

Hormonérzékeny prosztatadaganatok kezelésének új irányai

MARÁZ ANIKÓ¹, GÉCZI LAJOS², KÜRONYA ZSÓFIA²

¹Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika, Szeged, ²Országos Onkológiai Intézet, Urogenitális tumorok és Klinikai Farmakológiai Osztály, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Maráz Anikó, Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika, 6720 Szeged, Korányi fasor 12. Tel.: +36-62-545407, fax: +36-62-545922, e-mail: dr.aniko.maraz@gmail.com

Közlésre érkezett:

2018. december 28.

Elfogadva:

2019. január 2.

Az elmúlt évtizedekben az androgéndepprivációs terápia (ADT) volt a prosztatadaganatok standard kezelése. Az áttétes stádiumban felismert betegek túlélése 4 év az ADT mellett, azonban egyes, kedvezőtlen prognózisú betegcsoportok kimenetele nem éri el a 3 évet. 2014 óta két prospektív, fázis III-as vizsgálat bizonyította a docetaxel korai, ADT melletti alkalmazásának túlélést javító hatását áttétes hormonérzékeny betegeknél, kiemelt eredményt hozott a nagy volumenű áttétes daganatos esetekben. További két vizsgálatban az ADT-vel kombinált abirateron-prednizolon előnyét igazolták, újonnan felismert, áttétes, magas rizikójú hormonnaiv betegeknél az ADT-vel összehasonlítva. A kis volumenű áttétes betegek esetén további egy prospektív vizsgálat igazolta az ADT mellett alkalmazott prosztatabesugárzás túlélésben mutatkozó hasznát. Munkánkban az említett klinikai vizsgálatokat mutatjuk be, valamint válaszokat keresünk az egymást alkalmanként átfedő terápiás opciók kapcsán felmerülő ellentmondásos kérdésekre. *Magy Onkol* 63:33–39, 2019

Kulcsszavak: hormonérzékeny prosztatarák, androgéndepprivációs terápia, abirateron és androgéndeppriváció hormonnaiv prosztatarákban, korai docetaxel hormonérzékeny prosztatarákban, sugárkezelés kis volumenű áttétes prosztatarákban

During the last decades androgen deprivation therapy (ADT) was the standard treatment of prostate cancers. Survival of metastatic patients is 4 years if they receive ADT, but in case of poor prognosis survival rate is under 3 years. Since 2014 two prospective phase III studies have proven the survival advantage of early docetaxel therapy, administered together with ADT, for metastatic hormone-sensitive prostate cancer patients. Its advantage was even more considerable in case of high-volume metastatic cases. In two other studies the benefit of abiraterone-prednisone therapy combined with ADT was proven in comparison with ADT itself in case of newly diagnosed, metastatic, high-risk, hormone-naïve patients. One prospective study has proven the survival benefit of ADT administered together with radiotherapy of the prostate in case of low volume metastatic diseases. In our analysis we demonstrate these clinical studies and try to answer the contradictory questions about the occasionally overlapping therapeutic options.

Keywords: hormone sensitive prostate cancer, androgen deprivation therapy, abiraterone and androgen deprivation in hormone-naïve prostate cancer, early administration of docetaxel in hormone sensitive prostate cancer, radiotherapy in low volume metastatic prostate cancer

*Maráz A, Géczi L, Küronya Z. New therapeutic options for hormone sensitive prostate cancers. *Magy Onkol* 63:33–39, 2019*

BEVEZETÉS

A prosztatarák (PC) világszerte a férfiak egyik leggyakoribb daganatos betegsége, hatodik helyen áll daganat okozta halálzásukban. Hazánkban évente 4000–4500 új prosztatarákot diagnosztizálnak, a kórkép miatt 1300 körüli beteget veszítünk el (1). A betegek több mint 40%-a válik áttétessé az adekvát gyógyszeres vagy sebészi kasztráció és lokális ellátás ellenére (1). Az újonnan diagnosztizált (*de novo*) esetek 5–30%-a metasztatikus a felismerés időpontjában. A *de novo* áttétes betegek túlélése kedvezőtlenebb, mint a lokalizált diagnózissal felismerteké (2), emiatt e betegcsoport kiemelten fókuszba került az elmúlt években a terápiás lehetőségek bővítésének tekintetében.

ENDOKRIN TERÁPIA: A PROSZTATARÁK GYÓGYSZERES KEZELÉSÉNEK ALAPJA

Aranystandard az androgénprivációs terápia (ADT)

A prosztata-daganatok gyógyszeres kezelésében a Huggins és munkatársai által 1941-ben tett megfigyelésnek van kulcs szerepe, mely szerint a herék eltávolításának következtében a prosztata-daganat mérete csökken. Felfedezésükért 1966-ban Nobel-díjban részesültek (3). A tesztoszteronhiány előidézése, az ún. androgénpriváció (abláció), jelenleg az előrehaladott és metasztatikus prosztatacarcinóma bázisterápiája. A betegek többségénél az androgénablációval a PSA- (prosztataszpecifikus antigén) szint csökkenése és a betegséggel összefüggő tünetek enyhülése észlelhető.

Az ADT részletei

Az androgénpriváció hatékonyan elérhető a herékben termelődő tesztoszteron szuppressziójával sebészi vagy gyógyszeres kasztráció révén. Alkalmazhatóak olyan antiandrogének is a tesztoszteronszint csökkentésére, melyek a dihidrotesztoszteron (DHT) androgénreceptorhoz való kötődését és ezzel a DHT-androgénreceptor komplex sejtbe történő transzlokációját gátolják.

Az antiandrogének kombinálhatóak a mono-ADT kezeléssel, melyet teljes (vagy maximális vagy totális) androgénblokádnak hívunk (CAB, TAB). Az utóbbi években a klasszikus antiandrogének alkalmazása háttérbe szorult az új típusú androgénreceptor-target (ART, abirateron, enzalutamid, apalutamid) terápiák elterjedésével, túlélést jelentősen javító hatásuk miatt. Napjainkban leginkább az LHRH- (luteinizáló hormont felszabadító hormon) analógok indítása előtt, a flare up jelenség kivédésére alkalmazhatóak (4).

Az ADT célja a kasztrációs tesztoszteronszint

A bilaterális orhidektómia az androgénprivációs terápia aranystandardja, ehhez hasonlítják a többi hormonális kezelést. A műtét a tesztoszteronszint jelentős csökkenését eredményezi, mely hipogonádális állapothoz vezet, a tesztoszteron minimális (ún. „kasztrációs”) szintje megmarad.

A standard kasztrációs szint <50 ng/dl (1,7 nmol/L), több mint 40 évvel ezelőtt került meghatározásra, kevésbé pre-

cíz labor technikák mellett. A jelenlegi mérési módszerek alapján a sebészi kasztráció utáni tesztoszteron-középtérték 15 ng/dl. Egyes szerzők <20 ng/dl értéket (1 nmol/L) javasolnak a kedvezőbb eredmények miatt, de a nemzetközi irányelvekben és klinikai vizsgálatokban jelenleg az eredeti érték szerepel (5–7).

Az ADT módjai

Kétoldali orhidektómia. A herék műtéti eltávolítása után a szérumszint tesztoszteron 24 órán belül kasztrációs szintre (kiindulási szint 5–10%) csökken. Előnye alacsony költsége. Hátránya irreverzibilis eredménye, a gyakori hóhullám, a libidó megszűnése, a közel 100%-os impotencia. Sok beteg pszichés okok miatt utasítja vissza a beavatkozást (4).

LHRH-analógok (triptorelin, buszerelin, goszerelin, leuprorelin). Fiziológiásan az LHRH-t a hipotalamusz 90 percenként 10–15 perces időtartamban pulzálva választja ki. Tartós hatású analógok vannak klinikai forgalomban 1, 2, 3, 6 havi és éves depot formájában. A kezelés kezdetén 5–7 napig a szuperaktív hosszú hatású gyógyszer hatására a hipofízis elülső lebenye által termelt FSH (follikulusstimuláló hormon) és LH (luteinizáló hormon) szérumszintje, és ennek következtében a szérumbeli tesztoszteronszint is nő, legmagasabb az értéke a 7. napon. A magas LHRH-analóg-szérumszint hatására a hipofízis elülső lebenyében lévő sejtek úgy reagálnak, hogy a sejtmembránban lévő LHRH-receptorok számát fokozatosan, jelentősen csökkentik. Downreguláció alakul ki, így a szérumszint FSH- és LH-szintje csökken, a 3–4. hétre kialakul a kémiai kasztráció. Az első héten a szérumszint növekvő tesztoszteronszintjének megfelelően a klinikai tünetek átmenetileg rosszabbodhatnak (flare up), mely jelenséget antiandrogéneknek az első 2 hétben történő egyidejű adásával ki lehet védeni, az LHRH-kezelés megkezdése előtt 1 héttel elkezdve az antiandrogének adását.

Az LHRH-analógok által elérhető remissziós ráta és túlélés szignifikánsan nem különbözik a kasztráció és az ösztrogénterápia eredményétől. Előnyük, hogy csak centrálisan hatnak, nincs jelentős kardiovaszkuláris mellékhatásuk, nincs műtéttel kapcsolatos pszichés trauma a betegek számára. Hátrányuk magas költségük, a kezelés mellett fellépő hóhullámok, a libidó megszűnése és csaknem 100%-ban az impotencia kialakulása. Mellékhatásként ritkán hiperszenzitivitást, gyakrabban csontsűrűség-csökkenést, ginekomasztitát és az emlő érzékenységét regisztrálták (4, 8–10).

LHRH-antagonista (degarelix). Az első injekció beadása után azonnal csökken a plazma tesztoszteronszintje. A beadás után 3 nappal a betegek 96%-ának, 1 hónap múlva pedig 100%-ának a plazma-tesztoszteronszintje kasztrációs szintre csökken. A fenntartó adaggal végzett (1 éves) kezelés során a betegek 97%-ánál a tesztoszteronszint tartós csökkenését észlelték. Mivel a degarelix nem okoz szérumszint tesztoszteron-kiugrást, a kezelés kezdetén nem szükséges antiandrogén adása. Mellékhatása főként a lokális (injekció) reakciókra korlátozódik. Hátránya havi adagolása, mivel nem áll rendelkezésre hosszú hatású forma (4, 8–11).

További (hagyományos) endokrin terápiák

Antiandrogének. Alkalmazásuk egyre inkább háttérbe szorult. A prosztátán belüli androgénstimulus fennmaradhat a mellékveséből származó androgéneknek DHT-vá történő átalakulásával, melyek hatása blokkolható az ún. antiandrogénekkel. Szerkezetük alapján szteroid típusú (ciproteron-acetát) és nem szteroid típusú vagy ún. tiszta antiandrogének (flutamid, nilutamid, bikalutamid) készítményeket különböztetünk meg. A szteroid típusúak előnye kettős (mellékvesére és hipotalamuszra kifejtett) hatásmechanizmusuk, valamint az orhidektómia vagy LHRH-analóg kezeléskor jelentkező hőhullámot csökkentő hatásuk. Hátrányuk a jelentősebb toxicitás, kardiovaszkuláris, tromboembólia, hepatotoxicitás, 0,4–1%-ban pneumonitisz. A nem szteroid típusú szerek mellett monoterápiában a szérum tesztoszteronszintje nem csökken. Nem csökkentik az orhidektómia vagy az LHRH-analóg kezelés alatt jelentkező hőhullámot sem. Mellékhatásuk általánosságban hasmenés, hepatotoxicitás, 20%-ban alkoholintolerancia, ritkán pneumonitisz [12].

A készítmények közül kiemelendő a bikalutamid, mivel több modern klinikai vizsgálatban kontrollkarként alkalmazták LHRH-analógokkal kombinációban 50 mg dózisban. Monoterápiában pedig 150 mg dózisban adható lokalizált prosztatarák válogatott eseteiben. Leggyakoribb mellékhatása a ginekomasztia és a masztodinia, bár a betegek 90%-ában mindkettő enyhe vagy közepes súlyosságú. A gyógyszer ritkán hőhullámot (9%), csökkent libidót (36%), impotenciát (9%) okoz.

Ösztrogénterápia (diethyl-stilbösztrol – DES). Bár az ösztrogén használata kiszorult a mindennapos alkalmazásból, a hormonérzékeny betegség kezelésének komplett terápiás képe miatt említjük. Több szinten fejtheti ki hatását. Részben a negatív feedback mechanizmus miatt az LHRH-t szorítja vissza, másrészt inaktíválja az androgént és direkt módon gátolja a Leydig-sejteket. Egy 1960-ban született vizsgálatban 5 mg/nap DES a kasztrációval azonos daganatellenes hatást fejtett ki, jelentős kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás mellett [4, 5].

Új típusú endokrin terápiák

Androgén-bioszintézis gátlása (abirateron). Új típusú hormonhatású készítmény, melyet docetaxel (D) adása után recidiváló, illetve progrediáló betegekben vizsgáltak először és törzskönyveztek, majd D alkalmazása előtti vonalban is (ezen indikációról bővebben a kasztrációrezisztens prosztatarákról szóló publikációkban olvashatnak) [15, 16]. Az abirateron a pregnenol szteroidhormon elővegyület származéka, szelektíven és irreverzibilisen gátolja a CYP17-hidroláz és -lipáz enzimek aktivitását, a szteroidszintézis többszintű gátlása révén csökkenti az androgén képződését a herékben, mellékvesékben és a prosztatatumor sejtjeiben egyaránt. Az androgénhiány a sejtek osztódásának gátlása révén a daganat növekedésének gátlásához vezet, a betegek túlélésének növekedésével. A mellékhatásprofil a CYP17 gátlása révén

kialakuló alacsony kortizolszint okozta ACTH-emelkedéssel járó mineralokortikoid-túlsúllyal magyarázható. A hipertónia, folyadékretenció, hipokalémia a vizsgálatokban is alkalmazott kis dózisú prednizolon adásával kivédhető [13–15, 17].

Az abirateron hatékonyságát bizonyította hormonérzékeny, *de novo* áttétesen felismert, magas rizikójú prosztatadaganatban szenvedő betegeknek is a LATITUDE vizsgálatban, melynek eredményei alapján az Európai Gyógyszerügyi Hatóság (EMA) 2017 októberében törzskönyvezte ebben az indikációban is [13, 17].

Új generációs antiandrogének (enzalutamid, apalutamid).

Ezek a készítmények egyelőre kasztrációrezisztens prosztatarákban rendelkeznek terápiás indikációval, emiatt a jelen közleményben nem kerülnek részletes ismertetésre. Azonban az apalutamid + ADT hatékonyságát újonnan felismert áttétes betegek esetén a TITAN vizsgálat igazolta ADT-vel szemben, melynek eredményéről az első sajtóközlemények a napokban jelentek meg.

KEMOTERÁPIA: A PROSZTATARÁK GYÓGYSZERES KEZELÉSÉNEK TOVÁBBI LEHETŐSÉGE

Docetaxel. A kasztrációrezisztens prosztatarák kezelésében az első átütő sikert a docetaxel-kemoterápia jelentette 2004-ben a túlélés javításával, melyet két fázis III-as vizsgálat eredménye támasztott alá (TAX 327 és SWOG-99-16) [18, 19]. A docetaxel egy taxánvegyület, mely a mitotikus orsó stabilizálása által a mitózis gátlását hozza létre. Jelentősebb mellékhatásai az alopecia, a mieloszuppresszió és a perifériás neuropátia, melyek dózislimitáló hatásúak lehetnek, de említeni szükséges a vízretenció megjelenését perifériás vagy tüdőödémával, esetleg pleurális folyadékkal.

A docetaxel-kemoterápia kiváló hatékonyságot mutat hormonérzékeny, áttétes prosztatadaganatos betegeknek az ADT-vel kombinációban alkalmazva, mely vizsgálatok eredményei gyökeresen megváltoztatták az áttétes prosztatadaganatok terápiás irányelveit [5–7, 20–23].

Kabazitaxel és mitoxantron. E kemoterápiák ugyancsak kasztrációrezisztens prosztatarákban rendelkeznek terápiás indikációval, emiatt a jelen közleményben nem ismertetjük.

CSONTÁTTÉTEK KEZELÉSE HORMONÉRZÉKENY FÁZISBAN

A metasztatikus prosztatadaganatos betegek 90%-ánál csontáttétek alakulnak ki. A csontáttétek fájdalmat és csonttal összefüggő eseményeket (SRE – skeletal-related events), szövődeményeket okozhatnak, melyek a betegek életminőségét és a túlélési mutatókat is rontják. Prosztatarákban elsősorban oszteoblasztikus csontáttéteket észlelünk, melyeknek jelentős oszteoklasztok által mediált oszteolitikus komponense is van. A szklerotikus áttétek esetén ritkább a patológiás törés, az ADT miatti csonttritkulás talaján azonban kialakulhatnak törések. Csontáttétes daganatos betegeknek a csonttal kapcsolatos események kivédésére az oszteoklaszt aktivitását gátló biszfoszfonátokat vagy denoszumabot alkalmazhatunk

kasztrációrezisztens prosztatarákban lefolytatott klinikai vizsgálatok alapján, az SRE-ig eltelt idő meghosszabbítása miatt. Hormonérzékeny stádiumban a CALGB 90202-es vizsgálatban 645 mHSPC-s (metasztatikus, hormonérzékeny prosztatarák) beteget randomizáltak, az egyik csoport zoledronsavat, a másik placebót kapott. A medián 24 hónapos követés alatt nem volt szignifikáns különbség a két kar között sem az első SRE-ig eltelt időben (medián 31,9 vs. 29,8 hónap, HR 0,97), sem a teljes túlélésben (OS) (medián 38 vs. 36 hónap, HR 0,88, 95% CI 0,7–1,12) [24]. A vizsgálatot a szponzor kérésére bezárták. Hormonérzékeny daganatban a denoszumab alkalmazására nincs adat. A fentiek miatt mHSPC esetén a készítmények adása nem jár egyértelmű előnnyel, így használatuk nem indokolt. Ebben a stádiumban a csontáttétek visszafejlődése a hormonkezeléstől várható, a biszfoszfonát, illetve denoszumab alacsonyabb dózisban és ritkábban alkalmazva az ADT okozta csontvesztés kivédésére javasolható.

ÚJ FOGALMAK

A prosztata daganatok kórlefordása az ADT egyedüli hatéktívitásának függvényében kórletlenül két stádiumra osztható: hormonérzékeny és kasztrációrezisztens szakaszra.

Hormonérzékeny prosztata daganatról (HSPC) beszélünk, amíg az ADT mellett a betegség javulása vagy stabilitása áll fenn. Ha áttétes stádiumú ez a beteg, akkor metastatikus, hormonszenzitív betegségről beszélünk (mHSPC) [20–22, 25].

De novo áttétes hormonnai (mHNPC) az a daganatos beteg, akinél áttét igazolható a diagnózis időpontjában, de hormonmegvonásban (ADT) még nem részesült [17].

Nagy volumenű (high volume) prosztata daganattal rendelkezik az az mHSPC-s beteg, akinél viszcerális áttét van jelen, vagy ≥ 4 csontáttét (melyek közül legalább egy a medencén vagy gerincoszlopon túl helyezkedik el) [22].

Magas rizikójú (high risk) az a *de novo* mHNPC-s beteg, akinél az alábbi 3 faktorból legalább kettő teljesül: Gleason-score ≥ 8 ; csontizotópon ≥ 3 lézió; zsigeri áttét jelenléte [17].

Kasztrációrezisztens a daganat (CRPC), ha az ADT és kasztrációs tesztoszteronszint mellett progresszió következik be (PSA-ban, zsigeri vagy csontáttétek tekintetében) [5].

LOKOREGIONÁLIS, HORMONÉRZÉKENY STÁDIUM KEZELÉSE

Az eredményes terápia alapját a lokális módszerek, mint a radikális prosztatektómia kismedencei nyirokcsomó-blokkdisszekcióval vagy anélkül, valamint a definitív, modern sugárkezelés jelentik. A leggyakrabban alkalmazott D'Amico-féle rizikóbesorolás szerinti alacsony rizikójú betegek kivételével az ADT kombinálása a lokális ellátással előnyt jelent a betegség kimenetelében [5–7].

ÁTTÉTES HORMONÉRZÉKENY STÁDIUM KEZELÉSE

Az áttétes stádiumban a betegeknek életük végéig androgénprivációs terápiaiban kell részesülniük. Az ADT mellett elérhető medián túlélés ebben a stádiumban kb. 4 év [20–22],

azonban egyes betegcsoportoknál, mint a high volume vagy high risk betegeknek alig éri el a 3 évet. Kiemelten fontosnak gondoljuk emiatt e betegek kritériumainak és terápiai lehetőségeinek precíz ismeretét.

ADT + korai docetaxel

Az első vizsgálatok a D úgynevezett „korai” alkalmazásával történtek. Három fázis III-as randomizált vizsgálat eredményei állnak rendelkezésre, melyben a standard ADT mellett 6 vagy 9 ciklus docetaxelkezelést alkalmaztak. Az első a francia GETUG-AFU 15 vizsgálat volt, amely nem mutatott szignifikáns különbséget az elsődleges végpontként kijelölt teljes túlélés tekintetében [20, 21]. A CHAARTED [22], illetve a STAMPEDE [23] vizsgálat eredményei alapján azonban 2014-ben paradigmaváltás történt az mHSPC kezelésében, a korai docetaxelkezelés a standard terápia részévé vált.

GETUG-AFU 15 vizsgálat [20, 21]. A fázis III-as, közvetlenül a docetaxel mCRPC indikációban történt törzskönyvezése után indult vizsgálatban, 2004. október és 2008. december között 385 mHSPC-s beteget kezeltek, akiknél korábbi neoadjuváns vagy adjuváns ADT és kemoterápia is megengedett volt, ha annak befejezése és a betegség progressziója között legalább 12 hónap telt el. A standard karon ADT-ben, a vizsgálati karon az ADT mellett 3 hetente 75 mg/m² docetaxelkezelésben részesültek a betegek, 9 ciklusban, prednizolon nélkül, csak premedikációban alkalmaztak szteroidot. 50 hónapos követésnél az elsődleges végpont OS tekintetében nem igazolódott különbség [54,4 hónap vs. 58,9 hónap, HR 1,01, 95% CI 0,75–1,36, p=0,955], csak a másodlagos végpont bPFS (biokémiai progressziótól mentes túlélés), és cPFS (klinikai PFS) tekintetében az ADT + D terápia javára [22,9 hónap vs. 12,9 hónap, HR 0,72, 95% CI 0,57–0,91, p=0,005; 23,5 hónap vs. 15,4 hónap, HR 0,75, 95% CI 0,59–0,94, p=0,015] [20, 21].

A betegeket utólagosan a CHAARTED vizsgálatban használt definíciók szerint nagy [48%] és kis volumenű csoportra osztották a kiterjedés alapján, de ekkor sem igazolódott szignifikáns különbség a teljes túlélésben, valószínűleg az eltérő beválogatási kritériumok, korábban alkalmazható terápiai és kedvezőtlenebb betegkarakterisztika miatt.

CHAARTED (ChemoHormonal Therapy Versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer) vizsgálat [22]. A vizsgálatban 2006. július és 2012. december között 790 beteget kezeltek, a standard karon ADT-vel, a vizsgálati karon ADT mellett 3 hetente 75 mg/m² D terápiával, 6 ciklusban, prednizolon nélkül, csak premedikációként. A betegek 73%-a *de novo* mHSPC-s volt. Nagy volumenű betegséget a betegek 65%-ánál diagnosztizáltak. Korábbi ADT megengedett volt, ha <24 hónapig kapta a beteg a lokális ellátás során, valamint befejezése óta eltelt >12 hónap. Másodlagos végpontok: teljes szerológiai válasz 6 és 12 hónap után [0,2 ng/ml-nél alacsonyabb PSA], illetve a kasztrációrezisztencia kialakulásáig eltelt idő.

A 28,9 hónapos követés után az OS 13,6 hónapos javulást mutatott a kombinált karon a kontrollkarhoz képest (57,6 hónap vs. 44,0 hónap, HR 0,61, 95% CI 0,47–0,80, $p=0,0003$). Ez az előny jelentősebbnek mutatkozott a kiterjedt betegség esetén észlelt 17,0 hónappal hosszabb túlélési eredmény miatt (49,2 hónap vs. 32,2 hónap, HR 0,60, 95% CI 0,45–0,81, $p=0,0006$). A kis kiterjedésű daganatos betegek OS-adatai még nem értékelhetők, így nem kerültek publikálásra.

A másodlagos végpontok, mint a CRPC-ig eltelt idő (20,7 hónap vs. 14,7 hónap, HR 0,56, 95% CI 0,44–0,70, $p<0,0001$) és biokémiai válasz (PSA-érték a 6. és 12. hónapra 0,2 ng/ml alá csökkent 27,5 és 22,5%-ban) tekintetében is kedvezőbbnek bizonyult az ADT + D kar.

A betegek 74%-a kapta meg a tervezett 6 ciklus kezelést. Új mellékhatás nem jelentkezett (22).

STAMPEDE (Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy) vizsgálat (23). Egy kiválóan tervezett, többkarú, folyamatosan bővülő trial, mely az áttétes prosztatadaganat kezelése során felmerülő kérdésekhez illesztve kerül újabb karokkal bővítésre, kontrollként a standard (ADT) kezelést (standard of care, SOC) alkalmazva. 2005. október és 2013. március között 2962 beteget randomizáltak 2:1:1:1 arányban SOC, SOC + D, SOC + zoledronsav (ZA), SOC + ZA + D karra. A betegek 61%-a (1817) mHSPC-s, 15%-uk (448) lokoregionálisan nyirokcsomó-pozitív, 24%-uk (697) magas kockázatú, lokálisan előrehaladott beteg volt. Minden beteg legkevesebb 3 évig kapott ADT-t (SOC), a lokalizált/lokoregionális betegek sugárterápiában részesültek, a docetaxelt 6 ciklusig (napi 10 mg prednizolonnal), míg a zoledronsavat (6×3 hetente, majd 4 hetente) 2 évig alkalmazták.

43 hónap követés után csak a D karon mutatkozott szignifikáns előny az elsődleges végpont OS tekintetében (81 hónap vs. 71 hónap, HR 0,78, 95% CI 0,66–0,93, $p=0,006$), a zoledronsav nem befolyásolta a kimenetelt. A STAMPEDE vizsgálat megerősítette a CHAARTED eredményeit az OS-re vonatkozóan (23).

Az újonnan felismert mHSPC kezelésében a korai docetaxel a standard terápia részévé vált az ADT mellett. Az összes nemzetközi ajánlásban javasolják használatát, az APCCC 2017 (Advanced Prostate Cancer Consensus Conference) alapján az ADT megkezdésétől számítva legoptimálisabb 3 hónapon belül indítani (25), ha a páciens alkalmas kemoterápiás kezelésre. Az APCCC alapján kemoterápia ellenjavallt súlyos májkárosodás, grade 2 neuropátia, <50 000 G/L trombocitaszám, továbbá gyenge, nem a daganatos betegség okozta általános állapot esetén (25). A kemohormonális kezelésnél mellőzhető a prednizolon használata (5–7, 13–17).

ADT + korai abirateron

Az abirateron volt az első olyan endokrin terápia, mely megváltoztatta azt a dogmát, hogy a prosztatadaganat az ADT hatástalansága esetén hormonrezisztenssé válik, ezáltal új távlatokat nyitott a betegek kezelésében. Hormonérzékeny

áttétes betegek esetén két fázis III-as vizsgálat eredményei egymást támogatva emelik ki hatékonyságát.

LATITUDE vizsgálat. Fázis III-as kettős vak vizsgálatban (17) 1199 *de novo* mHNPC-s beteget kezeltek 2013. február és 2014. december között, a kontrollkaron ADT + kettős placebo, a vizsgálati karon ADT + 1000 mg abirateron + 5 mg prednizolon terápiával, progresszióig vagy tolerálhatatlan toxicitásig. Agyi áttét, kezeletlen hipertónia, NYHA II–IV-es stádiumú szívelégtelenség kizáró tényező voltak. Az 5. kezelési ciklustól 4 havonta történt képalkotó vizsgálat, havonta PSA-meghatározás.

Az előre meghatározott interim analízis az abirateron mellett kedvezőbb radiológiai progressziótól mentes túlélést (rPFS) (33,0 hónap vs. 14,8 hónap, HR 0,47, 95% CI 0,39–0,55, $p<0,001$), majd 30,4 hónapos követés mellett OS-t mutatott (nem elérhető vs. 34,7 hónap, HR 0,62, 95% CI 0,39–0,55, $p<0,001$) a kontrollkarhoz képest. A másodlagos végpontok közül a PSA progressziójáig eltelt idő ugyancsak az abirateron mellett kedvezőbb (33,2 hónap vs. 7,4 hónap, HR 0,299, 95% CI 0,255–0,352, $p<0,0001$). A további másodlagosvégpont-eredmények még nem elérhetőek.

Az abirateron biztonságossági profilja többnyire megegyezett a korábban észlelt mellékhatásokkal, bár a grade 3 magas vérnyomás és hipokaliémia magasabb arányban fordult elő a szigorúbb, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 4. Verzió alapján. A betegek alacsonyabb dózisban és hosszabban részesültek prednizolonkezelésben is, mely magyarázhatja a különbséget (17).

STAMPEDE vizsgálat. 2017 júliusában közzétették a vizsgálat G karjának eredményeit az abirateron hatékonyságának tekintetében hormonérzékeny fázisban (26). 2011. november és 2014. január között 1917 beteget kezeltek 1:1 arányban ADT vagy ADT + abirateron terápiával. A betegek 52%-ának volt metasztatikus betegsége, míg 20%-nak regionális nyirokcsomó-pozitív (N+M0), 28%-nak nyirokcsomó-negatív, magas kockázatú, lokálisan előrehaladott betegsége volt (N0M0), ha legalább két kritérium teljesült a T3–4 stádium, Gleason-score 8–10, PSA >40 ng/ml közül. Az N0M0 betegeknek az ADT megkezdésétől számított 6–9. hónap között sugárterápiában kellett részesülniük, az N1M0 betegeknek a sugárterápiát egyénileg mérlegelték. Lokális betegség esetén a betegek 2 évig részesültek ADT-ben, illetve ADT + abirateron kezelésben. A metasztatikus betegeknek a kezelést PSA- vagy radiológiai, vagy klinikai progresszióig folytatták.

Az elsődleges végpont OS tekintetében erős evidencia igazolódott a kombinált kar javára. Hároméves követésnél a kombinált karon a betegek 83%-a, míg az ADT-karon a betegek 76% volt életben (HR 0,63, 95%-os CI 0,52–0,76, $p<0,001$). A failure-free survival (FFS) tekintetében is a kombinált kar mutatkozott hatékonyabbnak. A 3 éves túlélés a kombinált karon 75%, míg az ADT-karon 45% volt (HR 0,29, 95% CI 0,25–0,34, $p<0,001$). A betegek a kombinált kezelést jól tolerálták, a mellékhatásprofil megfelelt az abirateron törzskönyvező vizsgálati során tapasztaltaknak.

1. TÁBLÁZAT. Áttétes hormonszenzitív prosztatatarákos betegek terápiás választási útmutatói

TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK	De novo áttétes betegség klinikai megjelenése
ADT + docetaxel	Nagy volumenű betegség
	Tablettanyelés / üres gyomorra bevétel nehezítettsége
	Instabil cukorbetegség
	Prednizolon egyéb kontraindikációja
ADT + abirateron-prednizolon	Betegpreferencia az orális vs. intravénás kezeléssel kapcsolatosan
	Kemoterápiára alkalmatlan beteg
	Neuropátia jelenléte
	Kis volumenű, magas rizikójú betegség
ADT + prosztatatabesugárzás	Bármely kis volumenű betegség
Csak ADT	Kis volumenű, alacsony rizikójú betegség
	Idős beteg
	ADT-re kialakuló kedvező PSA-válasz, különösen kis volumen esetén
	Docetaxelre és abirateronra alkalmatlan beteg
	Költségek

ADT: androgénprivációs terápia [28, 29, 31]

A vizsgálat alapján mind a lokálisan kiterjedt, mind a metasztatikus prosztatadaganat esetén a standard terápia mellett alkalmazott abirateronkezelés szignifikáns túlélési és FFS-előnyt jelentett a betegek számára. Megerősítette a LATITUDE vizsgálat eredményeit a metasztatikus betegségre vonatkozóan, ugyanakkor új eredményt hozott a magas kockázatú, lokálisan előrehaladott stádiumban [26].

ADT + korai docetaxel vagy korai abirateron?

2017-ben az ESMO-n ismertették, majd 2018-ban publikálták a STAMPEDE vizsgálat legújabb eredményeit, melyek a két készítményt direkt módon hasonlították össze [27]. A vizsgálat értékelt karjain 566 magas rizikójú, lokálisan előrehaladott, vagy mHSPC-s beteget kezeltek, 189-et ADT + D, míg 377-et ADT + abirateron terápiával. Négyéves követésnél 45 halálesetet regisztráltak az ADT + D, 111-et az

ADT + abirateron karon, az OS nem mutatott szignifikáns különbséget (HR 1,16, 95% CI 0,82–1,65), a prosztatadaganat-specifikus halálozás és az SRE-kialakulás tekintetében sem, míg a FFS (HR 0,51, 95% CI 0,39–0,67), a PFS (HR 0,65, 95% CI 0,48–0,88) és a metasztázismentes túlélés (MFS) (HR 0,77, 95% CI 0,57–1,03) tekintetében kedvezőbb lett az ADT + abirateron kar javára. Az abirateron mellett szólt a per os alkalmazás és a kedvezőbb mellékhatásprofil is, ugyanakkor a docetaxel előnye a csupán 18 hétig tartó kezelési időtartam, illetve a jelentősen kedvezőbb költségek.

Azóta is számos munkacsoport elemezte az eddigi eredményeket és alcsoportokat, próbálják meghatározni a jelenleg legoptimálisabb kezelési irányokat [1. táblázat] [28, 29].

ADT + sugárkezelés mHSPC esetén

Korábbi adatbázis-elemzések és retrospektív adatok biztató eredményeket mutattak az áttétes betegek esetén a lokális, definitív sugárkezelés vagy prosztatataeltávolítás alkalmazásának túlélési eredményeiről [30]. A 2018-as ESMO-n ismertették a STAMPEDE vizsgálat karjai közül a *de novo* áttétes, 2013–2016 között kezelt 2061 beteg ADT + sugárkezelési eredményeit ADT kontrollkarral összehasonlítva. A betegek 54%-a nagy áttétes kiterjedésű, 40%-a kis volumenű, 6% ismeretlen volt. A sugárkezelés csak a prosztatára, 6×6 Gy, heti 1 frakcióban (összesen 36 Gy) vagy 20×2,75 Gy frakciókban (össz. 55 Gy) történt. A nagy volumenű áttétes betegek egy része (18%) docetaxel-kemoterápiában is részesült. 37 hónapos követési idő után a teljes betegpopuláció vonatkozásában OS-különbség nem volt, de az FFS kedvezőbb volt (HR 0,76, p=0,0001). Külön vizsgálva az alacsony áttétes kiterjedésű betegcsoportot, mind az OS (HR 0,68, 95% CI 0,52–0,90, p=0,007), mind az FFS (HR 0,59, 95% CI 0,49–0,72, p<0,0005) tekintetében előnyt eredményezett a lokális sugárkezeléssel kiegészített ADT [31].

ÖSSZEFOGLALÁS

Egyre több bizonyíték támasztja alá, hogy az előrehaladott, hormonszenzitív prosztatatarák is egyidejűleg tartalmaz AR-dependens és AR-independens tumorsejteket, heterogén patológiai mintázatú. A legjobb kezelési eredmények érdekében az ADT mellett megfelelően időzített kemoterápiára, új, célzott hatásmechanizmusú hormonterápiára vagy sugárkezelésre is szükség van. A betegek diagnózisának és terápiájának precíz meghatározásához elengedhetetlenek a jól működő multidiszciplináris onkoteamek [29].

A jövőben a folyamatban levő vizsgálatok alapján várható, hogy az új, egyre hatékonyabb készítmények még korábbi stádiumokban kerülnek majd alkalmazásra, valamint választ adnak a korai kezeléseket követő optimális szekvenciák és terápiás kombinációk nyitott kérdéseire.

IRODALOM

1. Kásler M, Ottó Sz, Kenessey I. A rákmorbiditás és -mortalitás jelenlegi helyzete a Nemzeti Rákregiszter tükrében. *Orv Hetil* 158:84–89, 2017
2. Patrikidou A, Loriot Y, Eymard JC, et al. Who dies from prostate cancer? *Prostate Cancer Prostatic Dis* 17:348–352, 2014
3. Huggins C, Hodges C. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1:293–297, 1941
4. Géczi L, Kásler M. *Prosztatárak – Gyakorlati kézikönyv*. Zafir Press Könyvkiadó, 2014
5. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Guidelines on Prostate Cancer. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
6. NCCN Guideline, available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
7. Parker C, Gillissen S, Heidenreich A, et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 26:v69–v77, 2015
8. Küronya Zs, Bíró K, Géczy L, et al. Kezelési stratégiák előrehaladott prosztata-daganatban. *Magy Onkol* 59:229–240, 2015
9. Maráz A. Az áttétes prosztatarák gyógyszeres kezelésének aktualitásai. *Orvostovábbképző Szemle* 14:75–81, 2017
10. Riesz P, Nyírády P. Újdonságok a prosztatarák diagnosztikájában és kezelésében. *Orv Hetil* 157:410–414, 2016
11. Crawford ED, Tombal B, Miller K, et al. A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. *J Urol* 186:889–897, 2011
12. Kunath F, Grobe HR, Rucker G, et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD009266, 2014
13. Zytiga alkalmazási előírás. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161109136263/anx_136263_hu.pdf
14. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 364:1995–2005, 2011
15. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 368:138–148, 2013
16. Küronya Zs, Bíró K, Gyergyay F, Géczi L. Androgénreceptor mediálta folyamatok kasztrációrezisztens metasztatikus prosztata-daganatban. *Orv Hetil* 158:42–49, 2017
17. Fizazi K, Namphuong T, Luis F, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 377:352–360, 2017
18. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 351:1502–1512, 2004
19. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 351:1513–1520, 2004
20. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14:149–158, 2013
21. Gravis G, Boher JM, Joly F, et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel (D) versus ADT alone for hormone-naïve metastatic prostate cancer (PCa): long-term analysis of the GETUG AFU 15 phase III trial. *J Clin Oncol* 33(suppl 7):140, 2017
22. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 373:737–746, 2015
23. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to firstline long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 387:1163–1177, 2016
24. Smith M, Halabi S, Ryan C, et al. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (Alliance). *J Clin Oncol* 32:1143–1150, 2014
25. Gillissen S, Attard G, Beer TM, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: the report of the advanced prostate cancer consensus conference APCCC 2017. *Eur Urol* 73:178–211, 2018
26. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 377:338–351, 2017
27. Sydes M, Spears M, Mason M, et al. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol* 29:1235–1248, 2018
28. McNamara M, Sweeney C, Antonarakis ES, et al. The evolving landscape of metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a critical review of the evidence for adding docetaxel or abiraterone to androgen deprivation. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 21:306–318, 2018
29. Küronya Z, Bíró K, Géczi L, Maráz A. Metasztatikus hormonérzékeny prosztata-daganat korszerű kezelése. *Orv Hetil* 159:1664–1671, 2018
30. Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB, et al. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur Urol* 65:1058–1066, 2014
31. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 392:2353–2366, 2018