

Az áttétes prosztatatarák gyógyszeres kezelésének aktualitásai

DR. MARÁZ ANIKÓ

Az áttétes prosztatatarák heterogén, egyidejűleg tartalmaz androgénreceptor-dependens és androgénreceptor-independens sejtvonalkat. Az új ajánlások a hormon- és a kemoterápia együttes alkalmazását javasolják *de novo* áttétes, hormonszenzitív, kemoterápiára fitt esetben, valamint szekvenálisan a kasztrációrezisztencia elérése után. A betegek túlélése jelentősen meghosszabbítható, ha minden rendelkezésre álló terápiás lehetőséget kihasználunk.

A prosztatatarák (PC) világszerte a férfiak leggyakoribb daganatos betegsége, daganat okozta halálozásukban a második helyen áll. Magyarországon évente kb. 3000 új prosztatatarákot diagnosztizálnak, és 1000–1200 beteget veszítünk el a kórkép miatt.¹ A prosztatatarákos betegek több mint 40%-a válik áttétesse az adekvát gyógyszeres vagy sebészi kasztráció és lokális ellátás ellenére.¹ Az újonnan diagnosztizált betegek 5–30%-ának már vannak áttétei a felismerés időpontjában. Ők többnyire jó általános állapotban élnek, így jelentős igény fogalmazódott meg a terápiás lehetőségek bővítésére.

Az áttétes, kasztrációrezisztens prosztatatarákos betegek (mCRPC) kezelésére a docetaxel (D) törzskönyvezése és elterjedése² után 2010-től számos új, túlélést javító készítményt fogadtak be Európában is, köztük a taxánrezisztenciát áttörő új generációs taxánt, a cabazitaxelt (Jevtana),³ a szelektív androgénbioszintézis-gátló abirateron acetátot (Zytiga),^{4,5} az androgén jelátviteli utat és receptort blokkoló enzalutamidot (Xtandi),^{6,7} valamint a csontáttétekre célzottan ható alfa-sugárzó izotópot tartalmazó rádium-223-at, másik nevén alfaradint (Xofigo)⁸ (1. táblázat).

A fenti készítmények elterjedése kapcsán új terápiás lehetőségekkel és

ismeretekkel bővült tudásunk, s emiatt átértékelődnek, finomodnak az áttétes prosztatatarákos betegek gyógyszeres kezelésének döntési pontjai. Közleményünk aktualitását az adja, hogy beszámoljunk erről a dinamikus fejlődésről, valamint a jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján segítséget nyújtunk a gyakorló klinikusok és onkoteamok számára a gyakran nem könnyű, de esetenként optimális terápia kiválasztásában. A terápiás lépések főbb fázisait az 1. ábra foglalja össze.

1. DÖNTÉSI PONT

ÚJONNAN FELISMERT HORMONNAIV ÁTTÉTES PC HATÉKONY KEZELÉSE ANDROGÉNDEPRIVÁCIÓ MELLETT KORAI DOCETAXELLEL

Az utóbbi években egyre szélesebb körben válik ismertté és igazoltá az a szemlélet, mely szerint az áttétes prostatadaganatok egyszerre tartalmaznak hormonszenzitív



DR. MARÁZ ANIKÓ

PhD, egyetemi adjunktus, Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika

és hormonrezisztens sejtvonalkat. Emiatt a betegek életkilátásai jelentősen javíthatók, ha megfelelő időzítéssel kihasználjuk a hormonterápiás és kemoterápiás lehetőségeket is.

Ezt az elképzelést támasztja alá az áttörő eredmény is, mely szerint a frissen diagnosztizált, hormonszenzitív metastatikus betegek kezelésében, különösen nagy kiterjedésű áttétek esetén, az

01. TÁBLÁZAT

Teljes túlélési adatok áttétes, kasztrációrezisztens prosztatarákban (mCRPC) a klinikai vizsgálatok tükrében

| VIZSGÁLAT | GYÓGYSZEREK | N | INDIKÁCIÓ | HR (95%-OS MT) | ΔOS (HÓ) |
|---------------------------|--------------------------|------|---|-------------------|----------|
| ▶ TAX-327 ² | DOC/P vs. mito/P | 1006 | mCRPC, tünetes/nem | 0,76 (0,62–0,94) | +2,9 |
| ▶ IMPACT ⁴ | Sipuleucel-T vs. placebo | 512 | mCRPC (pre-DOC), tünetmentes/tünetes, nincs zsigeri áttét | 0,78 ([0,61–0,98) | +4,1 |
| ▶ TROPIC ³ | CBZ/P vs. mito/P | 755 | mCRPC (poszt-DOC) | 0,70 (0,59–0,83) | +2,4 |
| ▶ COU-AA-301 ⁴ | ABI/P vs. P | 1195 | mCRPC (poszt-DOC) | 0,74 (0,64–0,86) | +4,6 |
| ▶ COU-AA-302 ⁵ | ABI/P vs. P | 1088 | mCRPC (pre-DOC), tünetmentes/tünetes, nincs zsigeri áttét | 0,81 (0,70–0,93) | +4,4 |
| ▶ AFFIRM ⁶ | ENZ vs. placebo | 1199 | mCRPC (poszt-DOC) | 0,63 (0,53–0,75) | +4,8 |
| ▶ PREVAIL ⁷ | ENZ vs. placebo | 1717 | mCRPC (pre-DOC), tünetmentes/tünetes | 0,71 (0,60–0,84) | +4,0 |
| ▶ ALSYMPCA ⁸ | Rádium-223 vs. placebo | 921 | mCRPC (poszt-DOC vagy DOC alkalmazatlan) | 0,70 (0,55–0,88) | +2,8 |

HR (hazard ratio): relatív házárd; MT: megbízhatósági tartomány; DOC: docetaxel; ABI: abirateron acetát; ENZ: enzalutamid; CBZ: cabazitaxel; P: prednizolon; OS: teljes túlélés

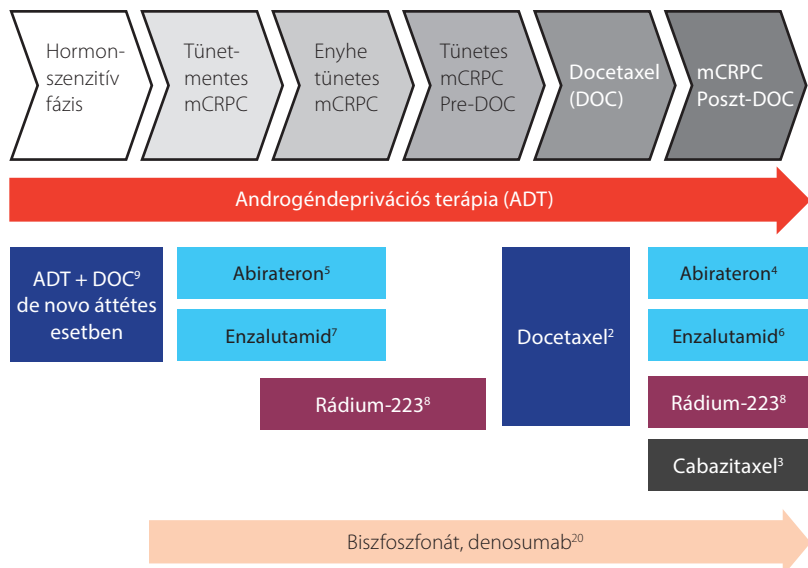
androgéndeprivációs terápia (ADT) mellett indított korai kemoterápiával jelentős mértékben javítható a túlélés. Három nagy prospektív klinikai vizsgálat is elemezte a korábban egyedül alkalmazott ADT-vel szemben az ADT mellett, csaknem azzal egy időben (3 hónapon belül) indított docetaxel hatásosságát. A CHAARTED⁹ és STAMPEDE¹⁰ vizsgálatok eredményei egyértelmű túlélési előnyt mutattak a teljes betegpopulációban, ami a francia GETUG-15 vizsgálat nagy kiterjedésű, nagy kockázatú alcsoportjában is kimutatható volt.¹¹ Napjainkig már csaknem 3000 beteg adatai alapján javasolható a docetaxel korai alkalmazása (ADT indítása után 120 napon belül, 75 mg/m² dózisban, 3 hetente ismételve, 6 ciklusban, prednizolon nélkül, off-label) a fenti stádiumban minden, kemoterápiára alkalmas betegnél, amint azt a nemzetközi ajánlások is megfogalmazzák. Kiemelten fontos a docetaxel alkalmazása a CHAARTED vizsgálatban „nagy volumenű” betegséggként definiált esetekben (viszcerális áttét jelenléte és/vagy négy vagy több csontáttét esetén, amelyek közül legalább egy a medencecsontokon vagy a gerincoszlopon található), a hormonszenzitív fázis megnyújtása céljából.

A docetaxel korai alkalmazása mellett a betegek életminősége is változik. Az első 3 hónapban kedvezőtlenebb a kemoterápiás ágon, de ez 4,5 hónap után kiegyenlí-

tődik, majd ezt követően folyamatos javulást mutat az ADT monoterápiához képest a CHAARTED vizsgálat életminőségi eredményei alapján.

01. ÁBRA

A terápiás lépések fázisai áttétes prosztatarákban



2. DÖNTÉSI PONT

A KASZTRÁCIÓREZISZTENCIA DEFINÍCIÓJA MEGVÁLTOZOTT (2. TÁBLÁZAT)

A CRPC fogalmát éveken keresztül a kasztrációs tesztoszteronszint mellett kialakuló biokémiai progresszió, vagy a RECIST szerinti a lágyrészekben, vagy a csontokon megjelenő két vagy több új lézió alapján definiált progresszió jelentette, amennyiben a másodlagos hormonmanipulációk és a legalább 4 hete alkalmazott antiandrogén-megvonás sem jártak sikerrel. A hagyományos antiandrogének hatására azonban a betegek túlélése 5% alatt maradt.

A CRPC kialakulásának hátterében többféle mechanizmus állhat. Termelődhetnek androgének a mellékvesében és a prosztata tumorsejtjeiben is. Előfordulhatnak az androgénreceptor (AR) számának, típusának anomáliái, túlzott expresszió vagy mutáció formájában, de kialakulhat nagy számban az AR ún. splice variánsa is, amely a ligandkötő hely elvesztése miatt nem köti meg a hormonkészítményeket, így azok nem tudják gátló hatásukat kifejteni. Fentiek közül bármelyik következik is be, a kasztrációs tesztoszteronszint ellenére a tumor növekedni fog. Az új generációs androgénbioszintézis-gátló vagy AR-blokkoló készítmények mellett azonban jelentősen meghosszabbodott a teljes túlélés, s e készítmények vizsgálatában nem volt szükség a hagyományos antiandrogének megelőző alkalmazására, cseréjére vagy megvonására.^{5,7} Fenti okok miatt a betegek életkilátásaival együtt a CRPC definíciója is megváltozott.

A European Association of Urology (EAU) 2016-os irányelve¹² alapján a CRPC megállapításának már nem feltétele a másodlagos hormonmanipuláció kivitelezése.

02. TÁBLÁZAT ▼

A kasztrációrezisztencia új definíciója

► **Kasztrációs szinten lévő szérumszint-tesztoszteronszint:** <50 ng/dl vagy 1,7 nmol/l

ÉS

► **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 VAGY

► **Radiológiai progresszió:** legalább két új csontlézió megjelenése a csont izotópos vizsgálatában vagy RECIST szerinti lágyrészt progresszió

Irodalmi adatok¹² alapján

Ennek igen nagy jelentősége van, hiszen a kevésbé eredményes előző generációs antiandrogének helyét átvehetik az új generációs, effektívebb készítmények.

Hazánkban a korai docetaxel kemoterápia révén megnyújtott hormonszenzitív fázis után kialakuló CRPC esetén a finanszírozás azonnal lehetővé teszi az új hormonterápiák (összefoglaló néven: androgénreceptor target készítmények, ART) alkalmazását.

3. DÖNTÉSI PONT

A TÜNEMENTES ÉS ENYHE TÜNETES mCRPC TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEI AZ ABIRATERON ÉS AZ ENZALUTAMID

A CRPC kialakulásakor a fent részletezett definíció alapján gyakran tünetmentes (vagy enyhén tünetes) betegekkel találkozunk. Ezeknek a betegeknek a kezelésére az eredményes klinikai vizsgálatok alapján

javasolható opciók az új típusú, szájon át szedhető ART készítmények.

Az androgénpriváció ellenére a tumorsejtekben megfelelő mennyiségű tesztoszteron-„előanyag” lehet, mely tesztoszteronná alakulhat ún. intrakrin módon, illetve androgén szintetizálódhat endokrin mechanizmussal is koleszterinből vagy progeszteronból, aminek hatására beindulhat a betegség progressziója. Ezeken az endokrin és intrakrin, enzimek által katalizált utakon keresztül a CYP17 enzim gátlásával fejt ki hatását az abirateron acetát a herében, a mellékvesében és a prosztata tumorsejtjeiben egyaránt.^{4,5} Az androgénbioszintézis többlépcsős enzimatisz blokkolásának következménye az ACTH-szint és ennek hatására az aldoszteronszint emelkedése. A potenciálisan kialakuló mineralokortikoid jellegű mellékhatások kivédhetőek kis dózisú prednizolon (P) rutinszerű kiegészítő alkalmazásával.¹³

Az androgénreceptor szignálút három ponton történő blokkolásán keresztül fejt ki hatását az enzalutamid: gátolja az androgén AR-hez kötődését, az AR nukleáris transzlokációját, valamint az AR általi mediálta DNS-kötődést is.^{6,7}

Mindkét készítményt tünetmentes és enyhén tünetes mCRPC-s betegeken vizsgálták, placebokontrollos (pl. abirateron + P vs. P + placebo), III. fázisú vizsgálatban, ha kemoterápia indítására még nem volt szükség (COU-AA-302 és PREVAIL vizsgálatok). A kezelés hatására jelentősen javult az elsődleges végpontként kitűzött radiológiai progresszió mentes és teljes túlélés. További jelentős előny volt, hogy a kemoterápia elindításának időpontja akár 10–17 hónappal is kitolódott, valamint az opioid használatáig eltelt idő is megnyúlt^{5,7} (1. táblázat). Különösen kedvezők az eredmények a teljesen tünetmentes betegek esetében, abirateron alkalmazása mellett 4 évnél hosszabb medián teljes túlélést publikáltak.

A teljesség kedvéért meg kell említeni a sipuleucel-T-t, az első celluláris im-

munterápiás készítményt az áttétes PC kezelésében. A terápia során a betegek től leukoferezissel monoklonális sejteket izolálnak, majd prosztata savi foszfatázzal (PAP) és granulocita-makrofág kolóniastimuláló faktorról (GM-CSF) jelölve a saját mononukleáris sejteket visszaadják a betegnek 2 hetente, összesen háromszor. Az IMPACT vizsgálatban is tünetmentes vagy minimálisan tünetes mCRPC-s betegeket kezeltek. A medián teljes túlélés szignifikánsan kedvezőbb volt sipuleucel-T-kezelés hatására a placebóval összehasonlítva.¹⁴ A készítményt csak az FDA fogadta be, európai törzskönyve nincs. Alkalmazása nem terjedt el széles körben a beavatkozás bonyolultsága és költséges volta miatt.

4. DÖNTÉSI PONT

TÜNETES mCRPC ESETÉN, HA NINCS ZSIGERI ÁTTÉT, KEZELÉSI OPCIÓ A RÁDIUM-223

A rádium-223-diklorid (alfaradin) alfa-részecskéket sugárzó izotópot tartalmazó csonttarget terápia, amely a csont kortikális állományában kialakult áttétek köré képződő új csont fő szervetlen alkotórészébe, a hidroxipatitba épül be a kalcium helyére („kalciummimetikum”). Az alfa-részecskék nagy méretű, magas LET (lineáris energiaátvitel) értékű részecskék, ezáltal gyakrabban okoznak kettős DNS-lánc-töréseket és tumorsejtpusztítást, mint a korábban alkalmazott, béta-részecskéket sugárzó izotópok. Hatótávolságuk rövid, 2–10 sejtméretű, emiatt csekély a csontvelői penetráció, limitált a hematológiai toxicitás.

Az alfaradin törzskönyvező vizsgálatában (ALSYMPCA) a daganatos csontfájdalomra rendszeresen fájdalomcsillapítót

szedő, csontszcintigráfiával bizonyítottan legalább két csontáttéttel rendelkező CRPC-s betegeket kezeltek, akiknél a zsigeri áttétet kizárták (3 cm-nél nem nagyobb nyirokcsomó megengedett volt), és docetaxel kemoterápia alkalmazása után progresszió alakult ki, illetve a beteg kemoterápiára nem volt alkalmas vagy nem vállalta azt. Az alfaradint 4 hetente egy infúzió formájában, 6 hónapon át alkalmazzák nukleáris medicina szakemberek irányításával; hatására javult a teljes túlélés, az első tünetes csonteseményig (SRE), az alkalikusfoszfatáz-, valamint a PSA-progresszióig eltelt idő és a betegek csontfájdalma is⁸ (1. táblázat).

A nemzetközi kiterjesztett vizsgálat (iEAP) és az ALSYMPCA betegek közül azok profitáltak a kezeléssel, akik csaknem végig kapták a 6 hónapos terápiát (azaz 5-6 injekciót adtak be nekik), az ő túlélésük háromszor hosszabb volt a kevesebb injekciót kapó betegeknél. A betegek gondos kiválogatása különösen fontos ennél a terápiánál. Jogos kérdésként merül fel a kezelőorvosokban, hogy mi történik a fél év alatt a betegek csontrendszeren vagy kortikális állományon kívüli daganatsejtjeivel, hiszen a rádium-223-kezelés ezekre már nem tudja kifejteni daganatellenes hatását. Csaknem 1600 beteg adatait áttekintve a kedvezőbb hatás prediktív változói közé tartoztak az enyhébb fájdalom, az ECOG 0-1 státusz, az alacsonyabb kiindulási PSA-szint (<141 µg/ml), a magasabb hemoglobinszint (>100 g/l), azaz a kevésbé előrehaladott stádiumú betegség.¹⁵

A rádium-223 nem alkalmazható docetaxellel együtt, és hazánkban az új generációs hormonkészítményekkel együtt sem. Jelen ismereteink alapján megfelelő pozicionálása lehet, ha rendszeresen (lehetőleg még nem opioid) fájdalomcsillapítót szedő, nem anémiás mCRPC-s betegek számára választjuk, amikor az izotópos kezelés mellett az opcionális másodlagos hormonmódulációk még elvégezhetők.

5. DÖNTÉSI PONT

DOCETAXEL INDIKÁCIÓJA KASZTRÁCIÓREZISZTENCIA ESETÉN

A docetaxel + prednizon kemoterápia hatásosságát és túlélést javító eredményeit 2004 óta jól ismerjük és széles körben alkalmazzuk. Fennáll ez a kezelési opció az mCRPC minden stádiumában, az újabb gyógyszerek indikációi mellett, különösen ECOG 0-1 betegeknél, viscerális áttét jelenlététől függetlenül. A docetaxel és célzott vagy immunterápiás készítmények kombinációjának számos negatív vizsgálatát publikáltak, emiatt jelenleg is a docetaxel az aranystandard terápia.

Napjainkban újabb kérdés, hogy a hormonszenzitív fázisban alkalmazott korai docetaxelkezelés után kialakuló progresszió esetén újra ugyanezt a kezelést válasszuk-e. Bár erős evidenciák egyelőre nem állnak rendelkezésre, a GETUG-15 vizsgálatban a korai docetaxel után progrediáló betegek felénél egyáltalán nem javult a PSA, másik felükön pedig a PSA-csökkenés alig érte el az 50%-ot, szemben a csak ADT után adott docetaxellel elért 80%-os, sokkal kedvezőbb PSA-válással. Ez az eredmény nem jelöli ki a választandó kezelést, de azt sugallja, hogy a docetaxel nem optimális döntés.¹⁶

6. DÖNTÉSI PONT

MILYEN TERÁPIÁT ALKALMAZHATUNK A DOCETAXEL HATÁSTALANNÁ VÁLÁSA UTÁN?

Az elmúlt években törzskönyvezett legtöbb készítmény (abirateron, enzalutamid, rádium-223, cabazitaxel) a docetaxel alkalmazása mellett vagy után kialakult progresszió esetén is rendelkezésre áll.

A docetaxelrezisztencia kialakulásának számos oka lehet, hátterében állhat az MDRp (multi-drug rezisztencia protein, más néven P glikoprotein) vagy egyéb transzporterek fokozott, hibás működése; a mikrotubulusok overexpressziója vagy mutációja miatt károsodott kötődés a béta-tubulinhoz; a mikrotubulus bázisú transzportnak az AR-ek mutációja miatt kialakuló hibája; vagy az apoptotikus mechanizmusok hibája is. Mivel a mechanizmusok igen összetettek, az áttétes CRPC szövetei heterogénné válnak, egyidejűleg tartalmazhatnak AR-dependens és AR-independens tumorsejteket. A betegek kezelését úgy kell megtervezni, hogy lehetőség szerint minden terápiás lehetőséget egymás után kiaknázhassunk.

Az abirateron-P és az enzalutamid (összefoglaló néven: ART szerek) docetaxel utáni alkalmazásának nagy betegszámmal, jól tervezett, randomizált klinikai vizsgálatai (COU-AA-301 és AFFIRM) a túlélés javulását eredményezték placebohoz képest.^{4,6} Mindkét készítmény mellett jelentősen javult a betegek életminősége is. Ezek voltak az első áttörő eredmények, amelyek a docetaxel hatástalanságát követően minőségi életmeghosszabbítást hoztak az mCRPC-s betegeknek. Fentiek alapján mindkét készítmény megfelelő választás lehet a docetaxel sikertelen alkalmazása után.

A rádium-223, mint azt már részleteztük, rendszeresen fájdalomcsillapítót szedő, dominálón csontáttétes betegek esetében alkalmazható docetaxel után is. Bár a csontfájdalom csökkenését, a vázrendszerrel összefüggő események későbbre tolódását és a túlélést ebben a stádiumban is javítja placebohoz képest, mégis kedvezőbb eredmények érhetők el, ha a módosított korábbi stádiumban alkalmazzák.⁸

A cabazitaxel (CBZ) volt az első olyan új taxánvegyület, melyet a docetaxelrezisztencia áttörésére fejlesztettek ki a docetaxel + prednizolon kemoterápia sikertelensége után. A TROPIC vizsgálatban szignifikánsan kedvezőbb teljes túlélési eredményt mutatott a kontrollágon alkalmazott mitoxantron kemoterápiához képest (1. táblázat).³ A TROPIC vizsgálat betegei közül kiemelkedően profitáltak a cabazitaxelkezelésből azok, akik reagáltak a docetaxelre, de a kezelés befejezése után 3 hónapon belül progrediált a betegségük (halálzási arányuk 48%-kal csökkent).¹⁷

Minden új kemoterápia bevezetésekor óvatosságot igényel a súlyos mellékhatások elkerülése. Ez a cabazitaxel adásakor elsősorban a lázas neutropeniás epizódok megelőzését jelenti. A kiterjesztett hozzáférési program (EAP) vizsgálataiban a granulocita-kolóniastimuláló faktor (G-CSF) gyakoribb használatával jelentősen csökkenthető volt a toxicitás és biztonságosabbá vált a kezelés. Emellett a betegek életminőségében a kérdőívek alapján tendenciaszerű javulás volt detektálható. A legalább 3-as grádusú neutropénia nagy előfordulási aránya miatt kezdeményezték 20%-kal alacsonyabb dózisban is (20 vs. 25 mg/m²) a cabazitaxel hatásosságának és biztonságosságának értékelését. A PROSELICA vizsgálatból megtudtuk, hogy a cabazitaxel dózisának csökkentése nem befolyásolja érdemben a betegség kimenetelét, de a toxicitás kedvezőbbé válik.

Felmerülhet a docetaxelre jól reagáló betegek esetében a „docetaxel rechallange” is. Tekintettel arra, hogy az új készítmények túlélést javító eredményei prospektív, nagy betegszámú vizsgálatokban születtek, az újkezelés adatai viszont kis esetszámú vagy retrospektív publikációkból származnak, elsőként a magasabb szintű evidenciákkal támogatott terápiák közül kell választani.

7. DÖNTÉSI PONT

MILYEN TERÁPIÁS SORRENDET VÁLASSZUNK DOCETAXEL HATÁSTALANSÁGA UTÁN?

Talán ez az egyik legkritikusabb kérdés a kezelőorvosok és a betegek számára. A kasztrációrezisztens betegknél gyakori (44%) a zsigeri áttét, a megfelelő CT- és izotópos képalkotó vizsgálatokat rutinszerűen el kell végezni. A zsigeri áttétek megléte vagy hiánya, valamint a betegség progressziójának üteme segíthet némiképp a készítmények optimális időzítésében, mégis a terápiás szekvenciáról egyértelmű, magas evidenciaszintű adatok jelenleg nem állnak rendelkezésre.¹²

A docetaxel utáni kezelések sorrendjével foglalkozó közlemények molekuláris modelleken, adatbázis-elemzéseken és retrospektív adatokon alapulnak. Azt sugallják, hogy amennyiben csak egyetlen terápiás vonal történik a docetaxel után, közel hasonló eredményességű a cabazitaxel és az androgénreceptor target terápia. Két docetaxel utáni kezelési vonal alkalmazása viszont kedvezőbb túlélést eredményez, mint egyetlen kezelési vonal, bármely terápiás sorrend esetén.¹⁸ Ha együttesen három kezelési vonal alkalmazható, a docetaxel-cabazitaxel-ART szekvencia kissé előnyösebbnek tűnik a docetaxel-ART-cabazitaxel szekvenciánál.¹⁹ Ennek pontos okát és mechanizmusát még ismerjük, de akár 4 éves medián teljes túlélés is elérhető a CRPC-s betegek-nél. Ez a szekvencia különösen javasolható a docetaxelre reagáló és utána gyorsan progrediáló esetekben.

Bár hazánkban nincs rá lehetőség, felmerülhet a kérdés, hogy van-e értel-

me egymás után alkalmazni különböző ART készítményeket, azaz abirateront és enzalutamidot. Az ART kezelések után nagyobb arányban fordulnak elő AR-mutációk és -variánsok, melyek miatt a következő AR célpontú kezelések potenciálisan kevésbé lesznek eredményesek. Ha docetaxel után ART-ART szekvencia történt, kedvezőtlenebb volt a kimenetel, mint ART és cabazitaxel alkalmazásával.¹⁹

SZUPPORTÁCIÓ, VÁZRENDSZERI ESEMÉNYEK KIVÉDÉSE

Az áttétes prosztatarákos betegek kezelésekor is a megfelelő életminőségben meghosszabbodó túlélés a legfontosabb cél. Emiatt a fenti kezelési lehetőségeken túl továbbra is lehetőség van a korábban törzskönyvezett, a túlélést nem, de az életminőséget javító készítmények közül a mitoxantron és az estramustin adására is, valamint a betegek megfelelő szupportációjára a terápiák idején. Nagyon fontos, hogy a kasztrációrezisztencia megtartásához szükséges az androgénpriváció folytatása mindvégig a betegek további kezelése során.

A prosztatarákban szenvedő betegek-nél áttét leggyakrabban a csontrendszerben alakul ki, progresszió mellett 79%-ban. A biszfoszfonátok hatására csökkent az SRE-k aránya CRPC-s betegeknél, emiatt alkalmazása standard módszernek tekinthető prosztatarák csontáttéteinek ellátásában. A RANKL-gátló denosumab a csontáttétek következményeit megelőző újszerű készítmény, törzskönyvező vizsgálatában szignifikánsan késleltette az első és a többszörös SRE-ig eltelt időt a zoledronsavhoz képest.²⁰ Mindkét típusú készítmény hatásosságát igazolták kasztrációrezisztens betegeken, kalcium- és D-vitamin-pótlás mellett.

ÖSSZEGZÉS

Az előrehaladott prosztatarák heterogén daganat, egyidejűleg tartalmaz AR-dependens és AR-independens tumorsejteket. Nem versenghetnek a hormon- és ke-

moterápiák, mindkettő szükséges része a modern kezeléseknél a frissen felismert, hormonszenzitív, áttétes, kemoterápiára alkalmas férfiak esetében, valamint a kasztrációrezisztencia elérése után is.

A kasztrációrezisztencia kialakulását követően ADT melletti progressziókor, ha a tesztoszteron kasztrációs szinten van, aminek adekvát felismeréséhez és megfelelő ellátásához elengedhetetlen egy jól működő multidiszciplináris team.

A betegek életkilátásai tovább javíthatók a gyógyszeres kezelések optimális időben történő alkalmazásával, melyben jelenleg adatbázis-elemzések és retrospektív adatok segíthetnek, tekintettel a csekély mennyiségű evidencián alapuló szekvenciaeredményre.

A túlélés jelentősen meghosszabbítható, ha minden rendelkezésre álló terápiás lehetőséget sikerül kiaknázni a betegek optimális individuális ellátása során. A jövőben végzendő klinikai vizsgálatok várhatóan választ adnak majd a hatásos kezelési módok, az optimális szekvenciák és terápiás kombinációk forrongó kérdéseire, a további biztató eredmények pedig perspektivikusabb jövőbeli kezelési lehetőségeket sugallnak a fenti betegpopuláció számára.



Levelezési cím:
dr.aniko.maraz@gmail.com



Irodalom:

1. Bíró K, Géczi L. A prosztatarák epidemiológiája és etiológiája. In: Géczi L, Kásler M, szerk. *Proszttararak*. Zafri Press, Bp., 2013, 3–5
2. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502–512
3. 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* 2010;376:1147–1154
4. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301

randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13:983–992

5. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138–148
6. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187–1197
7. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424–433
8. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213–223
9. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:737–746
10. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1163–1177
11. Gravis G, Boher JM, Joly F, et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol* 2016;70:256–262
12. Mottet N, et al. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016.pdf>
13. Attard G, Reid AH, Yap TA, et al. Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *J Clin Oncol* 2008;26(28):4563–4571
14. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411–422
15. Saad F, Keizman D, O'Sullivan JM, et al. Analysis of overall survival by number of radium-223 injections received in an international expanded access program (iEAP). *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl):Abstract No. 5082
16. Lavaud P, Gravis G, Legoupl C, et al. Efficacy and tolerance of treatments received beyond progression in men with metastatic hormone-naïve prostate cancer treated with androgen deprivation therapy (ADT) with or without docetaxel in the GETUG-AFU 15 phase III trial. *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl):abstract No. 5080
17. De Bono JS, Sartor O, Geffriaud-Ricouard C, et al. Cabazitaxel shows a consistently greater survival benefit. *Nowotwory J Oncol* 2014;64(1):1–6
18. Oudard S, Delanoy N. Updated results of the FLAC European database of metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts) treated with life extending therapies in post-docetaxel (D) setting. *Eur J Cancer* 2015 ;51:Abstract No. 2541, poster presentation, ECC 2015
19. Maine F, Caffo O, Vecchia A, et al. Sequencing new agents after docetaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Crit Rev Hematol Oncol* 2015;96:498–506
20. Boér K. Csontáttét kezelése. In: Bodoky Gy, Kopper L, szerk. *Urogenitális onkológia*. Medicina, Bp., 2011, 158–161