

A hosszú távú kabazitaxelkezelés „titkai”

DR. VARGA LINDA, DR. MARÁZ ANIKÓ

BEVEZETÉS

A kabazitaxel (KBZ) hatásmechanizmusa alapján alkalmas prosztataadaganatos betegeknek a docetaxel (DOC) mellett kialakuló rezisztencia áttörésére, ezáltal képes tovább javítani a kasztrációrezisztens, átítes prosztataadaganatos (mCRPC) betegek túlélését.¹ Esetbemutatásunk fő célja a KBZ-kezelés indikációjának, a terápia során jelentkező „buktatóknak”, valamint a kemoterápia és a szupportív ellátás kombinációjával elérhető hosszú távú eredményeknek az ismertetése.

Kiindulási diagnózis. 56 éves betegünknek 2004 nyarán vizeletürítési panaszok miatt indult urológiai kivizsgálás. A kiindulási prosztataspecifikus antigén (PSA) értéke 92 ng/ml volt. Prosztatabiopszia mindkét lebeny adenocarcinómáját (Gleason score 3+3=6) igazolta. Akut vizeletelakadás miatt transurethralis prosztatareszekció is szükséges volt, szövettana Gleason score (3+4) 7-es adenocarcinómát igazolt. Staginget ekkor nem végeztek, valószínűleg II-es stádiumú (cT2c Nx Mx) volt az alapbetegsége. Magas kockázatú prosztataadaganata ellenére radikális műtét vagy sugárterápia nem történt.

Androgén deprivációs terápia (ADT). 2004. 09-től ADT indult (leuprorelin depot 11,25 mg injekció 3 havonta, antiandrogénnel, majd mono-leuprorelininterápia).

PSA-emelkedés miatt 2009. novemberől antiandrogén-visszaállítás (bicalutamid), ill. antiandrogén-csere (nilutamid) történt, majd 2011. júniustól triptorelinre váltás. (1. ábra). Urológiai kezelése közben

többször vált szükségessé konzervatív ellátás vizeletürítési panaszok, éjszakai dysuria, vesehomok, prosztatagyulladás miatt.

Lokoregionális progresszió, nmCRPC (nonmetasztatikus CRPC), sugárkezelés.

2015 márciusára éjszakai dysuriás panaszai fokozódtak, vizeletretenciója jelentős lett, palliatív transurethralis prosztatareszekció elvégzése történt. A szövettan Gleason score (4+5) 9-es invazív acináris prosztataadenocarcinómát igazolt.

Az elvégzett mellkas-, has-, kismedence- (m-h-km) CT mindkét oldalon patológias praesacralis, parailiacalis és obturator nyirokcsomókat, a prosztátának megfelelően vaskos körkörös lágyszöveti képletet és a periprostatikus zsírtér beszűrttségét detektálta (2. ábra). Egyéb szervek és csontok kóros eltérést nem mutattak (cT3 cN1 M0). Csontizotóp-vizsgálat elérési akadály miatt nem történt.

A triptorelin monoterápia fenntartása mellett 2015 nyarán 3 dimenziós CT tervezést követően definitív kismedencei sugárkezelésben részesült lineáris gyorsítóval, 1,8 Gy frakció dózissal a kismedencei nyirokrégióra 45 Gy, a prosztata és ondóhólyag területére 59,4 Gy, a prosztátára 73,8 Gy összdózisban. A besugárzást a sugárkezelés közben jelentkező vizeletelakadás és felhelyezett hólyagkatéter miatt fenti dózissal komplementáltuk. A katétereltávolítási kísérletek sikertelennek bizonyultak. 2015 decemberében a heges hátsó húgycső transurethralis reszekcióját végezték, ezt követően vizelete normálisan ürült.



DR. VARGA LINDA

Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika, Szeged

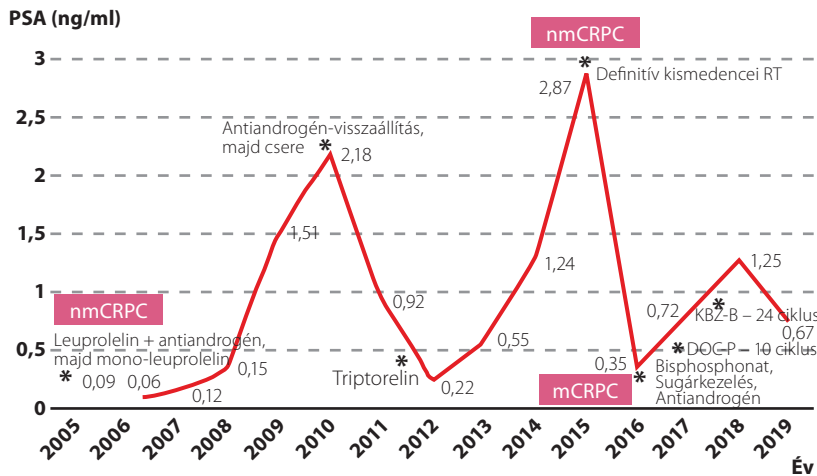


DR. MARÁZ ANIKÓ

Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika, Szeged

01.
ÁBRA

A beteg PSA-értékeinek időbeli változása és terápiás lépései



DOC-P: docetaxel + prednisolon, KBZ-P: kabazitaxel + prednisolon, mCRPC: metasztatikus kasztrációrezisztens prosztata-carcinoma, nmCRPC: nem metasztatikus kasztrációrezisztens prosztata-carcinoma, nmHSPC: nem metasztatikus hormonszenzitív prosztata-carcinoma, PSA: prosztataspecifikus antigén, RT: radioterápia

Távoli disszemináció, mCRPC. 2016. januárban mélyvénás thrombosis és szövődményes kétoldali tüdőembolizáció miatt belgyógyászati ellátása történt, terápiás dózissal LMWH beállításával. 2016. márciusban ismételt vizeletelakadás miatt állandó katéter felhelyezése történt. A PSA 2016. májusban emelkedni kezdett (1,31 ng/ml) kasztrációs tesztoszteron- (<0,43 nmol/l) szint és az LHRH-analóg mellett. CT-vizsgálaton paraaortikus lymphadenomegalia, csontizotóp-vizsgálaton multiplex csontmetasztázis (koponyán, gerincen, bordákon, a vállövet alkotó csontokban és a femurokban) jelent meg.

A triptorelinkezelés folytatása mellett bisphosfonat-terápia indult, a kisugárzó mellkasi fájdalmat okozó háti V-VI. csigolyák metasztázisának palliatív sugárkezelése (10×3 Gy) történt, melyre a beteg panaszmentessé vált. Kérésére, a tünetmentesség

miatt az LHRH-analóg mellé ismét antiandrogén adása történt ciproteron-acetát formájában, szoros kontroll mellett, mivel a kemoterápiát még nem vállalta.

2016. júliusi kontroll m-h-km CT mediastinális, hiláris és retroperitonealis lymphadenomegaliát, a thoraco-lumbalis csigolyák szklerotikus átépülését írta le, a kismedencében érdemi nyirokcsomó-megnagyobbodás, kóros képlet nem volt észlelhető a sugárkezelést követően.

Docetaxelterápia. A triptorelin és bisphosfonat mellé az ossealis és lymphaticus progresszió és mCRPC miatt szisztémás kezelésként DOC kemoterápia indult (ekkor egyéb terápiás opció nem állt finanszírozottan rendelkezésre), a kezelés kezdetétől napi 2×5 mg prednisolon (P) szedésével kiegészítve. Szupportív terápiaként szteroidos premedikációt, antiemetikumot és a korábban beállított terápiás dózissal

LMWH-t alkalmaztunk. Az első ciklus után kialakult neutropenia miatt a további ciklusokban szekunder profilaxisként filgrastim adása történt. A DOC-P kezelés 3. ciklusa után a beteg hólyagkatétere eltávolításra került. Négy ciklus után elvégzett kontroll m-h-km CT a nyirokcsomó-metasztázisok csökkenését és a csontgócok stabilitását írta le, a PSA folyamatos csökkenése mellett. A kezelés 7. ciklusánál a beteg a medence és jobb csípőízület fokozódó fájdalomról számolt be, a subtrochantericus régió medialis részén észlelt áttét palliatív, fájdalomcsillapító célú sugárkezelése (1×6 Gy) történt, majd a kemoterápia folytatása, mivel a képlet korábban is detektált volt. Vizeletelakadás miatt ismét hólyagkatéter vált szükségessé. A kemoterápia 8. ciklusa utáni kontroll CT képalkotás stabil betegséget véleményezett. 2017 februárjában DOC-P kemoterápiás kezelését 10 ciklussal komplettáltuk. A PSA csökkenése után a terápia végén minimális emelkedést (0,72 ng/ml–0,84 ng/ml) észleltünk.

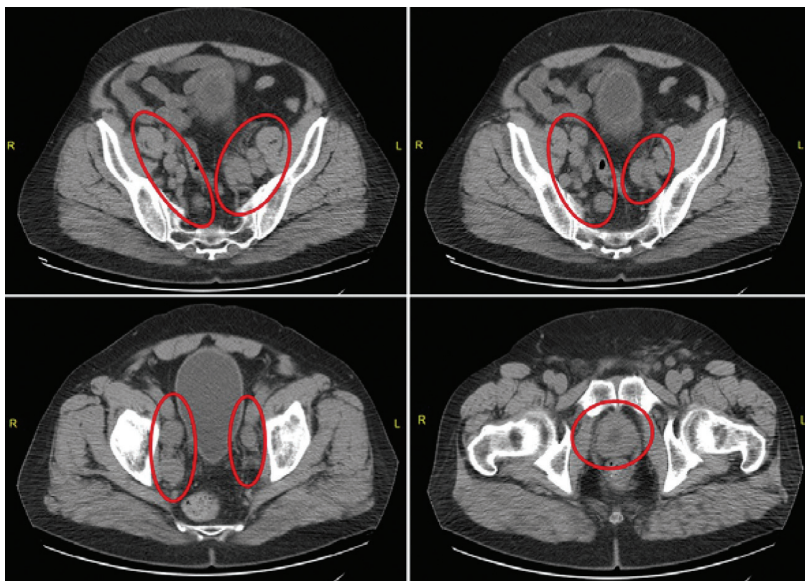
Docetaxel utáni gyors progresszió.

2017. áprilisban, 8 héttel a kemoterápia befejezése utáni csontszcintigráfia az előző (kemoterápia előtti) vizsgálat képeivel összevetve progressziót jelzett, testszerte több új góc jelent meg. A m-h-km CT ugyancsak progressziót detektált (3. ábra) a paraaorticus, paracavalis és retroperitonealis nyirokcsomók vonatkozásában a 8. ciklus után készült képalkotókhöz képest. Az enyhe talpszibbadáson és a totál retenció miatt korábban felhelyezett állandó katéter okozta életminőség-romlásán kívül egyéb panaszja nem volt.

Kabazitaxelterápia. A DOC kezdeti hatékonysága után kialakuló gyors progresszióra tekintettel másodvonalban KBZ-P kemoterápia indult 2017. májusban (inj. KBZ 45,58 mg iv. – 1. napon, 2×5 mg P per os – folyamatos adagolással). Kezelését 65 év feletti korára, a korábbi kemoterápia mellett kialakult neutropeniára, a kiterjedt ossealis áttétekre és a KBZ törzskönyvező vizsgálata

02.
ÁBRA

Lokoregionális progresszió kismedencei komputertomográfias képei (Fenti képeken patológiás praesacralis-parailiacalis nyirokcsomók, lenti bal képen kóros obturator nyirokcsomók, lenti jobb oldali képen a prosztatának megfelelően vastkos körkörös lágyrészsképlet, beszűrt periprostatikus zsírtér)



tában 25 mg/m² dózis mellett igazolódott lázas neutropenia magas arányára tekintettel, 20 mg/m² dózisban indítottuk, filgrastim profilaxissal. Szupportív terápiaként szteroidos premedikációt, antiemetikumot, kabi-glutamint és profilaktikus dóziszú LMWH-t alkalmaztunk. Az LHRH-analógot és zoledronsavat folytattuk kalcium- és D-vitamin-pótlással. Restagingként 3 havonta PSA-kontroll, m-h-km CT, 6 havonta csontszcintigráfia történt.

Csipőműtét. A 3. ciklus kemoterápiát követően, jó általános állapot mellett, fokozódó csípőcsont-fájdalma jelentkezett, palliatív, fájdalomcsillapító sugárkezelését terveztük. A topometriás CT-n az érintett régióban metasztázist nem, csak a jobb oldali acetabulum törését észleltük. A beteg járása is fokozatosan romlott, néhány nap alatt csak járókerettel tudott mozogni. 2018. 03. 09-én jobb csípőízületi hibrid

total endoprotézis beültetése történt, mivel a beteg életminőségét a törés korlátozta legjobban.

A műtét miatt a KBZ átmenetileg felfüggesztésre került, majd kontroll képalkotók és PSA stabilitása mellett ismét folytatódott. A 8. ciklus után elvégzett restaging m-h-km CT stabil betegséget írt le, azonban a csontszcintigráfia az ismert góciókban intenzitásnövekedést véleményezett, új gócot nem írt le. A klinikumot is egyeztetve, a csontokban látható változás hátterében a kemoterápia okozta flare jelenség állhatott, így a beteg kezelését folytattuk az LHRH-analóg és bisphosphonat folytatása mellett. Általános állapota sokat javult, 2 mankó helyett szinte bot nélkül járt. 2018 októberében gyengesége, járásnehezítettsége fokozódott, gerinc-MR vizsgálat történt, mely a lumbalis V. csigolyatestben ismert csonttattét területén

friss beroppanást, oedemát detektált. Methylprednisolon terápiát és palliatív sugárkezelést (1×8 Gy) indikáltunk a kompressziót okozó területre a korábbi sugármezőkhöz illesztve.

2019. februárban a 24. ciklus KBZ-kezelésben részesült (az utóbbi 6 hónapban a beteg kérését is figyelembe véve, 4 hetes ciklusokban). Utolsó restaging m-h-km CT és csontszcintigráfia stabil betegséget írtak le. Általános állapota kielégítő, önmagát ellátja, botal, de önállóan jár a kezelésekre. A KBZ alkalmazási előírataiban maximális dózis nincs, az utóbbi vizsgálatok szerint képalkotó progresszióig javasolt alkalmazni.²

MEGBESZÉLÉS

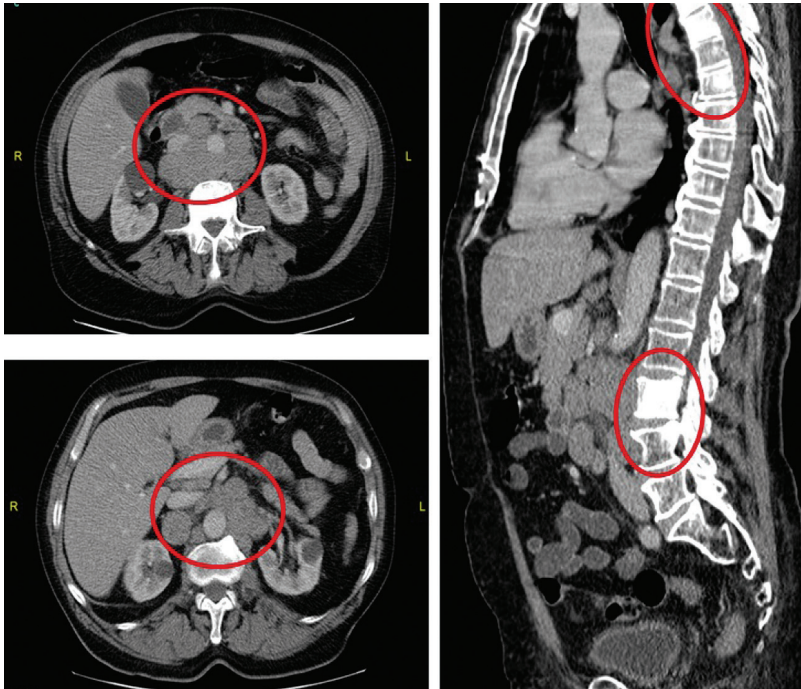
Az mCRPC kezelésében az utóbbi években törzskönyvezett, a túlélés javítását eredményező készítmények (abirateron, enzalutamid, DOC, KBZ, alfaradin) szekvenciálisan kerülhetnek alkalmazásra.^{3,4} A terápia megválasztásában hazánkban leginkább a finanszírozási szabályok, valamint a kezelőorvosok terápiás szokásai a meghatározóak, mivel többnyire hiányoznak az objektív evidencia alapú terápiás irányok.

A CRPC definíciója is megváltozott az új indikációk miatt 2016-ban,⁵ ezért napjainkban már az ADT mellett észlelt korai progressziókor alkalmazhatók áttétes esetben az új generációs androgén receptor hormonkezelések, leginkább, amennyiben zsigeri áttét nincs. Betegünknel ezek a készítmények még nem voltak elérhetők, emiatt több vonalban hagyományos antiandrogénváltás és -megvonás történtek.

A sugárkezelés kombinálása az ADT mellé lokoregionális, magas rizikójú prosztafolyamat esetén standard módszer, mely betegünknel a megújult definíció alapján a kasztrációrezisztencia időpontjában valósult meg.^{6,7} Ennek eredményessége többnyire szerényebb, mint a hormonszenzitív betegség esetén végzett sugárkezelés.

03. ÁBRA

Távoli disszemináció hasi komputertomográfiai képei (Bal oldali képeken paraaortikus lymphadenomegalia, jobb oldali képen háti és lumbális csigolyák szklerotikus átépülése)



A DOC-re reagáló, de 3 hónapon belül progrediáló betegek a KBZ törzskönyvező vizsgálatának (TROPIC) alcsoportja alapján profitáltak legtöbbet a kezelésből, 48%-os halálozási rizikócsökkenés jött létre.⁸ Betegünknel ez alapján történt a KBZ-terápia indikációjának meghatározása.

A TROPIC vizsgálat során észlelt relatív magasabb toxicitási arány és dózisredukció miatt végzett PROSELICA vizsgálat alapján a törzskönyvezési 25 mg/m² dózisú KBZ-kezeléshez képest a teljes túlélés tekintetében noninferior, a PSA-válasz tekintetében szerényebb, de a toxicitás tekintetében lényegesen kedvezőbb a 20 mg/m² dózisú terápia, emiatt betegünknel ezt a dózist alkalmaztuk, kiválóan tolerálható mellékhatások mellett.⁹

A kasztrációrezisztens betegek megnyúlt életkilátásai, hosszan alkalmazható kemoterápiás vagy új típusú hormonterápiás kezelése mellett fontos az életminőségük megőrzése, melyben a fájdalomcsillapító céllal végzett sugárkezelés, a bisphosphonat vagy denosumab alkalmazása, de szükség esetén akár sebészi beavatkozások is segítenek. A kezelést ebben a stádiumban képpalkotó- vagy klinikai, soha nem PSA-progresszióig kell folytatni.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az eredményes KBZ-kezelés „titkai”: (1) az optimális betegselekción, különösen kiemelve a hatásos DOC-terápia utáni 3 hónapon belüli gyors progressziót;⁸ (2) a 20 mg/m² dózisú, jobban tolerálható, de

azonos effektivitású dozírozás lehetősége;⁹ (3) szükség esetén profilaktikus GCSF adagolása; (4) a radiológiai progresszióig történő kezelés és a progresszió időpontjának, így a terápia leállításának korrekt, nemzetközi kritériumok alapján történő megítélése;^{2,4,10} (5) szupportáció folyamatos alkalmazása.



Levelezési cím:

dr.aniko.maraz@gmail.com



Irodalom:

1. 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
2. Jevtana alkalmazási előírás https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170403137409/anx_137409_hu.pdf
3. Maráz A. Az áttétes prosztatarák gyógyszeres kezelésének aktualitásai. *Orvostovábbképző Szemle*, 2017;14(1):75–81
4. Maráz A, Boér K, Dankovics Z, et al. Hazai tapasztalatok kasztrációrezisztens metasztatikus prosztata-daganatos betegek kabazitaxelterápiájával. *Magy Onkol*. 2017;18(61):353–360
5. Mottet et al. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016.pdf>
6. Kószó R, Varga L, Fodor E, et al. Prone Positioning on a Belly Board Decreases Rectal and Bowel Doses in Pelvic Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) for Prostate Cancer. *Pathol Oncol Res*. 2018. doi: 10.1007/s12253-018-0436-2.
7. Varga L, Kószó R, Fodor E, et al. Daily Setup Accuracy, Side-effects and Quality of Life During and After Prone Positioned Prostate Radiotherapy. *Anticancer Res* 2018;38:3699–3705
8. De Bono JS, Sartor O, Geffriaud-Ricouard C, et al. Cabazitaxel shows a consistently greater survival benefit. *Nowotwory Journal of Oncology* 2014;64(1):1–6
9. Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS, et al. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m²/*) and the Currently Approved Dose (25 mg/m²/*) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. *J Clin Oncol* 2018;35:3198–3206
10. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol* 2016;34:1402–1418