

Metasztatikus kasztrációrezisztens prosztataadaganat korszerű kezelése

KÜRONYA ZSÓFIA¹, BIRÓ KRISZTINA¹, MARÁZ ANIKÓ², GÉCZI LAJOS¹

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

Levelezési cím:

Dr. Küronya Zsófia, Országos Onkológiai Intézet,
1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7–9. Tel.: 224-8600/3601,
e-mail: kuronyaz@gmail.com

Közlésre érkezett:

2018. december 28.

Elfogadva:

2019. január 2.

A metasztatikus prosztatacarcinóma bázisterápiája az androgénprivációs terápia. Sajnos szinte minden betegnél rezisztencia alakul ki a kezelésre, mely kasztrációrezisztens prosztatarákhoz vezet. A metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatarák kezelésében 2010-től 6 új hatóanyag került törzskönyvezésre, melyek drámaian javították a betegek teljes túlélését. Ezek közül kettő az androgéntengelyt célzó kezelések közé tartozik, a többi hatóanyag, illetve terápiás eljárás: immunterápia, kemoterápia, izotópkezelés és RANK-ligandum-gátlás. A nem metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatacarcinóma kezelésében a 2018-as év átütő sikert hozott, az FDA engedélyezte mind az apalutamid, mind az enzalutamid használatát ebben a stádiumban. Közleményünk célja kasztrációrezisztens előrehaladott prosztataadaganatban stádiumok szerint a már egyértelmű evidenciák ismertetése, az új fejlesztések bemutatása, nyitott kérdések megvitatása. *Magy Onkol* 63:41–50, 2019

Kulcsszavak: kasztrációrezisztens prosztataadaganat, apalutamid, enzalutamid, abirateron, rádium 223

The basic therapy of metastatic prostate carcinoma is androgen deprivation therapy. Unfortunately, almost all patients develop resistance to treatment that leads to castration-resistant prostate cancer. From 2010, 6 new active substances were registered for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer, which dramatically improved the overall survival of patients. Two of these are treatments for the androgenic axis, the other drugs or therapeutic methods are immunotherapy, chemotherapy, isotope treatment and RANK-ligand inhibition. The year 2018 was a major success in the treatment of nonmetastatic castration-resistant prostate carcinoma, with the FDA authorizing both apalutamide and enzalutamide at this stage. The aim of this review is to present the standard of care of metastatic castration-resistant prostate cancer by disease stage, and to introduce the emerging treatment modalities presently assessed in clinical trials and discuss the open questions.

*Küronya Z, Biró K, Maráz A, Gécz L. The modern treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Magy Onkol* 63:41–50, 2019*

Keywords: castration-resistant prostate cancer, apalutamide, enzalutamide, abiraterone, Radium-223

KASZTRÁCIÓREZISZTENS PROSZTATADAGANAT (CRPC)

Az Európai Urológiai Társaság (EAU) a következőképpen határozza meg a kasztrációrezisztencia fogalmát: androgénprivációs terápia (ADT) alatt vagy biokémiai, vagy radiológiai progresszió következik be, annak ellenére, hogy a szérumsztesztoszteron-érték a kasztrációs szint alatt van (1,7 nmol/L alatt) [1].

– Biokémiai progresszió: a PSA-érték növekedése három egymást követő mérés során, melyek között 1-1 hét telik el; közülük két érték 50%-kal meghaladja a nadírt, és a PSA > 2 ng/ml.

– Radiológiai progresszió: legalább 2 új lézió jelent meg a csontszkenen vagy RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) szerinti lágyrészprogresszió igazolódott.

A CRPC klinikailag megjelenhet metasztázis nélkül, tünetet nem okozó metasztázissal és tünetekkel járó metasztázissal.

NEM METASZTATIKUS KASZTRÁCIÓREZISZTENS PROSZTATARÁK

Nem metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatacarcinóma (nmCRPC): ha ADT mellett a PSA-szint folyamatosan emelkedik, annak ellenére, hogy a szérumsztesztoszteron-érték a kasztrációs szint alatt van, miközben hagyományos képalkotó vizsgálatokkal nincs klinikailag kimutatható áttét.

Jelenleg pontosan nem ismert, hogy hány beteg szenved nmCRPC-ben.

Smith és munkatársai a rendelkezésre álló fázis III-as vizsgálatok placebokarjának adatait vizsgálták meg abból a szempontból, hogy a későbbiekben a betegek hány százalékánál alakul ki áttét. Kétéves követésnél a zoledronsav-placebokontrollált vizsgálatban a placebokaron a betegek 33%-ánál, az atraszentán-placebokontrollált vizsgálatban a placebokaron a betegek 46%-ánál alakult ki csontáttét. A medián csontáttét nélküli túlélés (bone-metastasis-free survival, BMFS) 30 hónap volt a zoledronsav-vizsgálatban, míg 25 hónap az atraszentánvizsgálat placebokarján. Ezen eredmények alapján az nmCRPC egy viszonylag lassan progrediáló heterogén betegségnek tartható, a BMFS meghaladja a két évet. Azoknál a betegeknél alakult ki leginkább csontáttét, akiknél a PSA-duplázódási idő kevesebb volt, mint 6 hónap.

Az nmCRPC kezelése

Az nmCRPC-ben induló vizsgálatok fő célja a progresszióig eltelt idő megnyújtása. Az ebben az indikációban tesztelt hatóanyagok sorra megbuktak (atraszentán, zibotentán, erlotinib), a denosumab volt az egyetlen szer, mely kitolta a csontmetasztázisok megjelenéséig eltelt időt (33,2 hónap vs. 29,5 hónap, $p=0,032$), azonban a teljes túlélésre nem volt hatással [3].

Apalutamid (Erleada)

Az apalutamid szájon át szedhető, új generációs nem szteroid androgénreceptor- (AR) gátló, mely közvetlenül az AR ligandumkötő helyéhez kapcsolódik. Az apalutamid megakadályoz-

za az AR nukleáris transzlokációját, gátolja a DNS-kötődést és megakadályozza az AR által közvetített transzkripciót. Az első generációs AR-gátló bikalutamiddal ellentétben, CRPC-modellekben (azaz AR-t overexpresszáló LNCa/AR prosztataráksejtekben) nincs jelentős agonista tulajdonsága.

A SPARTAN fázis III-as kettős vak klinikai vizsgálatban 2013 októberétől 2016 decemberéig összesen 1207 beteget randomizáltak 2:1 arányban az apalutamid- (240 mg/nap), illetve placebokarra [4]. A vizsgálatban csak olyan betegek vehettek részt, akiknek hagyományos képalkotó vizsgálatokkal nem volt kimutatható távoli metasztázisuk, ugyanakkor a PSA-duplázódási idő alapján (≤ 10 hónap) magas volt a kockázatuk az áttét megjelenésére. A 2 cm-nél kisebb kismedencei nyirokcsoomó-érintettség megengedett volt. A betegeket a PSA-duplázódási idő (>6 hónap vs. ≤ 6 hónap), a nyirokcsoomó-érintettség (N0 vs. N1), valamint az alapján stratifikálták, hogy korábban részesültek-e bármiféle csontvédő kezelésben. A betegeknél 4 havonta került sor kontroll képalkotó vizsgálatok elvégzésére (mellkas-, hasi CT, csontszken). Metasztázis megjelenésekor a betegek kezelését abirateronnal folytatták.

A vizsgálat elsődleges végpontja a metasztázismentes túlélés (metastasis-free survival, MFS) volt, melyet úgy definiáltak, hogy a randomizáció és az első távoli áttét megjelenése között, illetve bármely okból bekövetkezett halálig eltelt idő, amelyik előbb történt. Másodlagos végpontok: metasztázis megjelenéséig eltelt idő, progressziómentes túlélés (PFS), klinikai progresszióig eltelt idő, teljes túlélés (OS), kemoterápia megkezdéséig eltelt idő.

Az elsődleges elemzésre 2017. májusában, 20,3 hónapos követés után került sor. Az apalutamidcsoportban a betegek 60,9%-a, a placebokaron a betegek 29,9%-a részesült még mindig kezelésben. A végső elemzésre akkor került sor, amikor 378 betegnél távoli áttét alakult ki vagy bekövetkezett a halál. A MFS az apalutamidkaron szignifikánsan hosszabbnak bizonyult, 40,5 hónap kontra 16,2 hónap (HR=0,28, 95% CI 0,23–0,35, $p<0,001$). Ez az előny minden alcsoportban igazolódott. Az apalutamidkaron 60,5%-ban, a placebokaron 54,4%-ban a csontokban alakult ki áttét.

A kezelést a betegek jól tolerálták. Az alábbi nemkívánatos események nagyobb arányban fordultak elő az apalutamidcsoportban, mint a placebokaron: fáradtság (30,4% vs. 21,1%), kiütés (23,8% vs. 5,5%), elesés (15,6% vs. 9,0%), törés (11,7% vs. 6,5%), hipotireózis (8,1% vs. 2,0%) és görcsroham (0,2% vs. 0%). Grade 3-as vagy 4-es fokozatú mellékhatás az apalutamidkaron 45,1%-ban, a placebokaron 34,2%-ban fordult elő, a leggyakoribb mellékhatás mindkét csoportban a magas vérnyomás (14,3% vs. 11,8%) volt. Az apalutamidkaron a betegek 10,6%-ánál nem lehetett folytatni a kezelést nemkívánatos esemény miatt, míg a kontrollkaron 7,0%-ban.

2017 júliusában a független adatmonitorozó bizottság (Independent Data Monitoring Committee, IDMC) javaslatára az időközi elemzés eredményei alapján a kezdetben „vak” vizsgálatot felnyitották, a placebokaron lévő betegek is apalutamidkezelésben részesülhettek.

2018. 02. 14-én az FDA engedélyezte az apalutamid használatát olyan betegeknél, akiknél folyamatos ADT ellenére a szérumtesztoszteron-szint kasztrációs szinten van, gyors PSA-duplikációs idő állapítható meg (≤ 10 hónap), miközben hagyományos képkalkító vizsgálatokkal nincs kimutatható távoli áttét. A hatóanyag európai engedélyezése a közeljövőben várható.

Enzalutamid (Xtandi)

Az enzalutamid egy megtervezett új androgénreceptor-antagonista, egy második generációs antiandrogén, mely blokkolja az AR-szignalizációt azáltal, hogy gátolja a ligandum-receptor komplex nukleáris transzlokációját. A vegyület DNS-hez kötődése apoptózist indít el. Androgénreceptor-túlexpresszióval nem rendelkezik agonista hatással. Az enzalutamid 2012-ben posztkemoterápiás, 2014-ben prekemoterápiás indikációban került törzskönyvezésre mCRPC kezelésében.

A PROSPER fázis III-as kettős vak klinikai vizsgálatba 2013 novemberétől 2017 júniusáig összesen 2874 beteget randomizáltak 2:1 arányban az enzalutamid- (160 mg/nap), illetve a placebokra (5). A vizsgálatban csak olyan betegek vehettek részt, akiknek a hagyományos képkalkító vizsgálatokkal nem volt kimutatható távoli metasztázisuk, ugyanakkor a PSA-duplázódási idő alapján (≤ 10 hónap) magas volt a kockázat az áttét megjelenésére. A betegeket a PSA-duplázódási idő (>6 hónap vs. ≤ 6 hónap), valamint az alapján stratifikálták, hogy korábban részesültek-e bármiféle csontvédő kezelésben. Akiknek az anamnézisében görcsroham szerepelt, nem vehettek részt a vizsgálatban. A vizsgálatot radiológiai progresszióig folytatták, önmagában a PSA-emelkedés nem lehetett oka a kezelés felfüggesztésének.

A vizsgálat elsődleges végpontja az MFS volt, melyet úgy definiáltak, hogy a randomizáció és radiológiai progresszió, illetve bármely okból bekövetkezett halál időpontjáig eltelt idő, amelyik előbb jelentkezett. Másodlagos végpontok: PSA-progresszióig eltelt idő, PSA-válaszadási arány (a kiindulási értékhez viszonyítva $\geq 50\%$ csökkenés), a következő daganatellenes kezelés alkalmazásáig eltelt idő, életminőség, teljes túlélés, biztonságosság. Kontroll képkalkító vizsgálatok elvégzésére 4 havonta került sor (mellkas-, hasi CT, csontszken).

A metasztázismentes medián túlélés 36,6 hónap volt az enzalutamidcsoportban, míg a placebocsoportban 14,7 hónap (HR=0,29, $p < 0,0001$), a szignifikáns különbség mindegyik alcsoportban érvényesült. Az enzalutamidkezelés 71%-kal csökkentette a radiológiai progresszió és a halál bekövetkeztének kockázatát (HR=0,29, 95% CI 0,24–0,35, $p < 0,001$). Az új daganatellenes kezelés megkezdésének medián ideje is szignifikánsan hosszabbnak bizonyult az aktív karon: 39,6 hónap kontra 17,7 hónap (HR=0,21, $p < 0,0001$). A teljes túlélési adatok az elemzés időpontjában nem voltak elérhetőek.

A PROSPER vizsgálatban a leggyakoribb mellékhatások az aszténia/fáradtság (40% vs. 20%), magas vérnyomás (12% vs. 5%), szédülés (12% vs. 5%), hányinger (11% vs. 9%), esés (11% vs. 4%), törés (9,8% vs. 4,9%). Grade 3-as,

4-es mellékhatások 31%-ban fordultak elő az aktív karon, míg 23%-ban a placebokaron, ezek közül a leggyakoribb a hipertónia (4,6% vs. 2,2%) és az aszténia/fáradtság (4,0% vs. 0,9%) volt. Mellékhatások miatt az aktív karon 9,4%-ban, a placebocsoportban 6,0%-ban kellett a kezelést végleg abbahagyni, a leggyakoribb ok az enzalutamidcsoportban a fáradtság (1,6%) volt.

Az FDA 2018. 07. 13-án engedélyezte az enzalutamid használatát nmCRPC-ben szenvedő betegeknél. A Xtandi alkalmazási köre kibővült, jelenleg 3 különböző indikációban érhető el, melyet 2018. 09. 20-án az Európai Gyógyszerhatóság (European Medicines Agency, EMA) is elfogadott.

METASZTATIKUS KASZTRÁCIÓREZISZTENS PROSZTATATUMOR (mCRPC)

Az mCRPC molekuláris háttere

A CRPC kialakulásának hátterében többféle mechanizmus állhat, de a legmeghatározóbb az androgénreceptor által közvetített folyamatok (6). Az AR túlzott expressziójának eredménye, hogy a receptor már alacsonyabb szintű ligandumra is érzékennyé válhat és aktiválódhat. Előfordulhatnak olyan AR-mutációk, mely során megváltozik a receptor ligandum-specifitása és a terápiás céllal alkalmazott antiandrogén agonistaként fog viselkedni. Kialakulhatnak olyan hasítási variánsok, melyekről hiányzik a C-terminális, ligandumkötő domén, azaz az antiandrogén nem fog tudni mihez bekötődni, miközben az AR N-terminális, ligandumtól független transzkripciót aktiváló doménje folyamatosan aktív állapotban marad és fenntartja az androgén jelátviteli útvonalat. A fentiek közül bármelyik folyamat következik is be, kasztrációs tesztoszteronszint ellenére a tumor progrediálni fog.

Másodlagos hormonmanipuláció

Bár az előrehaladott prosztatadaganatos betegek döntő többsége jól reagál az elsődleges androgénprivációs kezelésre, előbb-utóbb kialakul a kasztrációrezisztens állapot, mely a betegség letális stádiumát jelenti. A nemzetközi ajánlások a másodvonali hormonkezelés kapcsán nem egységesek. Az NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 2018-as ajánlásában az alább felsorolt lehetséges terápiás stratégiákat, mint másodlagos hormonmanipuláció, egyértelműen javasolja: antiandrogén-hozzáadás, majd elvonás, ketokonazol \pm hidrokortizon, kortikoszteroid, dietil-stilbösztrol (DES) vagy más ösztrogén alkalmazása (7).

Az ESMO (European Society for Medical Oncology) ajánlása ezzel szemben csak a kortikoszteroidok alkalmazását említi meg, és hangsúlyozza, hogy sem kortikoszteroidokkal, sem egyéb más másodlagos hormonális manipulációs beavatkozásokkal nem történtek randomizált vizsgálatok, melyek igazolták volna e terápiák teljes túlélésre gyakorolt hatását. Ugyanakkor a kortikoszteroidoknak minimális mellékhatása van és kedvező a költségprofiljuk (8). A European Association of Urology (EAU) egyáltalán nem javasolja a másodlagos hormonkezeléseket, mert a betegek egy bizonyos csoportjában

ezek a kezelések progresszióhoz vezetnek, másrészt rendelkezésre állnak az új generációs, androgénbioszintézis-gátló vagy AR-blokkoló készítmények. E készítmények jelentősen meghosszabbítják a teljes túlélést, a törzskönyvező vizsgálatokban nem volt szükséges a hagyományos antiandrogének alkalmazása, cseréje vagy megvonása. Ezzel magyarázható, hogy a 2016-os EAU-guideline alapján a CRPC definiálásához már nem tartozik hozzá, hogy a betegek másodlagos hormonmanipuláción át kellett esnie (1). Ennek megfelelően a kevésbé eredményes előző generációs antiandrogéneket felváltották az új generációs endokrin terápiaik.

Fontos hangsúlyozni, hogy amennyiben LHRH-agonista monoterápia vagy teljes androgénblokkád (TAB) kezelés mellett a beteg szérumtesztoszteron-szintje magasabb a kasztrációs szintnél, akkor el kell végezni az orhidektómiát, illetve bizonyos irodalmi adatok alapján LHRH-antagonistára történő váltás is megkísérélhető.

Az mCRPC kezelési lehetőségei

2010-ig a CRPC kezelésében az egyetlen hatékony kezelés az első vonalú docetaxel-kemoterápia volt a TAX 327 és SWOG vizsgálat eredményei alapján. A terápiát az FDA és az EMA is 2004-ben regisztrálta. 2010-től gyors fejlődésnek lehetünk tanúi, 6 új szer került törzskönyvezésre. Az új készítményeket a korábbi standard docetaxelkezeléssel összefüggésben tárgyaljuk.

Docetaxelterápia előtt alkalmazható kezelések

Immunterápia

Sipuleucel-T (Provenge)

A sipuleucel-T (Provenge) az első olyan autológ aktív celluláris immunterápiás készítmény, melyet az FDA 2010 áprilisában szolid tumor kezelésében engedélyezett, valamint ez volt az első készítmény, mely a docetaxel 2004-es törzskönyvezése után elfogadásra került. Az előállítását individuális, leukoferezis során nyert autológ mononukleáris sejteket *ex vivo* prosztata savi foszfatázból (PAP) és granulocita-makrofág kolóniastimuláló faktorból (GM-CSF) létrehozott rekombináns fúziós fehérjével inkubálják, melyet a betegbe infúzió formájában visszajuttatva a PAP-ot expresszáló prosztata-daganat-sejtek ellen immunválasz aktiválódik. Az ajánlott kezelési előírás 3 beadott kezelésből áll, 2 hetes szünettel.

Az FDA 2010 áprilisában engedélyezte a sipuleucel-T használatát, olyan metasztatikus CRPC-ben szenvedő betegeknél, akik tünetmentesek vagy minimális tünetekkel bírnak, jó általános állapotúak (ECOG 0 vagy 1), nincs vizsцерális áttétük, kemoterápiában még nem részesültek és várható élettartamuk több mint fél év (9). Európában a kezelés nem elérhető.

Endokrin terápiaik

Az új hormonterápiák megjelenése tette szükségessé a kasztrációrezisztens fogalom bevezetését. Az alább részletezett vizsgálatok eredményei igazolták, hogy az eddig hormonrezisztensnek gondolt betegek további hormonmanipulációra reagálnak.

Abirateron (Zytiga)

A COU-AA-302 fázis III-as kettős vak vizsgálatba 1088 beteg került bevonásra 2009 áprilisától 2010 júniusáig. A vizsgálat beválasztási feltételei között szerepelt a PSA-progresszió (a Prostate Cancer Working Group 2, PCWG2 kritériumrendszerének megfelelően) vagy képkalkotóval igazolt progresszió PSA-emelkedéssel vagy anélkül, folyamatos androgéndeprivációs kezelés, kasztrációs szinten lévő tesztoszteronszint, 0 vagy 1-es ECOG-státusz, tünetmentes vagy minimális tünetekkel járó betegség. A vizsцерális áttét jelenléte kizárási feltételnek minősült. A vizsgálat során 1:1 arányban randomizálták a betegeket ECOG-státusz szerint (0 vs. 1) az abirateron + prednizolon, illetve a placebo + prednizolon karra (10).

A vizsgálat elsődleges végpontjai a radiológiai progressziótól mentes túlélés (rPFS) (lágyszövetek esetén RECIST alapján, csontáttétnél a PCWG2 definíciója szerint) és a teljes túlélés (overall survival, OS). Másodlagos végpontok: opiát használatának szükségessége daganattal összefüggésbe hozható fájdalom esetén, a kemoterápia megkezdésének időpontja, ECOG-státusz változása és a PSA-progresszió.

Az előre meghatározott időközi elemzés alapján az abirateront szedő betegeknél megnyúlt az rPFS időtartama (16,5 hónap vs. 8,3 hónap; HR=0,53, 95% CI 0,45–0,62, p<0,001) a csak prednizolont szedőkhöz képest és a teljes túlélésben is szignifikáns különbség igazolódott. A részeredmények alapján a vizsgálatot módosították 2012-ben, mely során lehetővé vált a placebokezelésben részesülő betegek átlépése az abirateronkarra. 49,4 hónapos medián követés mellett az OS is szignifikáns különbséget mutatott az abirateron javára (34,7 hónap vs. 30,3 hónap; HR=0,80, 95% CI 0,69–0,93, p=0,0027). A másodlagos végpontokban is hatékonyabbnak bizonyult az abirateron.

Az FDA a vizsgálat alapján 2012 decemberében engedélyezte az abirateron szedését olyan metasztatikus kasztrációrezisztens prosztata-tumorban szenvedő betegeknél, akik sikertelen androgéndeprivációs kezelést követően tünetmentesek vagy csak enyhe tüneteket mutatnak, és akiknél a klinikai állapot alapján kemoterápiás kezelés megkezdése még nem indokolt. Magyarországon 2018 októberétől érhető el a kezelés tételes finanszírozás keretein belül.

Enzalutamid (Xtandi)

A fázis III-as (PREVAIL) kettős vak, multicentrikus vizsgálatba 1715 kemoterápia-naiv, kasztrációrezisztens, progrediáló prosztatarákos beteget randomizáltak 1:1 arányban. A betegek az aktív karon 160 mg enzalutamid-, a kontrollkaron placebokezelést kaptak. A beválasztási kritériumok megegyeztek a COU-AA-302 vizsgálattal, azzal a különbséggel, hogy ebben a vizsgálatban a vizsцерális áttét megengedett volt (11). Az elemzés szerint 539 haláleset után az enzalutamid a halálozás rizikóját 30%-kal (p<0,0001), az rPFS rizikóját 81%-kal (p<0,0001) csökkentette. A kemoterápia megkezdésének időpontját is szignifikánsan megnyújtotta (28 hónap kontra 10,8 hónap).

Az átlagos túlélés 32,4 versus 30,2 hónap volt az enzalutamid javára. Az enzalutamid statisztikailag szignifikánsan növelte meg az OS- és az rPFS-értékeket kemoterápia-naiv, kasztrációrezisztens prosztatarákos betegeknek, ezért az FDA a készítményt az abirateronnal megegyező indikációban 2014 szeptemberében engedélyezte.

A frissített túlélési elemzés alapján a medián teljes túlélés az enzalutamid karon 35,3 hónap, a placebo karon 31,3 hónap volt, $p=0,0002$; relatív házárd (95%-os KI): 0,77 [0,67, 0,88].

Docetaxelterapia

A kasztrációrezisztens prosztatarák kezelésében az első átütő sikert a docetaxel-kemoterápia jelentette. A kezelés hatékonyságát két 2004-es fázis III-as vizsgálat eredménye támasztja alá. A TAX 327 vizsgálatban 1006 beteget randomizáltak mitoxantron-, illetve heti kis dóziszú, és 3 hetente adott szokásos dóziszú docetaxelkezelésre. Az összes beteg napi 2×5 mg prednizolont is kapott [12]. A docetaxelt tartalmazó karokon szignifikánsan, 2–2,5 hónappal hosszabb volt a túlélés. A docetaxelkezelést kapó betegek 45–48%-a ért el >50% PSA-csökkenést, míg a mitoxantronkaron csupán 32%-uk. Szignifikáns fájdalomcsillapító hatást a docetaxelkarokon 31–35%-ban, míg a mitoxantronkaron 22%-ban észleltek. A nem kívánt események aránya hasonló volt a különböző karokon.

Az SWOG-99-16 vizsgálat a docetaxel-esztramusztin kezelés előnyét igazolta a mitoxantronnal szemben, azonban az esztramusztinhoz köthető kedvezőtlen mellékhatások miatt ez a kombináció nem került be a gyakorlatba [13].

A docetaxel-monoterápia továbbra is a standard első vonalú kemoterápiának számít metasztatikus kasztrációrezisztens, tünetekkel bíró betegeknek, a túlélési előny, a fájdalomcsillapító hatás miatt, amennyiben hormonszenzitív szakaszban a beteg nem részesült korai docetaxelkezelésben.

Docetaxelt követő másodvonali kezelések

A docetaxelkezelés alatt előbb-utóbb rezisztencia alakul ki. A rezisztencia hátterében több mechanizmus áll; kialakulásában a legfontosabb szerepe a multidrog-rezisztencia-1 gén (MDR-1) termékének, a P-glikoproteinnek (P-gp) van. A P-gp fehérje egy ATP-függő aktív transzportfehérje, mely a sejtben felhalmozódó hatóanyagot képes a sejtből kipumpálni az extracelluláris térbe. A docetaxel affinitása a P-gp-hez nagy, amely a fenti mechanizmus által a docetaxel intracelluláris koncentrációját jelentősen csökkentheti, rezisztenciához vezet.

Kabazitaxel (Jevtana)

A másodvonali kemoterápiás kezelésben áttörés a kabazitaxel, mely félszintetikus taxánszármazék, a 10-dezacetil-bakkatin-III-diészter izomerje. A taxánokhoz hasonlóan a tubulinokhoz kötődve gátolja a mikrotubulus depolimerizációját, a sejtosztódást a sejtciklus leállításának révén. A korábbi taxánszármazékokhoz képest két új tulajdonsága is van: alacsonyabb a P-gp-hez való affinitása és átjut a vér-agy gáton.

A TROPIC vizsgálat eredményei alapján került törzskönyvezésre metasztatikus CRPC-ben docetaxelkezelést követő progresszióban [14]. A fázis III-as prospektív, nyílt elrendezésű vizsgálatban összesen 755 beteg vett részt. A vizsgálat elsődleges végpontja a korábban docetaxellel kezelt betegeknek a hatékonyság és biztonságosság értékelése volt. Az egyik kar kabazitaxel ($25 \text{ mg/m}^2 + 10 \text{ mg prednizolon/nap}$), a másik kar mitoxantron ($12 \text{ mg/m}^2 + 10 \text{ mg prednizolon/nap}$) kezelésben részesült 3 hetente. 12,8 hónapos medián követés során a kabazitaxellel kezelt betegek körében a teljes túlélés statisztikailag hosszabbnak bizonyult (15,1 vs. 12,7 hónap, $p=0,0001$).

A halálozás tekintetében 28% relatív rizikócsökkenést észleltek (HR=0,72, $p<0,0001$). A másodlagos végpontok, a PFS (2,8 vs. 1,4 hónap, $p=0,0005$), a tumorválasz (14,4% vs. 4,4%, $p=0,0005$) és a tumor progressziójáig eltelt idő (TTP) mediánja (8,8 vs. 5,4 hónap, $p=0,0001$) szignifikánsan jobbnak bizonyult a kabazitaxellel kezelt betegek javára. A fájdalomkontroll és a fájdalom progressziójáig eltelt idő a két karban azonos volt.

A kabazitaxel leggyakoribb grade 3-as vagy 4-es mellékhatása a neutropénia, lázas neutropénia, anémia, leukopénia, hasmenés, fáradékonyság és aszténia.

A neutrofilnadír általában a 12. napon következik be. Magas rizikójú betegeknek primer G-CSF profilaxis javasolt. A kezelése alatt előforduló grade 3-as, 4-es neutropénia magas aránya miatt kezdeményezték a kabazitaxel 20%-kal alacsonyabb dózisban ($20 \text{ vs. } 25 \text{ mg/m}^2$) történő vizsgálatát. A PROSELICA vizsgálat eredményei alapján a dózisredukció nem befolyásolja érdemben a betegség kimenetelét, a csökkentett dózis ugyanolyan hatékony, de a toxicitás lényegesen kedvezőbb.

A kabazitaxel az első gyógyszer, mely túlélési előnyt biztosított metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatarákos betegeknek docetaxelkezelés után. Az FDA 2010 júniusában engedélyezte, majd 2011 júliusában az EMA is.

Abirateron (Zytiga)

A COU-AA-301 vizsgálat egy prospektív, kettős vak, randomizált, multicentrikus, nemzetközi fázis III-as klinikai vizsgálat, melybe 1195 hormonrezisztens, metasztatikus prosztatarákos beteget választottak be [15]. A betegek megelőzően legalább két kemoterápiás protokoll szerint kaptak kezelést, ebből az egyiknek docetaxelkezelésnek kellett lennie. A betegeket két csoportban kezelték. A vizsgálati karon *per os* napi 1000 mg abirateront és 5 mg prednizolont, a kontrollkaron placebót és 5 mg prednizolont alkalmaztak. Az elsődleges végpont az OS, a másodlagos végpont a TTP, rPFS és a PSA-válasz volt. A betegeket az ECOG-érték (0–1 vagy 2), a fájdalom súlyossága (BPI 0–4 vagy 5–10), a megelőző kemoterápia (1 vagy 2), a progresszió típusa (PSA vagy radiológiai \pm PSA-emelkedés) szerint csoportosították. A vizsgálati karon a halálozás rizikója 35%-kal csökkent. Az átlagos túlélés a vizsgálati karon 15,8 hónap, a kontrollkaron 11,1 hónap volt (HR=0,74, $p=0,0001$).

A TTP 10,2 vs. 6,6 hónap (HR=0,58, p=0,0001), a PSA-válasz 29,5% vs. 5,5% (p=0,001), az rPFS 5,6 vs. 3,6 hónap (HR=0,67, p=0,0001) szignifikánsan növekedett. A vizsgálat alapján az abirateron a docetaxelrezisztens metasztatikus prosztatarákos betegek új, standard terápiás lehetősége, az FDA 2011-ben engedélyezte használatát.

Enzalutamid (Xtandi)

Az enzalutamid (MDV3100, Xtandi) klinikai hatékonyságát nagy beteganyagban az AFFIRM fázis III-as klinikai vizsgálatban tanulmányozták [16]. A multicentrikus, nemzetközi, randomizált vizsgálatba 1199 kasztrációrezisztens prosztatarákos beteget vontak be, akik korábban docetaxelkezelést kaptak és betegségük progrediált.

A betegek 2:1 arányú randomizációja után 800-an napi 160 mg enzalutamidot, 399-en placebót kaptak. Az elsődleges végpont az OS volt. A másodlagos végpont a hatékonyságot (PSA-szint-csökkenés, mérhető elváltozások csökkenése, az életminőség javulása), valamint a progresszió folyamatát (PSA-növekedés, mérhető elváltozások növekedése, csonttal kapcsolatos események alakulása) vizsgálta.

A vizsgálatot 520 haláleset után leállították, mert az analízis során a vizsgálat elsődleges végpontja teljesült. Az aktívan kezelt betegek teljes túlélése szignifikánsan jobbnak bizonyult a placebokarral szemben. A medián túlélés az enzalutamidkaron 18,4, a placebokaron 13,6 hónap volt, a különbség statisztikailag jelentős (p<0,001), az enzalutamidkezelés a halálozás kockázatát 37%-kal csökkentette. Az átlagos túlélési idő javulása minden alcsoportban megfigyelhető volt (kor, ECOG-státusz, fájdalom erőssége [<4 vs. ≥4], előzetes hormon- vagy kemoterápiás kezelés, áttétek elhelyezkedése stb.). A másodlagos végpontokban is az enzalutamidkezelés volt eredményesebb.

Az enzalutamid leggyakoribb mellékhatásai a fáradékonyság, hasmenés, hőhullám voltak. Epilepsziás rosszullétet 800 betegből 5-nél észleltek. Jelentős kardiális vagy hepaticus mellékhatást nem észleltek. Magas vérnyomás az enzalutamidkaron 6,6%-ban, a placebokaron 3,3%-ban fordult elő.

A fenti eredmények alapján 2012. 08. 31-én az FDA gyorsított eljárásban törzskönyvezte docetaxel utáni progresszióban a készítményt. Magyarországon tételes finanszírozás keretein belül érhető el.

Új kezelési lehetőség, a pembrolizumab (Keytruda)

2017. május 23-án az FDA engedélyezte a pembrolizumab használatát olyan inoperábilis vagy metasztatikus szolid tumorban szenvedő betegeknél, akik daganatának genetikai vizsgálata kifejezett mikroszatellita-instabilitást (MSI-high) vagy mismatch repair deficienciát (dMMR) mutat, a korábbi terápia hatástalannak bizonyult, jó általános állapotúak, és nincs elérhető alternatív kezelés, illetve kolorektális daganatban MSI-H vagy dMMR esetén, fluoropirimidin-, oxaliplatin- és irinotekánkezelést követően. Ezen indikáció alapján a 2018-as NCCN-guideline már javasolja, hogy az mCRPC

kezelésének megtervezésénél induláskor történjen meg az MSI- vagy az MMR-meghatározás [7].

A pembrolizumab egy olyan humanizált monoklonális antitest, amely a programozott sejthalál-1 (PD-1) receptorhoz kötődik, és megakadályozza annak interakcióját a PD-L1 és PD-L2 ligandumokkal. A PD-1 receptor a T-sejt-aktivitás negatív regulátora, amely szerepet játszik a T-sejtes immunválasz szabályozásában. A pembrolizumab azáltal segíti elő a T-sejtes választ, beleértve a tumor elleni választ is, hogy gátolja a PD-1 kötődését a PD-L1 és PD-L2 ligandumokhoz, amelyek az antigénprezentáló sejteken expresszálódnak, illetve jelen lehetnek a tumorsejteken és a tumor mikrokörnyezetében lévő sejteken is.

A KEYNOTE-028 fázis Ib vizsgálatba olyan mCRPC-ben szenvedő betegek kerültek bevonásra, akiknél a rendelkezésre álló standard terápiák ellenére jelentkezett progresszió, a PD-L1-expresszió mértéke elérte vagy meghaladta az 1%-ot [17]. A betegek 2 hetente 10 mg/ttkg pembrolizumabkezelésben részesültek progresszióig vagy elviselhetetlen toxicitásig. Az elsődleges végpont az objektív válaszadási arány (ORR) volt. A vizsgálatban összesen 23 beteg vett részt, átlagéletkoruk 65 év volt. A betegek 73,9%-a legalább két megelőző terápiában részesült. Négy betegnél alakult ki parciális remisszió, 8 beteg mutatott stabil betegséget. A válasz átlagos időtartama 13,5 hónap volt. A PFS és az OS 3,5 és 7,9 hónapnak bizonyult. A 7,9 hónapos medián követés után 14 (60,9%) betegnél jelentkeztek a kezeléssel összefüggő mellékhatások (TRAE), leggyakrabban hányinger (n=3, 13,0%). Négy esetben (17,3%) alakult ki grade 3 és 4 fokozatú TRAE: perifériás neuropátia, aszténia, fáradtság, lipázemelkedés. Pembrolizumabhoz köthető haláleset, illetve terápiamegszakítás nem következett be. A pembrolizumab tartós objektív választ váltott ki az erősen előkezelt, előrehaladott, PD-L1-pozitív prosztatarákban szenvedő betegek alcsoportjában, kedvező mellékhatásprofil mellett.

Abida és munkatársai arra keresték a választ, hogy milyen az előfordulási gyakorisága az MSI-H/dMMR-nek prosztatadaganatban és van-e összefüggés az MSI és a klinikai válasz között [18]. 1033 beteg retrospektív vizsgálata során 32 betegnél (3,1%) volt igazolható MSI-H/dMMR. Ebből a 32 betegből hétnél (21,9%) igazolódott csírasejtes mutáció a Lynch-szindrómához kapcsolódó génben. Tizenegy beteg részesült pembrolizumabterápiában. Hat (54,5%) beteg esetében több mint 50%-os PSA-csökkenés volt kimutatható, közülük 4 beteg képalpítóval is regressziót mutatott. 2018 májusában a 6 válaszadó közül 5 még mindig aktív kezelésben részesült, a kezelés megkezdésétől több mint 89 hét telt el. A vizsgálat alapján az MSI-H/dMMR molekuláris fenotípus prosztatarákban rendkívül ritka, ugyanakkor a terápia megtervezése szempontjából rendkívül fontos. Mivel nem minden MSI-H/dMMR fenotípusú betegnél jelentkezik klinikai válasz, további vizsgálatok szükségesek a rezisztencia megértéséhez.

Ígéretes klinikai vizsgálatok mCRPC-ben

PARP-inhibitorok

A poli(ADP-ribóz)-polimerázok (PARP) egy 17 tagú fehérjecsaládot alkotnak. Az enzimes család leginkább tanulmányozott és a humán sejtekben legnagyobb mennyiségben előforduló tagja a PARP-1, amely több doménből álló, igen szerzteágazó sejtbiológiai funkcióval rendelkező fehérje, fontos szerepe van a DNS-hibajavításban, a génexpresszió szabályozásában, jelátviteli folyamatokban, és ezenkívül metabolikus hatásokkal is rendelkezik. A PARP-1 kritikus szerepet tölt be a genom integritásának helyreállításában. A PARP fehérjét az egyszálú DNS-törések aktiválják. DNS-kötő doménjén keresztül hozzákötődik a DNS-törésekhez, majd a kromatin módosítása után önmagát is módosítva leválik a DNS-ről, mellyel lehetővé teszi a DNS-bázisokat kivágó és javító rendszerek működését [21].

Egészséges sejtekben a DNS-kettősspirál-törések kijavításában a homológ rekombinációs javító (homologous recombination repair, HRR) enzim vesz részt, melynek feltétele a működő BRCA- (breast cancer antigén) 1 és BRCA2 gén. Mutáns BRCA1 vagy -2 jelenlétében az enzim nem képes kijavítani a DNS-kettősspirál-töréseket. Ehelyett alternatív és „hibahalmozó” (error-prone) útvonalak aktiválódnak, mint például a „nem homológ vég-a-véghez illesztés” (nonhomologous end joining, NHEJ) útvonal, mely a genom fokozott instabilitásához vezet.

A BRCA1 és BRCA2 tumorszuppresszor génnek tehát szerepe van a DNS-replikáció során jelentkező hibák detektálásában, a hibákat kijavító repair mechanizmusok működésében.

A BRCA1 és BRCA2 csírvonalban bekövetkezett mutációja növeli a prosztatarák kockázatát, különösen a BRCA2-mutáció, melynek jelenléte 65 éves korra a prosztatarák kialakulásának relatív kockázatát jelentősen megemeli. A BRCA1-, BRCA2- és ATM-mutációk szerepet játszhatnak a kasztrációrezisztens állapot kialakulásában is. A csírvonal defektusai mellett a daganatok hibás DNS-repair folyamataiban szerepet játszhatnak a DNS-károsodásra reagáló gének szomatikus mutációi is [22].

Csírasejtes mutáció a betegek több mint 10%-ában mutatható ki, míg szomatikus mutáció az esetek 15–20%-ában. Beltran és munkatársai arra keresték a választ, hogy új generációs tumorszekvenálással, előrehaladott prosztatarákos betegeknél milyen arányban lehet kimutatni mutációkat. A betegek 12%-ánál fordult elő BRCA2-vesztés, 8%-ánál pedig ATM-vesztés. Továbbá a CRPC-ben 19,3%-ban lehet jelen BRCA1-, BRCA2- és ATM-mutáció. Ezek a mutációk egyre gyakoribbá válnak, ahogy a betegség a hormonra érzékeny állapottól halad a kasztrációrezisztens állapot felé [23].

A fentiekből következik, hogy prosztatacarcinómában a PARP-inhibitorok alkalmazása eredményes lehet. A PARP-inhibitorok az enzim DNS-hez kötött aktivált PARP-centrumához kötődnek, megakadályozzák annak diszociációját, csapdába ejtik és gátolják a DNS-bázis-kivágó

mechanizmusokat. A replikálódó sejtekben ez a DNS-kettősspirál töréseihez vezet, ha a replikációs villa eléri a PARP-DNS komplexet. Ép sejtekben, funkcionáló BRCA1, BRCA2 gének jelenlétében a kettős-DNS-töréseket a homológ rekombináns repair mechanizmus javítja. BRCA1- vagy BRCA2-mutáció esetén a homológ rekombináns javító mechanizmus elveszti ezt a funkcióját, és alternatív, kevésbé hatékony repair mechanizmusok lépnek életbe. A normális sejtekben a homológ rekombináció helyreállítja a genomot és lehetővé teszi a túlélést, viszont a repair-defektusos tumorsejtekben a kettős törés fennmarad, mely a tumorsejt-populációban szelektív sejthalált indukál.

Olaparib

Az olaparib volt az első PARP-inhibitor, melyet PC-ben teszteltek, petefészekrákban FDA-indikációval rendelkezik. Fázis I-es vizsgálatban 60, szolid tumorban szenvedő beteg vett részt, akik közül 22 páciens BRCA1- vagy BRCA2-mutációt hordozó volt. A mutációt hordozó emlő-, petefészek- és prosztatarákos betegekben objektív tumorválaszt igazoltak. A betegcsoportban három előrehaladott prosztatarákos beteg is részt vett, egyikük, aki BRCA2-mutációt hordozott, több mint 50%-os PSA-választ mutatott, csontáttétei eltűntek. A kezelés időtartama elnyújtott volt, az 58. héten is még kezelésben részesült [24].

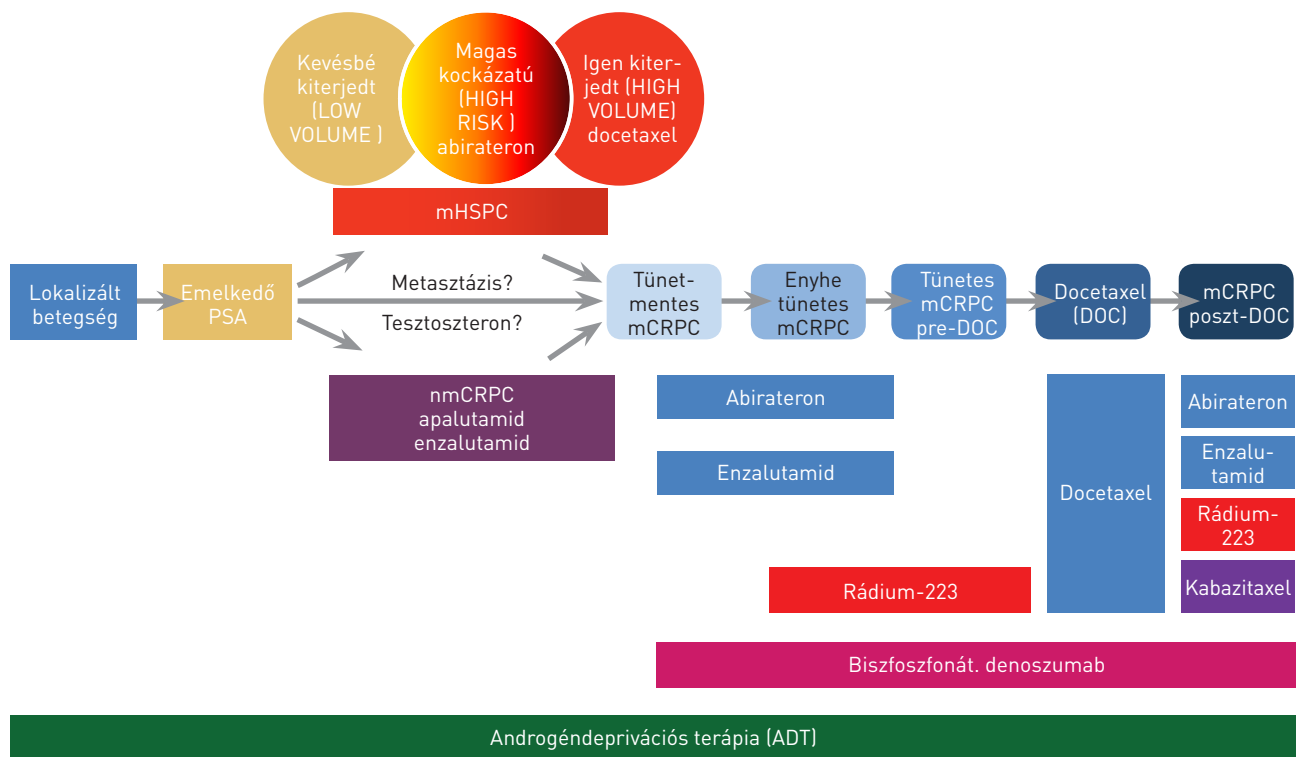
A TOPARP (Trial of PARP Inhibition in Prostate Cancer) fázis II-es vizsgálatba 50, metasztatikus CRPC-ben szenvedő beteget vontak be, akik korábban docetaxel- és abirateron- vagy enzalutamidkezelésben részesültek, az olaparib dózisa 400 mg volt. Az elsődleges végpont a válaszadási arány volt. A betegek 22%-ánál alakult ki több mint 50%-os PSA-csökkenés, 1%-ban képalkotóval igazolt parciális remisszió. Az 50 betegből 16-nál igazoltak DNS-hiba-javító génekben mutációt, ebből 14 beteg mutatott választ. A DNS-repair defektet mutató betegek teljes medián túlélése 13,8 hónap volt, szemben a biomarker-negatív tumoros betegek 7,5 hónapjával ($p=0,05$). A leggyakoribb mellékhatások az anémia (10/50), kimerültség (6/50), leukopénia (3/50), trombocitopénia (2/50) és neutropénia (2/50) voltak [25].

Az ígéretesnek tűnő fázis I-es és II-es vizsgálatokat követően az olaparibot a jelenleg is futó PROFOUND fázis III-as vizsgálatban tesztelik (NCT02987543). Ez a vizsgálat kulcsfontosságú, hiszen amennyiben pozitív eredménnyel zárul, az olaparib új hatásmechanizmusú terápiát jelenthet mCRPC kezelésében és tovább nehezítheti a terápia optimális megtervezését, ugyanakkor a genetikai vizsgálatok elvégzésének szükségessége már egy célzott, precíziós, valóban személyre szabott terápia lehetőségét vetíti elő.

Csontáttétek kezelése CRPC-ben

Biszfoszfonátok

A prosztatarák csontmetasztázisának kialakulása helyén fokozott a csontképződés, amely jellegzetes szklerotikus megjelenést mutat. Az oszteoblasztaktivitással egy időben megnő az



1. ÁBRA. A metasztatikus prosztatarák kezelése. mHSPC: metasztatikus hormonszenzitív prosztatacarcinóma, mCRPC: metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatacarcinóma, nmCRPC: nem metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatacarcinóma

oszteoklasztaktivitás is, mely fokozott csontreszorpcióval és oszteolízissel jár, ezt a folyamatot gátolják a biszfoszfónátok.

A zoledronsav az egyetlen biszfoszfónát, melyet csontáttéteket adó, metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatacaganatban szenvedő betegek csontáttétekkel összefüggő eseményeinek megelőzésére törzskönyveztek. Ebben a betegcsoportban a zoledronsav egy fázis III-as vizsgálat eredményei alapján 15 hónapos terápia során a szeptális események (SRE-k) előfordulását 44%-ról 33%-ra csökkentette a placebokezeléshez viszonyítva. A zoledronsav a betegek átlagos túlélését nem növelte meg szignifikánsan. A terápia tervezésekor fontos az előnyök mellett figyelembe venni a biszfoszfónátok hosszú távú mellékhatásait, többek között a veseelégtelenséget és különösen az állkapocs-oszteonekrózist [26].

Denosumab (Xgeva)

A daganatsejtek parathormonszerű peptid termelésével, illetve a RANK-ligandum expressziójának fokozásával az oszteoklasztok aktivitását potenciózzák. A következményes csontreszorpció során olyan növekedési faktorok szabadulnak fel a csontmátrixból, melyek a daganatsejtek túlélését és proliferációját segítik elő. Ezáltal egy olyan ördögi kör ala-

kulhat ki, mely a csontáttétek progresszióját és folyamatos csonttömegvesztést eredményez.

A RANK-ligandumot gátló denosumab és a csontfelszívódást gátló zoledronsav hatékonyságának összehasonlítására az SRE megelőzésében randomizált, III-as fázisú vizsgálatban került sor. A vizsgálatba korábban intravénás biszfoszfónátkezelésben nem részesült, metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatacaganatos betegeket vontak be. Az egyik betegcsoport négyhetente 4 mg zoledronsavat kapott iv., a másik négyhetente 120 mg denosumabot sc. Az első SRE megjelenési idejének mediánját a denosumab 17,1 hónapról 20,7 hónapra toltta ki a zoledronsavhoz képest, ami 18%-os kockázatcsökkenésnek felel meg. A betegek átlagos túlélésében nem találtak különbséget. Hipokalcémia gyakrabban volt észlelhető a denosumabot kapó betegcsoportban (13% vs. 6%). Állkapocscsont-nekrózis ritkán fordult elő, de megjelenése kissé gyakoribb volt a denosumabbal kezelt betegcsoportban (2,3% vs. 1,3%). A denosumab beszűkült vesefunkciók esetén is adható, szubkután alkalmazása kényelmes. A készítmény csontáttéteket adó szolid tumorban szenvedő betegek csonttal összefüggő szövődeményeinek megelőzésére törzskönyvezésre került [27].

Csontáttétek izotópkezelése

Az oszteoblasztikus vagy kevert csontáttétek környezetében fokozott csontképződés zajlik, így ezeken a csontterületeken megnövekszik a kalciumionok felvétele. A kalciumhoz hasonló szerkezetű radionuklidok (stroncium – ^{89}Sr , rádium – ^{223}Ra) a kalciumhoz hasonlóan közvetlenül beépülnek a csont hidroxipatit kristályaiba, míg a samáriumizotóp (^{153}Sm) csontmátrixba juttatásához speciális szállítómolekulára van szükség, mely a biszfoszfonátokhoz hasonló struktúrájú, a hidroxipatit kristályokhoz kötődő vegyület. A radionuklidok leginkább a fokozott csontképződés területén, azaz az oszteoblasztikus metasztázisok környezetében dúsulnak és fejtik ki hatásukat.

A β -sugárzó radionuklidok (^{89}Sr , ^{153}Sm) teljesen kiszorultak a klinikai gyakorlatból az α -sugárzó izotóp megjelenésével, mert ez utóbbiak bomlása során felszabadult α -részecskék maximum 100 μm mélységig penetrálnak (10 sejt távolság), így a csontvelőt többnyire nem károsítják. Az α -részecskék általában a DNS mindkét szálát károsítják, így lényegesen hatékonyabbak a tumorsejtek elpusztításában, mint a β -részecskék.

Alfaradin ^{223}Ra (Xofigo)

Az α -sugárzó ^{223}Ra az első olyan radionuklidkezelés, mely fázis III-as, randomizált, dupla-vak, placebokontrollált klinikai vizsgálatban (ALSYMPCA) az SRE-k előfordulási gyakoriságának csökkentése mellett a betegek átlagos túlélését is szignifikáns megnövelte. A vizsgálatba 922, progrediáló, tünetekkel járó csontáttétes, kasztrációrezisztens prosztatabeteg betegeket vontak be, akik korábban docetaxelkezelésben részesültek, vagy azt nem vállalták, illetve arra alkalmatlanok voltak. Viscerális áttét jelenléte kizárási kritériumként szerepelt. A betegek 2/3-át randomizálták az experimentális karra, ahol 50 kBq/ ttkg ^{223}Ra -izotópot kaptak négyhetente intravénásan, hat alkalommal [28]. A betegek átlagos túlélését a ^{223}Ra -izotóp a placebokezeléshez viszonyítva 11,3 hónapról 14,9 hónapra

növelte meg. A ^{223}Ra -kezelés az első SRE fellépésének idejét 9,8 hónapról 15,6 hónapra tolta ki, valamint megnövelte az opioid analgetikum szükségessé válásáig eltelt időt is. A ^{223}Ra -kezelést a betegek jól tolerálták. A 3–4-es fokozatú hematológiai mellékhatásokat tekintve neutropénia 1,8 vs. 0,8%-ban, trombocitopénia pedig 4 vs. 2%-ban fordult elő az experimentális és kontrollkaron. A ^{223}Ra -kezelést kapó betegcsoportban a hasmenés [22% vs. 13%] és a hányás [17% vs. 13%] gyakrabban fordult elő, amit a készítmény enterális exkrécója magyarázhat. Ma a kezelés egyedi méltányossági kérelemmel Magyarországon is elérhető.

Nyitott kérdés az optimális szekvencia

Jelenleg arra vonatkozóan, hogy mi lenne az optimális szekvencia, illetve, hogy az új terápiák egymással való kombinációja a betegek számára klinikai előnyt jelenthet-e, nem áll rendelkezésre elég evidencia. Egyelőre nincsenek meg azok a biomarkerek sem, amelyekkel személyre szabott kezeléseket alkalmazhatnánk. A kérdést tovább nehezíti, hogy hogyan kezeljük azokat a betegeket, akik már hormonszenzitív fázisban docetaxel- vagy abirateronkezelésben részesültek. Ami leginkább meghatározhatja a terápiás döntést kasztrációrezisztencia kialakulásakor, hogy a beteg korábban részesült-e docetaxel-, esetleg abirateronkezelésben, az adott terápia mellékhatásprofilja, a zsigeri áttétek megléte vagy hiánya, hogy a betegnek van-e tünete vagy sem, szenved-e egyéb társbetegségekben, fennáll-e esetleges gyógyszer-interakció veszélye, valamint a betegség progressiójának üteme is segíthet némiképp a készítmények optimális időzítésében.

A metasztatikus prosztatabeteg terápiai lépéseinek lehetséges fázisait az 1. ábrán foglaltuk össze.

Tekintettel arra, hogy inkurábilis betegségről van szó, a terápia megválasztásánál törekedjünk az ASCO-panel látzólag könnyen betartható üzenetét megfogadni, miszerint betegeink számára igyekezzünk a legjobb életminőséget biztosítani, amilyen hosszán csak lehetséges.

IRODALOM

1. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. EAU – ESTRO – SIOG Guidelines on Prostate Cancer. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016.pdf>
2. Smith MR, Cook R, Lee KA, et al. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer* 117:2077–2085, 2011
3. Smith MR, Saad F, Oudard S, et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol* 31:3800–3806, 2013
4. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 378:1408–1418, 2018
5. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 378:1408–1418, 2018

6. Küronya Zs, Bíró K, Gyergyay F, Géczi L. Androgénreceptor mediálta folyamatok metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatabetegségben. *Orv Hetil* 158:42–49, 2017
7. NCCN Guideline available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
8. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 26(Suppl 5):v69–v77, 2015
9. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 363:411–422, 2010
10. 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
11. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 371:424–433, 2014
12. 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

13. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 351:1513–1520, 2004
14. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 376:1147–1154, 2010
15. 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
16. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 367:1187–1197, 2012
17. Hansen AR, Massard C, Ott PA, et al. Pembrolizumab for advanced prostate adenocarcinoma: findings of the KEYNOTE-028 study. *Ann Oncol* 29:1807–1813, 2018
18. Abida W, Cheng ML, Armenia J, et al. Analysis of the prevalence of microsatellite instability in prostate cancer and response to immune checkpoint blockade. *JAMA Oncol* 2018, doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5801
19. Ardiani A, Gameiro SR, Kwilas AR, et al. Androgen deprivation therapy sensitizes prostate cancer cells to T-cell killing through androgen receptor dependent modulation of the apoptotic pathway. *Oncotarget* 5:9335–9348, 2014
20. Bishop JL, Sio A, Angeles A, et al. PD-L1 is highly expressed in enzalutamide resistant prostate cancer. *Oncotarget* 6:234–242, 2014
21. Schiewer MJ, Knudsen KE. Transcriptional roles of PARP1 in cancer. *Mol Cancer Res* 12:1069–1080, 2014
22. Lord CJ, Ashworth A. BRCAness revisited. *Nat Rev Cancer* 16:110–120, 2016
23. Beltran H, Yelensky R, Frampton GM, et al. Targeted next-generation sequencing of advanced prostate cancer identifies potential therapeutic targets and disease heterogeneity. *Eur Urol* 63:920–926, 2013
24. Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 361:123–134, 2009
25. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 373:1697–1670, 2015
26. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 94:1458–1468, 2002
27. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 377:813–822, 2011
28. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 369:213–223, 2013