

Az áttétes hormonszenzitív prosztatarák abirateronkezelése

Riesz Péter dr., Nyirády Péter dr.

Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika és Uroonkológiai Centrum, Budapest (igazgató: Nyirády Péter dr.)

Levelezési cím: Dr. Riesz Péter
SE Urológiai Klinika
1082 Budapest, Üllői út 78/b
E-mail: rieszp@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS

A prosztatarák férfiakban a leggyakoribb urológiai rosszindulatú megbetegedés. Gyakran áttétes formájában fedezük fel, amikor a gyógyszeres kezeléseken van a hangsúly. Az androgéndeprivációs terápia évtizedek óta az első lépése az áttétes prosztatarák kezelésének, amelynek alapja a rákos sejtek hormonérzékenysége. Ebben az úgynevezett hormonszenzitív állapotban teljes túlélési előnyt először az ADT mellett adott korai docetaxel-kemoterápiával, majd az új típusú hormonterápiák bevezetésével tudtak kimutatni. Az új típusú hormonterápiák közé tartozik a szteroidszintézis gátlásával az abirateron-acetát. A szerzők célul tűzték ki az abirateronkezelés indikációjának, menetének, előnyeinek, mellékhatásainak ismertetését áttétes hormonszenzitív prosztatarák esetén. Napjainkban a metasztatikus prosztatarák esetén a kombinációs kezelések jelentik a standard elsővonalbeli terápiát (ADT + kemoterápia vagy ADT + új típusú hormonterápia), így minden gyakorló urológus számára hasznos ismereteket adunk át a dolgozatban.

KULCSSZAVAK

PROSZTATARÁK, METASZTATIKUS, HORMONSZENZITÍV, HORMONTERÁPIA, ANDROGÉNMEGVONÁSOS TERÁPIA, ANDROGÉNRECEPTOR-ELLENES KEZELÉS

Abiraterone treatment of metastatic hormone sensitive prostate cancer

SUMMARY

Prostate cancer is the most common urological malignancy in man. It is often discovered in its metastatic form when the focus is on medical treatments. For decades, androgen deprivation therapy has been the first step in the treatment of metastatic prostate cancer, which is based on the hormone sensitivity of cancer cells. In this so-called hormone-sensitive state, a complete survival advantage was first demonstrated with early docetaxel chemotherapy given in addition to ADT, and with the introduction of new types of hormone therapies. New types of hormone therapy include abiraterone acetate by inhibiting steroid synthesis. The authors aimed to describe the indication, course, benefits and side effects of abiraterone treatment in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Today, in case of metastatic prostate cancer, combination treatments are the standard first-line therapy (ADT + chemotherapy + new type of hormone therapy), so useful information for all practicing urologists is provided in the article.

KEYWORDS

PROSTATE CANCER, METASTATIC, HORMONE SENSITIVE, HORMONAL THERAPY, ANTIANDROGEN THERAPY, ANDROGEN RECEPTOR TARGET THERAPY

Bevezetés

A férfiakban a prosztatarák a második leggyakrabban diagnosztizált rosszindulatú daganatos megbetegedés. Hazánkban évente 4600 prosztatarákos beteget fedezünk fel. Pontos adatok nem állnak rendelkezésünkre, hogy a diagnózis idejében hány százalékuk metasztatikus, de a nemzetközi epidemiológiai adatok alapján a prosztatarákos betegek 20-30%-át adják a metasztatikus esetek, így évente 920–1320 beteggel számolhatunk Magyarországon (1–3).

Huggins és Hodges 1941-ben megjelent tanulmánya óta a metasztatikus prosztatarák kezelésének alapja az elsődleges androgéndeprivációs terápia (ADT) (4). Ismert továbbá, hogy nincs jelentős különbség az ADT egyes típusai között a betegség on-

kológiai kimenetele szempontjából, legyen szó sebészi kasztrációról vagy kémiai kasztrációról LHRH-agonistával, illetve -antagonistával. Az ADT kezelés a metasztatikus prosztatarák diagnózisa után elkezdődik akkor is, ha még tünetmentes állapotban van a beteg (5, 6). A 2019-ben frissített Cochrane-elemzés szerint a korai ADT kezelés valószínűleg meghosszabbítja a prosztatarák okozta és a bármely okból bekövetkező halálozási időt (7).

Áttörés a metasztatikus prosztatarák kezelésében

A számtalan próbálkozás ellenére évtizedeken keresztül nem sikerült olyan hatóanyagot előállítani, amellyel az önálló ADT

kezeléshez képest az áttétes betegek életkilátását növelni lehetett volna. Az első sikert a 2004-es év hozta el, amikor a TAX327-es vizsgálatban a docetaxel teljes túlélést növelő eredményét igazolták. Azonban ebben a vizsgálatban nem hormonszenzitív, hanem már hormonrezisztens, későbbi nőmenklatúra szerint kasztrációrezisztens betegek szerepeltek, akiknél az ADT kezelés ellenére nőtt a prosztataspecifikus antigén (PSA) mennyisége, és tüneti progresszió jelentkezett (8). Ez a vizsgálat lendületet adott a docetaxel szélesebb körű vizsgálatához, és a Chaarted eredményei alapján 2015-től megjelent a hormonszenzitív prosztatarák esetén az első kombinált kezelés, a korai 6 ciklus docetaxel és ADT kombinációjával. A vizsgálatba de novo metasztatikus, nagy volumenű betegségben szenvedő férfiakat randomizáltak, és igazolták az ADT és a korai kemoterápia (docetaxel) kombinációjának jótékony hatását a teljes túlélés javítására (9).

A betegek és gyakorló uroonkológusok szerencséjére a kutatások újabb nagy lendületet kaptak azzal, hogy a tudósok a kétezres évek elején igazolták, hogy a standard hormonmegvonásos kezelés során – a szérumban mért kasztrációs tesztoszteronszint ellenére – a prosztataráksejtekben belül magas tesztoszteronértékek detektálhatóak (10). Ennek az észlelésnek köszönhetjük, hogy 2010-ben bevezették a kasztrációrezisztens prosztatarák fogalmát, és az új típusú hormonális hatóanyagokkal (androgen receptor target therapy, ARTA) sikerült terápiás választ kapni olyan betegeknél, akik a standard hormonkezelésekre már nem reagáltak (11, 13–15). Az elmúlt évtizedben ezekkel a hatóanyagokkal sikeres vizsgálatok zárultak le a metasztatikus hormonszenzitív stádiumú betegeken is, így a terápiás sorban előrébb kerültek, ráadásul a teljes túlélési előnyön kívül, a panaszmentes túlélésben, a súlyos csontesemények, törések, fájdalom megjelenésének idejével kapcsolatban is szignifikáns javulást mutattak.

Jelenleg a standard elsővonalbeli kezelést ADT és ARTA (abirateron, apalutamid, enzalutamid) kombinációja jelenti a hormonszenzitív metasztatikus prosztatarák esetén. A klinikai vizsgálatok közül a STAMPEDE és LATITUDE az abirateron-acetát hatékonyságát mutatta ki. ADT-vel együtt alkalmazva szignifikánsan javította a teljes túlélést, a progressziómentes túlélést, és a radiológiai progresszióig eltelt időt is meghosszabbította (11). Az ENZAMET- és ARCHES-vizsgálatokban az enzalutamid, a TITAN-vizsgálatban az apalutamid hatékonyságát igazolták ADT-vel kombinációban mHSPC-ben (16, 17). Hasonlóan az abirateronhoz, szignifikánsan javították a teljes túlélést és a radiológiai progressziómentes túlélést.

2022-ben a Lancet közölte a PEACE-1-vizsgálat eredményeit, amelyben új terápiás lehetőségként a „tripletkezelést” mutatták be. A vizsgálatban ADT + docetaxel + ARTA együttes kezelést alkalmaztak, és azt találták, hogy a hármas kombináció jótékony hatású a radiológiai progressziómentes túlélés és a teljes túlélés tekintetében (18). Az ARASENS-vizsgálatban az ADT + docetaxel kezelést darolutamid hozzáadásával egészítették ki, és a teljes túlélés szignifikáns növekedését mutatták ki (19). Jelenleg a tripletkezelés pontos helye még nem tisztázott, valószínűleg a magas rizikójú, nagy volumenű metasztatikus hormonszenzitív prosztatarákos betegek profitálhatnak belőle.

Fontos fogalmak

Mielőtt az abirateronkezelés indikációjának tárgyalására rátérünk, fontos tisztázni néhány fogalmat. Az elmúlt évtizedben hatalmas változáson ment keresztül a prosztatarák gyógyszeres kezelése, megváltozott, kibővült a nomenklatúrája, illetve számos új alcsoport jött létre. Ezen fogalmak ismerete elengedhetetlen a korrekt diagnózis, prognosztikai besorolás, illetve későbbiekben a kezelési stratégia felállítása érdekében. Hazánkban a malignus betegség diagnózisa után a kezelési lépésekről az onkológiai bizottságokban (onkoteam) jelen lévő szakorvosok döntenek, de a beteg referálásában, kivizsgálásában nagy felelőssége van a kezelőorvosnak, ezért fontosnak tartjuk az alábbiak ismeretét.

A döntéskor a klinikai stádiumon kívül figyelembe kell venni a metasztázisok kiterjedtségét, lokalizációját, illetve hogy a betegség alacsony vagy magas kockázatú. Fontos szempont a beteg életkora, panaszainak mértéke, kísérőbetegségei, általános állapota, gyógyszerei, bizonyos esetekben a kezeléshez való hozzáférés ideje (pl. egyedi méltányosság, klinikai vizsgálatok stb.). Nem lehet figyelmen kívül hagyni a beteg preferenciáit, illetve a választott kezeléseket életminőségre gyakorolt hatását sem, a fájdalomcsillapítás fokozatait, típusait. A metasztatikus prosztatarákok 12%-ában mutatható ki genetikai eltérés, így napjainkban a diagnózis után törekedni kell ezen defektusok kimutatását célzó vizsgálatok elvégzésére, amelyek szintén befolyásolhatják a választott kezelést (6–11, 14, 15, 20). Összességében akkor születik jó döntés, ha nemcsak az elsővonalas terápiát jelöljük ki, hanem az előzőekben felsorolt szempontokat figyelembe véve a későbbi progresszió esetén indítható másod-, harmad-, akár negyedvonalas kezelési lehetőségeket is számba vesszük. Fontos, hogy a kezelést elindító orvos tisztában legyen a különböző terápiák mellékhatásaival, illetve azok ellátásával önállóan vagy a társszakmákkal együttműködve.

A prosztatarák kezelési tervének meghatározásához fontos fogalmak

Szervre lokalizált prosztatarák: pT1-2N0M0

Metasztatikus prosztatarák: M+

Oligometasztatikus prosztatarák: áttétek száma 3-5; nincs konszenzus

Metasztatikus hormonszenzitív prosztatarák: low volume/high volume; alacsony kockázatú/magas kockázatú
High volume: visceralis áttét vagy legalább 4 csontáttét, amelyből legalább egy nem a medencén és a gerincen helyezkedik el
Magas kockázatú betegség: 3-ból legalább kettő teljesül:
Gleason-pontszám ≥ 8 ; legalább 3 csontmetasztázis; visceralis metasztázis

Metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatarák (prekemo/posztkemo)

Nem metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatarák (alacsony kockázatú/magas kockázatú)

Az abirateron-acetát

Az ARTA hatóanyagokat két csoportba sorolhatjuk. Az új generációs androgénreceptor-blokkolók közé tartozik az

enzalutamid, az apalutamid és a darolutamid, míg a szteroidszintézis-gátlók közé az abirateron-acetát (10, 11, 20). Az abirateron-acetát hatóanyag *in vivo* abirateronná alakulva az androgének bioszintézisét gátolja a 17α -hidroxiláz/C17,20 liáz (CYP17) enzim működésének szelektív blokkolásával. Ez az enzim a here-, a mellékvese- és a prosztata-tumor szöveteiben expresszálódik, és az androgének képződésénél több helyen elengedhetetlen. Miután a prosztata-rák androgénérzékeny, az androgénszintet csökkentő kezelés ezen formája is rendkívül hatásos. Fontos tény, hogy a CYP17 gátlása a mellékvesékben fokozza a mineralokortikoidok termelődését, ezért folyamatos szteroidszubsztitúcióra lesz szükség. Az ADT kezelések a hypothalamus–hypophysis–gonád tengelyen csökkentik a herék androgéntermelését, de nem befolyásolják a mellékvesék és a tumor androgéntermelését. Az abirateronnal történő kezelés a szérumszteroidszintjét a kimutathatósági szint alá csökkenti, ha LHRH analóggal (vagy sebészi kasztrációval) együttesen alkalmazzák.

A metasztatikus hormonszenzitív prosztata-rák abirateronkezelésének indikációja

Az abirateronkezelés egyik indikációja az újonnan diagnosztizált, magas kockázatú, metasztatizáló, hormonszenzitív prosztata-rák esetén áll fenn. A készítményt prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban kell alkalmazni, androgén-deprivációs kezeléssel kombinálva. Az „újonnan felfedezés” néven ismert biopsziától eltelt 3 hónapig érvényes, és már a felfedezéskor ismertek az áttétek, míg magas kockázatúnak akkor sorolható be a beteg, ha az alábbi meghatározások közül legalább kettő teljesül: Gleason-pontszám ≥ 8 ; legalább 3 csontmetasztázist igazolunk; visceralis metasztázisa van a páciensnek.

A prosztata-rák abirateronkezelésének gyakorlati tudnivalója

Az abirateron ajánlott adagja napi egyszeri dózisban 1000 mg (két darab 500 mg-os tableta), amit az alkalmazási leirat szerint tilos étkezéskor bevenni. A gyógyszer étkezés közbeni bevétele emeli az abirateron szisztémás expozícióját (20). A metasztatizáló, hormonszenzitív prosztata-rák esetén az abirateront napi 5 mg prednizonnal vagy prednizolonnal együtt kell alkalmazni. Amikor kasztrációrezisztens prosztata-rák miatt indítjuk a kezelést, a szubsztitúciót napi 10 mg prednizonnal vagy prednizolonnal végezzük. Fontos gyakorlati ismeret, hogy az abirateronkezelés alatt az LHRH-analóg vagy -antagonista kezelést mindvégig folytatni kell.

A PSA és a szérumszteroidszint ellenőrzését 3 havonta javasoljuk elvégezni. A képalkotó vizsgálatok közül a mellkas-has-kismedence kontrasztanyag CT-t és a csontszcintigráfiát a kezelés bevezetése után 3 hónappal, majd

ezt követően 6 havonta végezzük el, illetve PSA-progresszió vagy romló általános állapot esetén soron kívül. A kezelést az ajánlások szerint a betegség progressziójáig folytatjuk. A progresszió megítéléséhez a PSA és a képalkotó vizsgálatok eredményei mellett a beteg általános állapotát vesszük figyelembe. A klinikai gyakorlatban a progresszió pontos megítélése a legnehezebb és legnagyobb tapasztalatot igénylő feladat. Gyakorlati tanácsként megfontolandó, hogy a kezelés első hónapjaiban a képalkotó vizsgálatok még a jól reagáló esetekben is mutathatnak progressziót. A későbbiekben általános szabályként alkalmazható, hogy ha az előbb említett három mutató (PSA, képalkotók, általános állapot) közül csak az egyikben értékelünk progressziót, akkor a kezelés folytatása mellett dönthetünk (10, 11, 15, 20).

Az abirateronkezelés mellékhatásai

A szteroidszint hiánya okozta mellékhatásokkal az ADT kezelés miatt is számolnunk kell, amelyet felerősít az abirateron, illetve a mellette alkalmazott szteroid (6, 7, 18). Leggyakrabban szív-ér rendszeri mellékhatások, magas vérnyomás, alsó végtagi ödéma, az elektrolit-háztartás zavara, a májenzimszintek emelkedése és gasztrointesztinális tünetek jelentkezhetnek. Ritkábban találkozunk májtoxicitással, hypoglykaemiával, adrenokortikális elégtelenséggel. A kezelés során a beteg ellenőrzését az előbb felsorolt mellékhatások határozzák meg (10, 11, 20). Általánosságban a kezelés első három hónapjában szorosan, majd ezután havonta rendeljük el a vizsgálatokat. A májenzimek és a szérumszteroid ellenőrzését 2 hetente javasolják, majd a harmadik hónaptól havonta. A vérnyomásmérést és a fizikális vizsgálattal a folyadékretenció kizárását szintén havonta szükséges elvégezni. Ódfigyelmet igényel a szénhidrát-anyagcsere, mert a glükokortikoid miatt, elsősorban a kezelt cukorbetegknél, felborulhat az egyensúly. A magas vérnyomás jelentkezése esetén meg kell kérdeznünk a beteget, hogy szedi-e a prednizont, és ha igen, akkor az antihipertenzívumok adagját kell emelni vagy kiegészíteni. Közepes vagy súlyos májkárosodás esetén a kezelést fel kell függeszteni, hasonlóan a súlyos kardiovaszkuláris mellékhatás jelentkezésénél. Ellenben beszűkült vesefunkciónál nem kell változtatni az abirateronkezelésen (19–21).

Összefoglalás

Az abirateront több mint tíz éve alkalmazzuk az urológiában. Jelenleg 3 indikációban szerepel a terápiás irányvonalakban, köztük a hormonszenzitív, újonnan diagnosztizált, metasztatikus, magas rizikójú prosztata-rák kezelése. A terápia indikációja, hatékonysága, mellékhatásai és azok ellátása is jól ismert, így a betegek jelentős hányadánál indítjuk első vonalban az abirateront. A közeljövőben továbbra is gyakran előforduló kezelés marad, így feltétlenül fontos a gyakorló urológusok számára a dolgozatban tárgyalt ismerete.

Irodalom

1. Kásler M, Ottó Sz, Kenessey I. A rákmorbiditás és -mortalitás jelenlegi helyzete a Nemzeti Rákregiszter tükrében. *Orv. Hetilap* 2017; 158: 84–89. <https://doi.org/10.1556/650.2017.30654>
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
3. Cornford P, Van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol* 2021; 79(2): 263–282. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.09.046>
4. Huggins C, Hodges C. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293–297.
5. Seidenfeld J, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000; 132: 566. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-132-7-200004040-00009>
6. Sciarra A, et al. A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials with degarelix versus gonadotropin-releasing hormone agonists for advanced prostate cancer. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3845. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003845>
7. Kunath F, et al. Early versus deferred standard androgen suppression therapy for advanced hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 6: CD003506. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003506.pub2>
8. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040720>
9. Gravis G, et al. Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies. *Eur Urol* 2018; 73: 847. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.02.001>
10. 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. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70379-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70379-0)
11. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 352–360. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704174>
12. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 121–131. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903835>
13. 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>
14. Fazekas F, Maráz A, Lakosi F, Buzogany I, Beöthe T. A prosztatarák elsővonalszerű kezelése stádium és rizikóbeosztás szerint. *Magyar Urológia* 2021; 33: 163–170.
15. Maráz A, Géczi L, Bíró K, Kúronya Zs. Terápiás szekvenciák az előrehaladott/áttétes prosztata daganatok gyógyszeres kezelésében. *Magyar Onkol* 2020; 64: 263–272.
16. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(26): 2465–74. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800536>
17. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 1408–18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715546>
18. Fizazi K, 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, randomised, phase 3 study with a 21398042195x13980421952 factorial design. *Lancet* 2022; 399: 1695. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00367-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00367-1)
19. Smith MR, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 1132. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2119115>
20. Alkalmazási előírás: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zytiga-epar-product-information_hu.pdf
21. Kúronya Zs, Bíró K, Maráz A, Géczi L. The modern treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Magyar Onkol* 2019; 63: 41–50.