostatnich 6 miesięcy zawałem mięśnia sercowego, niestabilną dusznicą, niewydolnością serca klasy III lub IV według NYHA – od ang. New York Heart Association), pacjentów z wolną czynnością serca (tzw. bradykardią) lub nieleczonym lub niepoddającym się leczeniu nadciśnieniem tętniczym.

Inaczej działa octan abirateronu. Jego mechanizm działania polega na hamowaniu powstawania testosteronu i pozostałych męskich hormonów płciowych nie tylko w jądrach (co przecież czyni już ADT) ale także w nadnerczach - gruczołach wydzielania hormonalnego zlokalizowanych, zgodnie z ich nazwą – nad nerkami oraz produkcję tych hormonów w samych komórkach raka prostaty, bowiem nowotwór ten, w drodze „ewolucji” do fazy oporności na kastrację, zyskuje taką zdolność.

Z mechanizmem działania abirateronu wiążą się odmienne działania niepożądane. Hamowanie produkcji testosteronu skupia produkcję hormonów na wytwarzaniu tzw. aldosteronu. Jego wtórny nadmiar odpowiedzialny jest za spadek stężenia potasu w surowicy krwi, co może być groźne dla miarowej pracy serca, właściwej pracy mięśni, w tym mięśni gładkich przewodu pokarmowego, oraz powoduje zatrzymywanie płynów w organizmie. W konsekwencji rozwijają się nadciśnienie tętnicze i obrzęki. U osób ze źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym lub niewydolnością serca, mężczyzn przyjmujących glikozydy nasercowe może to stanowić istotne zagrożenie dla ich bezpieczeństwa i wymagać dodatkowego leczenia lub jego modyfikacji. Dodatkowo osoby te często leczone są lekami moczopędnymi. To może jeszcze pogłębić zaburzenia jonowe – w tym zaburzenia stężenia potasu i wapnia w surowicy krwi.

By tym działaniom niepożądanym zapobiegać stosuje się u mężczyzn przyjmujących octan abirateronu kortykosteroidy. Te, z kolei, przyjmowane przewlekle, mogą generować takie działania jak zwiększony apetytu i wzrost masy ciała mogący prowadzić do nadwagi lub otyłości, zwiększenie stężenia glukozy w surowicy krwi - do cukrzycy posterydowej włącznie, nadciśnienie tętnicze, częstsze infekcje, upośledzenie gojenia ran, wreszcie osteoporozę. Z oczywistych powodów u osób z wyjściowo stwierdzanymi zaburzeniami lub chorobami omówionymi powyżej, dodatkowo: ciężką lub niestabilną dławicą piersiową, niedawno przebytym zawałem mięśnia sercowego lub komorowymi zaburzeniami rytmu serca albo głęboką niewydolnością nerek stosowanie tego leku musi być przemyślane i starannie kontrolowane. Czasem jednak czynniki ryzyka generowania powikłań kierują wybór terapii ku alternatywom.

Z powodu toksycznego działania na wątrobę (tzw. hepatotoksyczności) abirateronu, u osób z chorobami prowadzącymi do uszkodzenia tego narządu lub już stwierdzanymi cechami jej uszkodzenia (stwierdzane zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy krwi) stosowanie leku może być podjęte tylko po przeprowadzeniu diagnostyki, podjęcia leczenia przyczynowego lub objawowego uszkodzenia wątroby i wnikliwej analizy, w której uzna się, że korzyści z zastosowania leku jasno przeważają możliwe ryzyko związane z jego podaniem. Lek jest przeciwwskazany do stosowania u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

**Olaparib a choroby towarzyszące**

Olaparib należy do leków z grupy tzw. inhibitorów PARP (inhibitorów Poli(ADP-rybozy)). Ich złożony mechanizm działania polega na upośledzaniu już zaburzonej naprawy uszkodzeń DNA – banku informacji, w którym zapisana jest budowa każdego białka budującego naszą komórkę lub pełniącego funkcję regulującą jakiś proces metaboliczny zachodzący we wnętrzu naszych komórek. Lek jest wysoce skuteczny w farmakoterapii raka prostaty u chorych ze stwierdzanymi uszkodzeniami (mutacjami) genów BRCA1 lub BRCA2 – odpowiedzialnych za wspomnianą naprawę uszkodzeń genów zapisanych w cząsteczkach DNA – uszkodzeń, do których przecież dochodzi codziennie.

Ze stosowaniem olaparybu związane jest występowanie szeregu, zwykle niegroźnych, działań niepożądanych o zasadniczo łagodnym lub umiarkowanym nasileniu takich jak: nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, uczucie zmęczenia, zaburzenia smaku, zmniejszenie łaknienia, bóle i zawroty głowy. Niemniej tymi o największym znaczeniu są zaburzenia czynności szpiku produkującego krwinki i w konsekwencji prowadzącymi do niedokrwistość (czyli anemii), neutropenii (czyli spadku odporności przeciwbakteryjnej), limfopenia (czyli spadku odporności przeciwwirusowej i przeciwnowotworowej) lub małopłytkowości (odpowiedzialnej za spadek krzepliwości krwi). Chorzy z rozpoznanymi wyjściowo zaburzeniami wspomnianymi wyżej albo nie powinni być kwalifikowani do leczenia olaparibem albo kwalifikacja ta powinna być bardzo ostrożna - z planem ścisłego monitorowania bezpieczeństwa leczenia poprzez częste kontrole morfologii krwi obwodowej. Jeżeli stwierdzone zostaną poważne nieprawidłowości w obrazie krwi obwodowej u chorego zalecane jest wykonanie badania szpiku kostnego i (lub) analizy cytogenetycznej krwi bowiem u niewielkiej liczby chorych otrzymujących ten lek stwierdzono wystąpienie tzw. zespołu mielodysplastycznego / ostrej białaczki szpikowej (ang. MDS/AML) - w większości przypadków zakończonych zgonem. Rozpoznanie zespołu mielodysplastycznego jeszcze przed rozpoczęciem leczenia olaparibem jest przeciwwskazaniem do jego stosowania.

Olaparib może być zastosowany u mężczyzn z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek, jedynie, jeżeli korzyści przewyższają potencjalne ryzyko związane z leczeniem. Jako, że nie przeprowadzono badań nad bezpieczeństwem stosowania olaparybu u chorych z niewydolnością wątroby lek nie jest zalecany do stosowania w tej populacji. Podobnie nie przeprowadzono wnikliwej analizy interakcji pomiędzy olaparibem a innymi lekami. Wiemy, że należy unikać łącznego stosowania tego leku z lekami przeciwpadaczkowymi, przeciwwirusowymi oraz ze statynami – o działaniu zmniejszającym stężenie cholesterolu w surowicy krwi.

**Chemioterapia**

To klasyczna i jedna ze starszych form leczenia farmakologicznego nowotworów. W leczeniu raka gruczołu krokowego stosowana jest od ponad 20 lat. Najwyższą skuteczność w terapii raka prostaty wykazały dwa cytostatyki z grupy tzw. taksoidów – docetaksel i młodszy, przełamujący oporność komórek raka prostaty względem tego pierwszego - kabazytaksel. Jeszcze dekadę temu chemioterapię

stosowano wyłącznie w fazie rozsiewu opornego na kastrację. Obecnie wykorzystuje się ją na wcześniejszym etapie rozwoju choroby – fazie wrażliwości na kastrację. Nie zmieniło się jedno – chemioterapia stosowana jest tam, gdzie jest niezbędna tj. u chorych z rozsianym rakiem stercza, dynamicznie postępująca chorobą dającą objawy rozwoju przerzutów. Dlaczego? Ponieważ chemioterapia jest leczeniem dużo bardziej toksycznym od hormonoterapii. Nie każdy mężczyzna w wieku dojrzałym lub podeszłym jest w stanie podołać jej obciążeniom wynikającym z generowanych działań niepożądanych.

Choć nie można wskazać specyficznych chorób towarzyszących, które mogłyby stanowić bezwzględne przeciwwskazania do zastosowania taksoidów to należy podkreślić, iż sam wiek mężczyzny może być pewnym ograniczeniem do jej podania. U chorych, którzy otrzymali docetaksel po ukończeniu 75 roku życia obserwowano wyższą częstość takich działań niepożądanych jak gorączka, biegunka, jadłowstręt, obrzęki obwodowe czy zmiany troficzne paznokci. Dodatkowym obciążeniem, które należy brać pod uwagę w trakcie stosowania docetakselu jest tzw. polineuropatia obwodowa (związana zwykle z uszkodzeniem czuciowych nerwów obwodowych i objawiająca się jako nieprzyjemne doznania w postaci mrowień, drętwień czy pieczenia w zakresie dłoni i stóp, rzadko – uszkodzenie nerwów ruchowych – z niedowładami) oraz neutropenia (spadek liczby krwinek białych odpowiedzialnych za zwalczanie zakażeń bakteryjnych). Zaburzenia hematologiczne – w tym neutropenia – występują z jeszcze wyższą częstością po zastosowaniu kabazytakselu. Z pewnością chemioterapia nie jest leczeniem bezpiecznym dla osób starszych, z istniejącymi objawami polineuropatii (np. w przebiegu cukrzycy lub po epizodach niedokrwiennych / udarze mózgu), obciążonych chorobami dodatkowymi- negatywnie wpływającymi na ich stan sprawności ogólnej i rezerwy, które mogliby wykorzystać do udźwignięcia ciężaru obciążeń związanych z podaniem cytostatyku.