

BETEGKÖZPONTÚ TERÁPIAVÁLASZTÁS PROSZTATARÁKOS BETEGEKNÉL

A férfiaknál a prosztatatarák az egyik leggyakrabban felismert rosszindulatú elváltozás, amely Magyarországon az összes daganatos halálozást tekintve a nyolcadik, a férfi daganatos halálozás tekintetében a negyedik helyen áll (1).

- A kórkép diagnózisa után a kezelési lépésekről hazánkban az onkoteam szakorvosai döntenek, és a döntéskor figyelembe kell venni
- a lokalizáltságot/kiterjedtséget, metasztázisok jelenlétét,
- a betegség kockázati fokát,
- a beteg életkorát, panaszainak mértékét, általános állapotát,
- a beteg kísérőbetegségeit, az általa szedett gyógyszereket,
- a beteg preferenciáit, a választható kezelések életminőségre gyakorolt hatását,
- az esetleg fennálló genetikai defektusok kimutatását,
- a kezeléshez való hozzáférés idejét (pl. egyedi méltányosság, klinikai vizsgálatok) (1, 2).

Betegközpontú terápiaválasztás: fókuszban a beteg

Akkor születik jó döntés, ha nemcsak az első vonalas terápiát jelölik ki, hanem – az előzőekben felsorolt szempontokat figyelembe véve – a későbbi progresszió esetén indítható másod-, harmad-, akár negyedvonalas kezelési lehetőségeket is számba veszik, attól függően, hogy a progresszió

- a nonmetasztatikus kasztrációrezisztens prosztatadaganat (nmCRPC),
- a metasztatikus hormonérzékeny prosztatadaganat (mHSPC),
- a metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatadaganat (mCRPC)

irányába mutat(hat) (1).

KÜRONYA ZSÓFIA DR.

Döntési szempontok a metasztatikus hormonérzékeny prosztatatarák kezelése során

1. ESET:



A metasztatikus hormonérzékeny prosztatatarák (mHSPC) kezelése komplex, a legmegfelelőbb kezelési stratégia

kiválasztása egyedi elbírálást igényel, figyelembe véve a beteg és a daganat jellemzőit.

A multidiszciplináris megközelítés, amely magában foglalja az urológus, a klinikai onkológus, a radiológus, a patológus és a sugárterápiás szakemberek együttműködését, kulcsfontosságú a személyre szabott, legoptimálisabb kezelési terv kidolgozásához.

Az mHSPC standard kezelése jelenleg az androgénpriváció terápiából (ADT)

és androgénreceptort célzó kezelésből (abirateron, apalutamid, enzalutamid vagy darolutamid) áll, docetaxel és/vagy sugárterápia hozzáadásával, vagy anélkül.

Jelenleg a kiegészítő terápia megválasztásánál figyelembe kell venni a különböző készítmények törzskönyvi indikációit, mellékhatásprofilját, a betegség megjelenését (szinkron vs. metakron), kiterjedését, egyéb társbetegségeket, az esetleges gyógyszer-interakciókat, a beteg preferenciáját és nem utolsósorban a 2024. januártól érvényes finanszírozási protokollt.

Országos Onkológiai Intézet, Urogenitális Tumorok és Klinikai Farmakológiai Osztály, Budapest

késleltetni a metasztázisok megjelenését, majd a SPARTAN-vizsgálat PFS2-eredményét figyelembe véve metasztatikus stádiumban, újabb hatékony ARTA-kezelés vezettünk be, jó életminőség mellett.

A szerző teljes szerkesztői ellenőrzéssel rendelkezett a tartalom felett, amely a saját véleményét és a Johnson &

Johnsontól függetlenül kialakított szakmai álláspontját tükrözi.

A cikk elkészítését a Janssen-Cilag Kft. támogatta.

Engedélyszám: EM-172653, az engedélyezés dátuma: 2025. február.

IRODALOM

1. 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.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715546>

2. 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.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800536>

3. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Darolutamid in non-metastatic, castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2019; 380: 1235–1246.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1815671>

4. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2019; 381: 13–24.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903307>

MARÁZ ANIKÓ DR.

De novo, azaz szinkrón, áttétesen felismert, nagy volumenű, alacsony rizikójú, metasztatikus, hormonérzékeny prosztatakarcinóma (mHSPC)

3. ESET:



Finanszírozott vagy nem finanszírozott, illetve adjuk, vagy ne adjuk?

Egy 68 éves férfibeteg esettanulmánya

A beteg kórelőzményében 43 éves korában 1999-ben családi és egzisztenciális problémák miatt több alkalommal öngyilkossági kísérlet és intenzív osztályos ellátás szerepel. 2011-ben súlyos H1N1-fertőzés miatti kétoldali pneumónia talaján kialakult gravis légzési elégtelenség miatt ismételt intenzív terápiás ellátás, lélegeztetés, emphysema, pneumopericardium szerepel. Dysuriás panaszok 55 éves kora óta jelentkeztek, húgycsőszűkület mi-

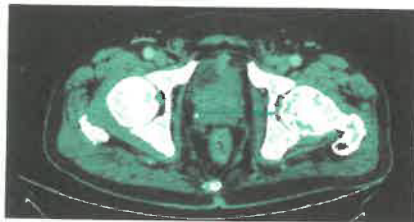
att urethrotomia interna több alkalommal történt, 2014, 2015, 2016, 2019 és 2021 évben. PSA-érték 2016-ban (60 éves korában) 1,36 ng/ml volt, amely alacsony rizikónak volt tekinthető. Ezután urológiai megjelenése nem volt.

2024-ben, 68 éves korában visszatérő, jobb bordaív alatti fájdalom háttérben köves, hydropsos epehólyag detektálódott, emiatt elektív laparoszkópos cholecystectomy történt. A műtét során végzett hólyagkatéterezése nehezen volt kivitelezhető, ezért uretroszkópiával ellenőrzése történt, amely során megfelelő húgycső kalibert véleményeztek. Mellékletként a fizikális vizsgálat során bal oldali, inguinalis nyirokcsomó-megnagyobbodást észleltek, illetve prosztatatumor gyanúját vetették fel.

PSA-vérétel során extrém magas, 651,31 ng/ml érték igazolódott, ezért prosztatabiopszia történt, szövettani eredmény Gleason 7 (4+3) adenokarcinóma és perineuralis terjedés jeleit mutatta.

Staging-CT az ismert prosztata-megnagyobbodás mellett kismencedei és retroperitonealis lymphadenomegaliát, multiplex csontáttéteket, illetve apró, bizonytalan dignitású tüdőgócokat igazolt. A tüdőekben áttétre suspect eltérések miatt PSMA-PET-CT vizsgálatot végeztünk, a beteg jó általános állapotára, valamint a volumen pontosítására tekintettel, amely a tüdőáttéte-

1. ábra. Staging-CT, prosztatahyperplasia – primer prosztatarák



2. ábra. Staging-CT, parailiacalis lymphadenomegalia



Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika, Szeged

3. ábra. Staging-CT, paraaortikus lymphadenomegalia



ket kizárta, a csont- és nyirokcsomóát-téteket megerősítette (1–4. ábra).

A diagnózis: *de novo*, azaz szinkrón, áttétesen felismert, nagy volumenű, alacsony rizikójú, metasztatikus, hormonérzékeny prosztatacarcinóma (mHSPC).

A jelen finanszírozási protokoll alapján nagy volumenű mHSPC esetén

ADT mellett docetaxel lett volna adható, amelyet a beteg nem vállalt. Nem magas rizikójú mHSPC esetén az abirateron nem rendelkezett törzskönyvi indikációval és finanszírozással, ezt kontra-indikációnak tekintettük, ezért apalutamid vagy enzalutamid jött szóba.

A beteget onkokardiológiai vizsgálatra irányítottuk, a tervezett kezelésnek kardiológiai ellenjavallata nem volt.

A szekvenciális lehetőségeket figyelembe véve apalutamid mellett döntött az onkoteam. Kiegészítő kezelésként a csontszerkezet javítására zoledronsav-kezelés is szóba jött, de 3 havonta, leginkább a hormonterápia okozta osteoporosis megelőzésére, kalcium- és D-vitamin-kiegészítéssel.

A napi 240 mg apalutamid szedése mellett gyors PSA-csökkenés volt detek-

tálható ($651,31 - 14,9 - 2,31 - 0,59$ ng/ml). Képkalkotókon a nyirokcsomókban regresszió alakult ki a csontgócok stabilitása mellett. Mellékhatásként a beteg karján a második hónap során grade 2 rash jelentkezett, amelyre lokálisan szteroidtartalmú kenőcsöt javasolt a bőrgyógyász. A kezelés hatására a tünetek átmenetileg enyhültek, de a beteget nagyon zavarta, hogy folyamatosan szteroidtartalmú kenőcsöt kell használnia, ezért 1-es szintű dózisredukciót egyeztetünk. Az alkalmazott napi 180 mg apalutamid mellett a bőrtünetei grade 1-re mérséklődtek, a daganatellenes hatás megtartásával.

Felvetődő kérdések

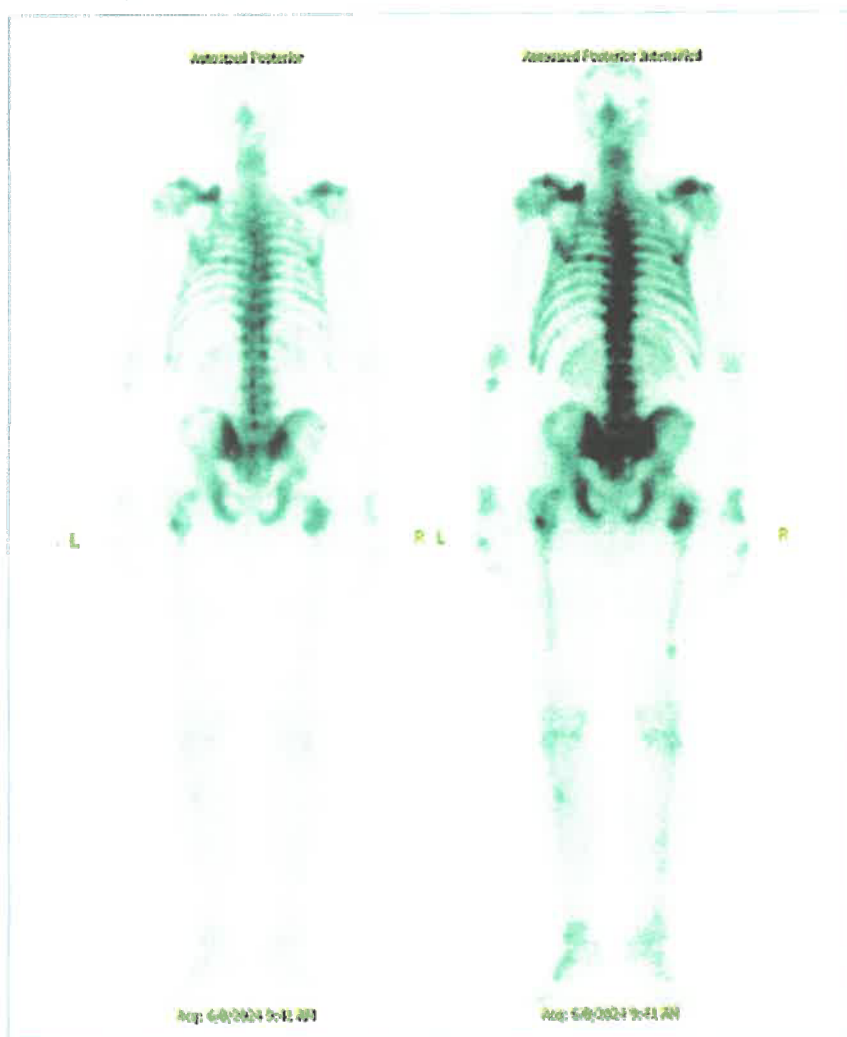
Alkalmazható-e finanszírozottan apalutamid a nagy volumenű és nem magas rizikójú betegek részére?

A finanszírozási protokoll alapján nagy volumenű mHSPC esetén, ADT mellett 6 ciklus docetaxel alkalmazható ± magas rizikó esetén abirateron, illetve abirateron-kontra-indikáció esetén apalutamid vagy enzalutamid, amely szerek nem magas rizikó és nem nagy volumen esetén is finanszírozottak. Betegünk nem magas rizikójú volt, és bár a kontra-indikáció nem fedi le a törzskönyvi indikáció hiányát, abirateron nem volt így adható. A beteg docetaxelt nem vállalt, így szakmailag mindenképpen apalutamid vagy enzalutamid jött szóba. Ha nagyon szigorúan olvassuk a finanszírozási protokoll sorait, akkor ezt az indikációt nem fedi le a dokumentum, így felmerül egyedi méltányossági kérelmezés mindkét szernél (1).

Apalutamid vagy enzalutamid?

Betegünk mindkét készítményre alkalmas volt kardiális és központi idegrendszeri szempontból is. Döntésünket a szekvenciális kezelések lehetősége vezérelte, mivel a TITAN-vizsgálatból ismert a PFS2-adat, hogy apalutamid után abirateron alkalmazása mellett hasonló PFS érhető el, mint docetaxellel, így az apalutamid alkalmazása egy további terápiás vonalat teremt a beteg ellátása során. Az enzalutamid al-

4. ábra. Staging-csontszcintigráfia, multiplex csontáttét



kalmazásának lehetősége későbbi vonalakban, kemoterápia vagy egyéb kezelések után is újraértékelhető (2).

Kell-e zoledronsav?

A STAMPEDE-vizsgálatból tudjuk, hogy mHSPC esetén a zoledronsav alkalmazása sem az SRE (vázrendszeri érintő események), sem az OS tekintetében nem jár érdemi haszonnal. Az apalutamid mellett viszont az ARN-509-003-vizsgálatban a betegek 11,7%-ánál, míg a placebóval kezelt betegek 6,5%-ánál számoltak be csonttörésről. Mindkét kezelési csoportban a betegek felénél észlelték elesést a csonttöréses esemény előtti 7 nap során. Az ADT-ARTA kombináció ugyancsak intenzifikálja az osteoporosis kialakulását, így mérlegelve az adatokat, 3 havi adagolással javasoltuk a zoledronsav alkalmazását (3).

Bőrkiütések kérdése

Az apalutamid mellett nagyon gyakori a bőrkiütés, a betegek 26%-ánál jelentették, amelyek leggyakrabban macularis vagy maculopapularis jellegűek, lehetnek urticaria, viszkető bőrkiütés, erythema multiforme, bőr exfoliatio,

genitális bőrkiütés, erythematous kiütés, stomatitis, pemphigoid, bőrerózió. A súlyos, bőrt érintő mellékhatások (severe cutaneous adverse reactions, SCARs) legsúlyosabb esetben Stevens-Johnson-szindróma/toxikus epidermális necrolýsist (SJS/TEN) lehetnek, amelyek életveszélyesek vagy halálos kimenetűek is lehetnek, emiatt ismeretük kiemelten fontos. A TITAN-vizsgálat Észak-Amerikai populációjában a bőrkiütések megjelenéséig medián 84 nap telt el. A II. fázisú, multicentrikus APA-RP tanulmányban (NCT04523207) különös figyelmet szenteltek a bőrkiütés megfelelő kezelésére, a bőrtünet megjelenéséig eltelt napok száma medián 72 volt, illetve a tünetek elmúlásához szükséges napok mediánja is csak 49 volt a TITAN-ban tapasztalt 142 nappal szemben. A kezelést egy beteg esetén sem kellett abbahagyni bőrkiütés miatt (4). Kialakulásuk esetén helyileg alkalmazott kortikoszteroidok, szájon át adott antihisztaminok, szükség esetén szisztémás kortikoszteroidok javasoltak (5).

A szerző teljes szerkesztői ellenőrzéssel rendelkezett a tartalom felett, amely a

saját véleményét és a Johnson & Johnsontól függetlenül kialakított szakmai álláspontját tükrözi.

A cikk elkészítését a Janssen-Cilag Kft. támogatta.

Engedélyszám: EM-172709, az engedélyezés dátuma: 2025. február.

IRODALOM

1. NEAK-közlemény a finanszírozási eljárásrendekről – A prosztata daganatok diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási eljárásrendje https://www.neak.gov.hu/pfile/file?path=/letoltheto/ATFO_dok/finansz-protokollok/2024_jan/hatalyos_neak-kozlemeny-a-finansz-irozasi-eljarasrendekrol-egyesitett_20240104&inline=true
2. Agarwal N, Chowdhury S, Bjartell A, et al. Time to second progression in patients from TITAN with metastatic castration-sensitive prostate cancer by first subsequent therapy (hormonal vs. taxane). 2020 Genitourinary Cancers Symposium. Abstract 82.
3. 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 Mar 19; 387(10024): 1163–77. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01037-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01037-5)
4. Shore N, Hafron J, Saltzstein D, et al. Impact of a rash management guide in patients receiving apalutamide for high-risk localized prostate cancer in the Apa-RP study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2024 Jul 5. Epub ahead of print. PMID: 38969791. <https://doi.org/10.1038/s41391-024-00858-4>
5. Az Erleada alkalmazási előírása: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211209154216/anx_154216_hu.pdf

LÉNÁRT ENIKŐ DR.

De novo (szinkrón), alacsony rizikójú, kis volumenű prosztata-adenokarcinómával kezelt beteg ellátásának bemutatása

4. ESET:



Prosztata-adenokarcinóma esetén az áttétek megjelenése alapján megkülönböztetünk szinkrón, *de novo* felismert, valamint korábbi lokális ellátás után, aszinkrón – vagy más néven metakrón – kialakult betegséget. Az áttétesen felismert betegségek között kiterjedés és rizikócsoporthoz alapján alacsony és magas rizikójú és volumenű betegséget

kell megkülönböztetni. 2024 január óta a *de novo* metasztatikus, alacsony rizikójú és volumenű betegségben finanszírozási protokoll szerint alkalmazhatóak az új típusú hormonkezelések, ARTA-k, jelen esetben az apalutamid és az enzalutamid.

65 éves férfi beteg anamnézisében kezelt magas vérnyomás és hyperuricaemia szerepel, műtét nem történt. A családi anamnézis daganatos betegségek tekintetében negatív.

Országos Onkológiai Intézet, Urogenitális Tumorok és Klinikai Farmakológiai Osztály, Budapest