

VARGA LINDA DR., PHD, PAPPÁN TÍMEA DR., MARÁZ ANIKÓ DR., PHD, MED. HABIL.

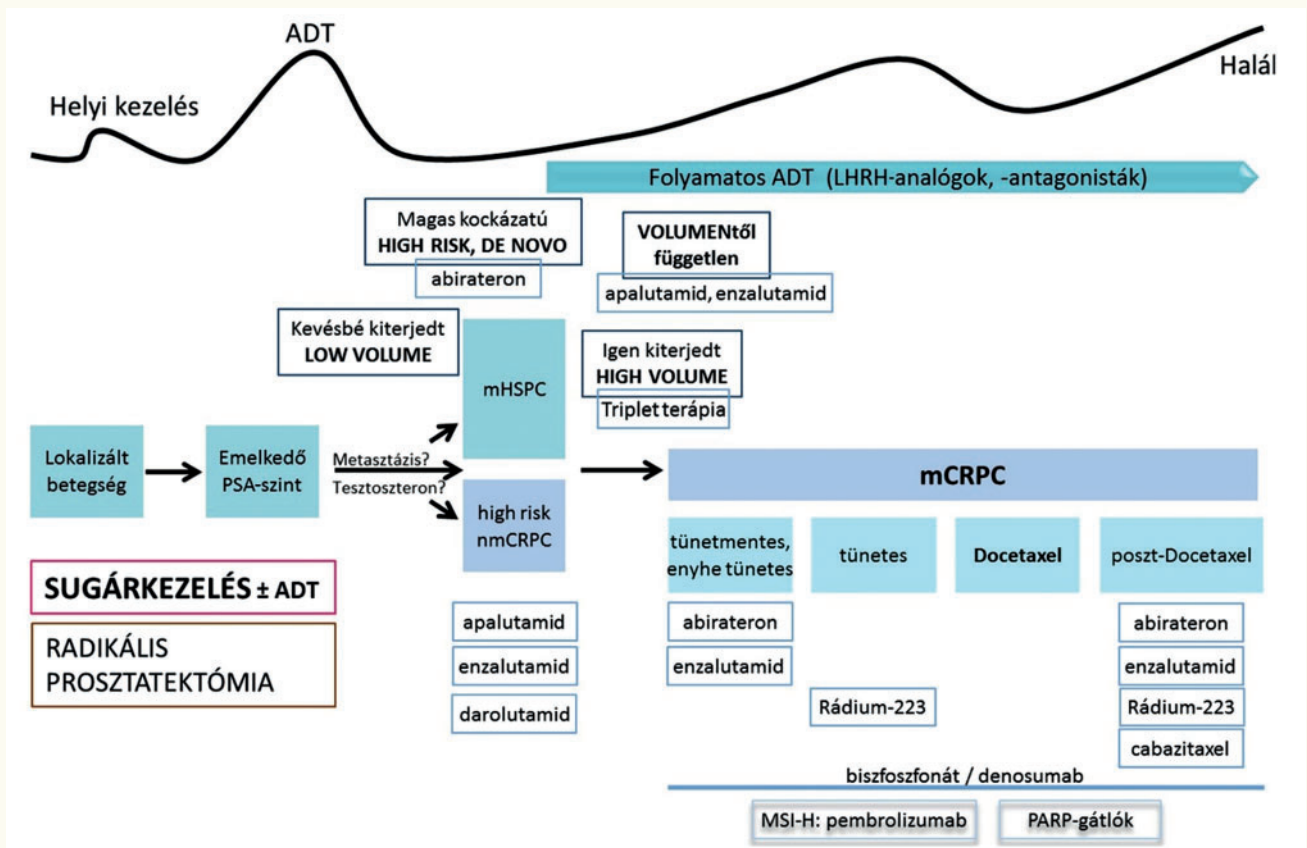
A prosztatatarák terápiája

A prosztatatarák kezelése jelentősen javult a lokális ellátási modalitások fejlődésének és az androgénmegvonási kezelések megnövekedett hatékonyságának köszönhetően. A gyógyszeres ellátás báziskezelése az androgén-deprivációs terápia (ADT), amelyhez előrehaladott vagy áttétes stádiumban új típusú hormonális, androgénreceptor jelátviteli utat megcélzó készítményeket vagy kemoterápiát kombinálhatunk. Lokális/lokoregionális stádiumban, valamint kis volumenű metasztatikus esetekben az ADT mellett lokális sugárkezelés javítja a túlélést, azonban metasztatikus esetben az ADT melletti terápiás kiegészítés szükséges. A betegek túlélése javítható, ha minden terápiás lehetőséget kiaknázunk. Az optimális kezelési szekvenciáról egyre több adat áll rendelkezésre, amelyek ismerete és alkalmazása döntő fontosságú betegeink hosszú távú onkológiai kezelése során.

A prosztatatarák (PC) világszerte a második leggyakoribb rosszindulatú daganat a férfiak körében. Kezelése jelentősen javult a lokális ellátási modalitások fejlődésének (pl. robotasszisztált radikális prostatectomia, cyberknife, sztereotaxiás besugárzás) és az androgénmegvonási kezelések megnövekedett hatékonyságának köszönhetően.

Lefolyása alapján megkülönböztünk lokális/lokoregionális és metasztatikus, illetve az androgén-deprivációs terápia (ADT) eredményessége alapján hormonérzékeny és kasztrációrezisztens fázist (1. ábra).

1. ábra. A prosztatatarák lefolyása (Rövidítések: PSA: prosztataspecifikus antigén; ADT: androgén-deprivációs terápia; mHSPC: metasztatikus, hormonszenzitív prosztatacarcinóma; nmCRPC: nem metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatacarcinóma; mCRPC: metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatacarcinóma; MSI-H: mikrosatellita-instabil high; PARP: poli(ADP-ribóz) polimeráz)



SZTE SZAKK, Onkoterápiás Klinika, Szeged

2. ábra. Lokalizált prosztatarákok rizikóbesorolása

(Rövidítések: PSA: prosztataspecifikus antigén; HT: hormonterápia)

Magas rizikó	<ul style="list-style-type: none"> • PSA >20 ng/ml • Gleason = 8–10 (ISUP 4-5) • T₃₋₄ 	Radikális prostatectomia vagy definitív sugárkezelés ± HT
Közepes rizikó	<ul style="list-style-type: none"> • PSA = 10-20 ng/ml • Gleason = 7 (ISUP 2-3) • T_{2b-c} 	
Alacsony rizikó	<ul style="list-style-type: none"> • PSA <10 ng/ml • Gleason = 6 (ISUP 1) • T_{1-2a} 	

Lokális/lokoregionális prosztatarák

A lokalizált prosztatarákok (PC) rizikóbesorolás alapján kezeljük (2. ábra) (1). Alacsony (és szelektált intermedier) rizikójú betegség esetén – a túlkezelés elkerülése céljából – egyre elfogadottabb az aktív követés, amelynek haszna a lokális ellátás toxicitásának késleltetése a túlélés befolyásolása nélkül. Közepes és magas rizikójú betegség esetén radikális prostatectomia (RP) vagy definitív sugárkezelés (RT) jöhet szóba. Ez utóbbit androgén-deprivációs terápiával (ADT) szükséges kiegészíteni, amely lehet LHRH- (luteinizig hormone-releasing hormone) analóg vagy antagonist, időtartama közepes rizikójú PC esetén 4-6 hónap, míg magas rizikójú betegség esetén 24-36 hónap.

RP után, ha a PSA 0,2 ng/ml fölé emelkedik, salvage sugárkezelés szük-

séges, ADT-vel kiegészítve az APCCC (Advanced Prostate Cancer Consensus Conference, Előrehaladott Prosztatarák-konszenzuskonferencia) javaslata alapján (1. táblázat) (1).

Metasztatikus, hormonérzékeny prosztatacarcinóma (mHSPC)

Az mHSPC esetén terápiás szempontból meg kell különböztetnünk a de novo áttételen felfedezett PC-t és a lokális kezelés mellett alkalmazott ADT után, de ADT-mentes időszakban áttétessé váló, hormonérzékeny betegséget.

Mindkét esetben az ADT lesz a bázis-kezelés, de emellett szükséges egyéb kiegészítő terápia is, ha ezt a beteg teljesítménystátusza és várható életkilátásai lehetővé teszik. A magas rizikójú és nagy volumenű betegséget gyakran rosszul állapítják meg, pedig a terápiás lehetőségek megválasztása szempontjából ezek pontos ismerete kiemelt jelentőségű (2. táblázat).

Újonnan áttételen felismert, kis volumenű mHSPC

A STAMPEDE (Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy) folyamatosan bővülő, többkarú klinikai vizsgálat alapján a low-volume (oligometasztatikus = kevés [≤3–5] metasztázis) de novo mHSPC esetén a prosztata sugárkezelése (36 Gy: 6x6 Gy [1 fx/hét] vagy 55 Gy: 20–2,75 Gy) javítja a teljes túlélést (2). A PEACE-1-vizsgálat legfrissebb eredményei alapján az újonnan áttételen felismert, kis volumenű mHSPC konvencionális frakcionálású sugárkezelése (74 Gy/37 frakció) nem javította a túlélést, emiatt mindenképpen hipofrakcionálásra kell törekedni.

2. táblázat. Az mHSPC-besorolás fogalmai (3, 6)

High risk betegség (LATITUDE) (legalább 2 az alábbi 3 faktorból)	Zsigeri áttét
	≥4 csontáttét ≥1 áttét a csigolyán és medencén túl
High volume betegség (CHAARTED)	Viscerális áttét
	4 vagy több csontáttét (min. 1 a medencén/gerincoszlopon túl)

1. táblázat. Rizikóadaptált salvage-RT + androgén-deprivációs terápia (1)

Grádus (Gleason-score)	Pre-salvage RT, PSA (ng/ml)			
	0,1–0,49	0,5–0,99	1,0–1,5	>1,5
1 (6)	Önmagában RT (+6 hónap ADT, ha többszörös rizikó fennáll)	RT + 6 hónap ADT	RT + 6 hónap ADT (+24 hónap ADT, ha többszörös rizikó fennáll)	RT + 6 hónap ADT (+24 hónap ADT, ha többszörös rizikó fennáll)
2,3 (7)	Önmagában RT (+6 hónap ADT, ha többszörös rizikó fennáll)	RT + 6 hónap ADT	RT + 6 hónap ADT (+24 hónap ADT, ha többszörös rizikó fennáll)	RT + 24 hónap ADT
4,5 (8–10)	6 hónap ADT	RT + 6 hónap ADT (+24 hónap ADT, ha többszörös rizikó fennáll)	RT + 24 hónap ADT	RT + 24 hónap ADT

Rövidítések: PSA: prosztataspecifikus antigén; RT: sugárkezelés; ADT: androgén-deprivációs terápia

Kis volumenű áttétek esetén szóba jöhet a metasztatikus célzott ellátása (metastatic directed therapy, MDT) sztereotaxiás technikával, a lokális kontroll 90% fölé emelhető grade 3-as toxicitás nélkül.

Ezen betegek szisztémás kezelését a rizikócsoportok alapján szükséges meghatározni, azaz az ADT mellett minimum androgénreceptort targetáló (ARTA) terápia is javasolt (2. táblázat).

Magas rizikójú de novo mHSPC

De novo metasztatikus, magas rizikójú, hormonszenzitív PC kezelésében a III. fázisú, kettős vak LATITUDE-vizsgálat alapján törzskönyvezték az abirateront (1000 mg ABI + ADT + 5 mg prednizolon) ebben az indikációban. Placebóval szemben kedvezőbb radiológiai progressziótól mentes túlélést (rPFS) (33,0 hónap vs. 14,8 hónap; $p < 0,001$) és teljes túlélést (OS) (55,4 hónap vs. 33,0 hónap; $p = 0,0029$) eredményezett, crossover után is. A kizárási kritériumok az agyi áttét, a kezeletlen hipertónia, a NYHA II–IV. szívelégtelenség voltak, a kezelés megkezdése előtti onkokardiológiai vizsgálat kiemelten szükséges (3) (2. táblázat).

Az abirateron hatásosságát az ugyancsak III. fázisú STAMPEDE- (Gkar) vizsgálat erősítette meg. Az elsődleges végpont a teljes túlélés (OS) volt (5 évnél 60% vs. 41%; $p < 0,0001$), emellett a failure-free survival (5 évnél 45% vs. 13%; $p < 0,0001$) és a progressziómentes túlélés (5 évnél 54% vs. 37%; $p < 0,0001$) is szignifikánsan kedvezőbbnek bizonyult, mellékhatásprofilja a LATITUDE-vizsgálatnál tapasztaltnak megfelelő volt.

Az mHSPC kezelése tumorvolumentől és az áttétek kialakulásának időpontjától függetlenül

Az új generációs antiandrogének az apalutamid- és enzalutamid-ADT mellett alkalmazva rizikótól és volumentől függetlenül szignifikáns túlélési előnyt biztosítanak, újonnan áttétesen felismert és korábban lokálisan ellátásra került, később áttétesé váló esetekben is. Az apalutamidot (APA) a III. fázisú

TITAN-vizsgálat alapján törzskönyvezték ebben az indikációban, végső elemzése megerősítette, hogy a crossover elenére az APA + ADT javította az OS-t (nem elérhető vs. 52,2 hónap; HR 0,65; 95% CI; $p < 0,0001$), késleltette a kasztrációrezisztenciát ($p < 0,0001$), hosszabb második progressziómentes túléléssel bír ($p < 0,0001$), fenntartotta az életminőséget, és megfelelő biztonsági profillal rendelkezik az mHSPC-ben szenvedő betegek teljes populációjában (4).

Az enzalutamid (ENZA) az ARCHES III. fázisú klinikai vizsgálatban bizonyította hatékonyságát. Az ENZA + ADT jelentősen meghosszabbítja az OS-t (HR: 0,66; 95% CI: $p < 0,001$), az rPFS-t (49,8 hónap vs. 38,9 hónap; HR: 0,63; 95% CI:) az mHSPC-ben szenvedő férfiaknál. Biztonsági profilja elfogadható, fáradékonyság, görcsrohamok gyakrabban jelentkeztek az aktív karon (5).

Nagy volumenű mHSPC

Az áttétes PC kezelésében úttörő szerepe volt a docetaxel (DOC) alkalmazásának ADT-vel. A CHAARTED- (Chemo-Hormonal Therapy Versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer) vizsgálat alapján a DOC + ADT a teljes vizsgálati karon majdnem 14 hónap teljes túlélést mutatott (57,6 hónap vs. 44,0 hónap) a kontrollcsoporthoz képest. A CHAARTED-stratifikációk közt szerepelt a „high volume” betegség fogalma, amely csoportban az OS még kifejezettebb volt (49,2 hónap vs. 32,2 hónap; $p = 0,0006$) (6). A CHAARTED teljes túlélésre vonatkozó eredményeit a STAMPEDE is megerősítette: 81 hónap vs. 71 hónap; $p = 0,006$ (2. táblázat).

Hármas kombináció

Az ADT + DOC + ABI hármaskombináció javítja az OS-t (0,82; 95,1% CI: $p = 0,030$) és az rPFS-t (HR: 0,54; 99,9% CI: $p < 0,0001$) randomizált, III. fázisú vizsgálat alapján. A PEACE-1-vizsgálat alapján az ABI hozzáadása az ADT + DOC kezeléshez fokozta a hipertónia kockázatát (22% vs. 13%), azonban nem növelte a (láz) neutropenia és fáradtság arányát az önmagában adott

kombinációhoz képest (7). A kezelés során 6 ciklus DOC szükséges az ADT indítását követő 120 napon belül indítva, majd ADT-ABI kezelés folytatódik radiológiai progresszióig. Mivel a docetaxel és az abirateron is generikus készítmények, ezt a kombinációt várhatóan már nem törzskönyvezték, de az újonnan áttétesen felismert magas rizikójú és nagy volumenű mHSPC esetén a nemzetközi ajánlások tartalmazzák.

Törzskönyveztett tripleletterápia azonban mHSPC-ben az ARASENS-vizsgálat alapján az ADT-DOC-darolutamid (DARO) kombinációja, amely ADT-DOC doubleletterápiával szemben javította az rPFS-t és az OS-t (HR: 0,68; 95% CI: 0,57–0,8; $p < 0,001$), amely alapján már minden nemzetközi irányelvben javasolják az alkalmazását, rizikótól és volumentől függetlenül (8).

A fenti eredmények alapján, mivel az ADT-DOC terápiához további 25–30% halálozási rizikó javulást ad hozzá az ABI vagy DARO kombinálása, javasolt a triplet választása, ha a beteg kemoterápiára alkalmas.

Nem metasztatikus, kasztráció rezisztens PC

Kasztrációrezisztenciának az ADT alkalmazása és kasztrációs tesztoszteronszint-érték mellett jelentkező PSA (avagy áttétes stádiumban képpalkotó) progressziót nevezünk (minimum > 2 ng/ml). Ebben a stádiumban a hagyományos képpalkotó vizsgálatokkal (mellkas-, hasi CT, csontszcintigráfia) egyértelmű áttét nem detektálható. Ha a PSA-duplázódási idő (PSADT) 10 hónapnál kevesebb, úgy a prognózis rosszabb.

Kezelésünk célja a kimutatható metasztatikus megjelenéséig eltelt idő megnyújtása, amelyben az androgénreceptor korai gátlása túlélési előnyt ad.

Az apalutamidot a III. fázisú SPARTAN klinikai vizsgálat alapján törzskönyvezték 2018-ban. A metasztatizánsmentes túlélés (MFS, vagyis a randomizációtól az első távoli áttét megjelenéséig, vagy bármely ok miatt bekövetkező haláláig eltelt idő) szignifikánsan hosszabbnak bizonyult a placebohoz képest: 40,5 hónap vs. 16,2 hónap (HR: 0,28; $p < 0,001$) (9).

A PROSPER-vizsgálatnak köszönhetően még ugyanebben az évben törzskönyvezték az enzalutamidot is, az MFS 36,6 hónap vs. 14,7 hónap (HR: 0,29; $p < 0,0001$) (10).

Majd az ARAMIS-vizsgálat alapján a darolutamid is felkerült az nmCRPC terápiás palettájára, a MFS 40,4 hónap vs. 18,4 hónap (HR: 0,41; $p < 0,0001$) (11).

A három készítmény direkt összehasonlítása prospektív klinikai vizsgálatban nem történt meg, a köztük való választásban a beteg általános állapota, társbetegségei, valamint az egyes készítmények kissé eltérő mellékhatás-profilja adhatnak támpontot.

Metasztatikus, kasztrációrezisztens PC

A PC természetes lefolyása során, a korszerű készítmények megfelelő alkalmazása ellenére a betegek többségénél kasztrációrezisztencia alakul ki. Tünetmentes/enyhe tünetes (csak nem szteroid jellegű fájdalomcsillapító van igénye) esetekben ARTA- (ABI- vagy ENZA-) kezelések jöhetnek szóba mellékhatás és betegpreferencia alapján (12, 13).

Ugyanebben a betegcsoportban egyre több új eredményt publikáltak az ADT-ARTA és PARP- (poli[ADP-ribóz] polimeráz) gátlók kombinálásával. Az olaparib-ABI-ADT és a talazoparib-enzalutamid-ADT kombináció a teljes betegpopulációban rPFS-előnyt eredményezett, míg a niraparib-ABI-ADT a szomatikus vagy germinális HRR- (homológ rekombináció repair) mutáns betegcsoportra szelektáltan. Mindhárom vizsgált hármas kombináció kapcsán elmondható, hogy az OS-adatok még kiéretlenek, azonban a BRCA-mutáns betegek egyértelműen a legtöbbet profitalták az ARTA-ADT doublettel szemben a PARP-i kiegészítésével (14–16).

Ha a betegnek opiátot igénylő fájdalma van, betegsége gyors progressziót mutat, úgy docetaxel-kemoterápia az elsődleges terápiás javaslat (17). Ha visceralis áttét nem detektálható, a betegnek azonban tüneteket okozó csontmetasztázisai vannak, úgy a rádium-223-kezelés továbbra is terápiás opció (18). ARTA-t és DOC-t követő progresszió esetén kabazitaxel mint

félszintetikus taxánszarmazék adása jöhet szóba, ha a beteg alkalmas kemoterápiás kezelésre (19). Általánosságban elmondható, hogy kasztrációrezisztens betegségben az ADT folytatása mellett, az ARTA utáni progressziókor, más hatásmechanizmusú terápia választásával kedvezőbb eredmény érhető el, mint ARTA készítménnyel.

Szomatikus vagy germinális BRCA1/2-mutáció esetén, ha a beteg nem részesült korábban PARP-i terápiában, ADT-ARTA kezelés hatástalansága után törzskönyveztett készítmény az olaparib többvonalban (20).

A mikroszatellita-instabil (MSI) daganatok kezelésében tumortípustól függetlenül alkalmazható pembrolizumab. Az immunterápia monoterápiaként a PC kezelésében általánosságban, biomarkerek nélkül kevésbé mutat hatékonyságot, kombinációs kezelés részeként azonban jobb tumorellenes aktivitást mutatott II. fázisú vizsgálatban, a III. fázisú vizsgálati folyamatban vannak.

Összefoglalás

A prosztatarák gyógyszeres terápiája igen gazdaggá vált, azonban az optimális, személyre szabott terápiaválasztás és a szekvencia meghatározása szakértelmet kíván, amelyben a klinikai vizsgálatok eredményei mellett figyelembe kell venni a korábban alkalmazott készítményeket, a metasztázisok volumenét és lokalizációját, a beteg teljesítményszűrését, társbetegségeit, preferenciáját, a szóba jöhető készítmények mellékhatásprofilját és az aktuális finanszírozási lehetőségeket is.

IRODALOM

1. Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) Annual Hybrid Meeting, Lugano, Switzerland, Thurs, Apr 28 – Sat, Apr 30, 2022.
2. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomized controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 392(10162): 2353–2366.
3. Fizazi K, Tran NP, Fein L, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 686–700.
4. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N*

Engl J Med 2019; 381: 13–24.

5. Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T, et al. Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2022 May 20;40(15):1616–1622. doi: 10.1200/JCO.22.00193. Epub 2022 Apr 14. PMID: 35420921; PMCID: PMC9113211.
6. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 737–746.
7. Fizazi K, Foulon S, Carles J, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomized, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *The Lancet* 2022; 399(10336): 1695–1707.
8. Smith MR, Hussain M, Saad F, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormon-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 1132–1142.
9. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 1408–1418.
10. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 2465–2474.
11. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Darolutamid in non-metastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 1235–1246.
12. Miller K, Carles J, Gschwend JE, et al. The Phase 3 COU-AA-302 Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Stratified Analysis Based on Pain, Prostate-specific Antigen, and Gleason Score. *Eur Urol* 2018 Jul; 74(1): 17–23. doi: 10.1016/j.eururo.2017.08.035 Epub 2017 Sep 20. PMID: 28939004.
13. Evans CP, Higano CS, Keane T, et al. The PREVAIL Study: Primary Outcomes by Site and Extent of Baseline Disease for Enzalutamide-treated Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2016 Oct; 70(4): 675–683. doi: 10.1016/j.eururo.2016.03.017a Epub 2016 Mar 19. PMID: 27006332.
14. Clarke NW, Armstrong AJ, Thierry-Vuillemin A, et al. Abiraterone and Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *NEJM* 2022; 1. doi: 10.1056/EVIDo2200043
15. Chi KN, Rathkopf D, Sith MR, et al. Niraparib and abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2023; 41: 3339–3351.
16. Agarwal N, Azad AA, Carles J, et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023; S0140-6736(23)01055-3.
17. 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: 1502–1512. DOI: 10.1056/NEJMoa040720
18. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755
19. Oudard S. TROPIC: Phase III trial of cabazitaxel for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol* 2011 Apr; 7(4): 497–506. doi: 10.2217/fo.11.23 PMID: 21463139.
20. Stopsack KH. Efficacy of PARP Inhibition in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer is Very Different with Non-BRCA DNA Repair Alterations: Reconstructing Prespecified Endpoints for Cohort B from the Phase 3 PROfound Trial of Olaparib. *Eur Urol* 2021 Apr; 79(4): 442–445. doi: 10.1016/j.eururo.2020.09.024 Epub 2020 Oct 1. PMID: 33012578; PMCID: PMC8403336.