

Metasztatikus hormonérzékeny prosztatadaganat korszerű kezelése

Küronya Zsófia dr.¹ ■ Bíró Krisztina dr.¹
Géczi Lajos dr.¹ ■ Maráz Anikó dr.²

¹Országos Onkológiai Intézet, „C” Belgyógyászati, Onkológiai és Klinikai Farmakológiai Osztály, Budapest

²Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Onkoterápiás Klinika, Szeged

A metasztatikus prosztatadaganat kezelése kórélettanilag két stádiumra osztható: hormonérzékeny és kasztrációrezisztens fázis. A hormonérzékeny szakasz kezelésében a mai napig Huggins 1966-ban Nobel-díjjal jutalmazott 1941. évi megfigyelésének van kulcsszerepe, miszerint a herék eltávolítása esetén a prosztatadaganat mérete csökken. Az androgéndepriáció, azaz a tesztoszteronhiány előidézése jelenleg a metasztatikus prosztatacarcinoma bázisterápiája, a betegeknek életük végéig ebben a kezelésben kell részesülniük. Az elmúlt nyolc évben a docetaxel mellett további öt új hatóanyag került törzskönyvezésre metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatadaganat kezelésére: sipuleucel-T, kabazitaxel, abirateron, enzalutamid, rádium-223. Ezen szerek szekvenciális alkalmazásával jelentős túlélésjavulás lehet elérni. Az új fejlesztések mellett fókuszba került a hormonérzékeny szakasz is, kiemelten a kedvezőtlenebb prognózisú, *de novo* áttétes betegek kezelése. Több vizsgálat igazolta az androgéndepriáció mellett alkalmazott korai docetaxel, illetve abirateron kiváló hatékonyságát. A szerzők részletesen ismertetik a hormonérzékeny szakaszban paradigmaváltáshoz vezető klinikai vizsgálatok eredményeit, illetve felhívják a figyelmet a hazai gyakorlat nehézségeire.

Orv Hetil. 2018; 159(41): 1664–1671.

Kulcsszavak: hormonérzékeny metasztatikus prosztatadaganat, korai docetaxel, abirateron

Modern treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer

The treatment of metastatic prostate cancer can be divided into two pathophysiological phases: hormone-sensitive and castration-resistant phases. Huggins' observation in the year 1941, which was awarded with the Nobel Prize in 1966, has a key role in treatment during the hormone-sensitive phase, stating that if the testicles are removed, the size of the prostate cancer decreases. Inducing androgen deprivation, *i.e.*, testosterone depletion is the basic treatment of metastatic prostate cancer that patients have to receive life-long. In the past eight years, five new agents have been approved besides docetaxel in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: sipuleucel-T, cabazitaxel, abiraterone, enzalutamide, and radium-223. With the sequential application of these agents, significant improvement can be achieved in survival. Besides the latest developments, the hormone-sensitive phase has become the focus of attention, especially in the treatment of patients with *de novo* metastases and poor prognosis. Many studies have proven the outstanding efficacy of adding early docetaxel and abiraterone to androgen deprivation therapy. The authors give a detailed overview of clinical studies leading to a paradigm change in treatment during the hormone-sensitive phase, and call attention to the difficulties encountered in Hungarian practice.

Keywords: hormone-sensitive metastatic prostate cancer, early docetaxel, abiraterone

Küronya Zs, Bíró K, Géczi L, Maráz A. [Modern treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer]. Orv Hetil. 2018; 159(41): 1664–1671.

(Beérkezett: 2018. június 11.; elfogadva: 2018. július 15.)

Rövidítések

ACTH = (adrenocorticotrop hormone) adrenokortikotrop hormon; ADT = androgéndepriációs terápia; APCCC = Advanced Prostate Cancer Consensus Conference; AR = andro-

génreceptor; bPFS = (biochemical progression-free survival) biokémiai progressziómentes túlélés; CHAARTED = Chemo-Hormonal Therapy Versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer); CI = (confi-

dence interval) konfidenciaintervallum; cPFS = (clinical progression-free survival) klinikai progressziómentes túlélés; CRPC = (castration-resistant prostate cancer) kasztrációrezisztens prosztata-daganat; CTCAE = (Common Terminology Criteria for Adverse Events) mellékhatások közös terminológiai kritériumrendszere; D = docetaxel; ECOG = (Eastern Cooperative Oncology Group) Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport; EMA = (European Medicines Agency) Európai Gyógyszerhatóság; FDA = (U.S. Food and Drug Administration) az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala; FFS = (failure-free survival) kiújulásmentes túlélés; HR = (hazard ratio) kockázati arány; mCRPC = (metastatic castration-resistant prostate cancer) metasztatikus kasztrációrezisztens prosztata-daganat; MFS = (metastasis-free survival) metasztázismentes túlélés; mHSPC = (metastatic hormone-sensitive prostate cancer) metasztatikus hormonérzékeny prosztata-daganat; NYHA = (New York Heart Association) New York-i Szívbetegséggel Foglalkozó Társaság; OS = (overall survival) teljes túlélés; PSA = prosztataspecifikus antigén; rPFS = (radiographic progression-free survival) radiológiai progressziómentes túlélés; SOC = (standard of care) standard kezelés; SRE = (skeletal related event) vázrendszerrel összefüggő esemény; STAMPEDE = Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy; ZA = zoledronsav

A prosztata-daganat kezelésében az utóbbi évtized jelentős fejlődést eredményezett, a modern sugárterápia és az egyre hatékonyabb sebészi megoldások következtében a lokális betegség gyógyítási esélyei nőttek. Ennek ellenére jelentős azon betegek száma, akiknél a lokális ellátás ellenére progresszió alakul ki, vagy már a diagnózis felállításakor *de novo* metasztatikus a betegségük. Ezen betegek mortalitása a legkedvezőtlenebb [1]. A metasztatikus prosztata-daganat kezelése kórélettanilag két stádiumra osztható: hormonérzékeny és kasztrációrezisztens szakaszra. A hormonérzékeny szakasz kezelésében a mai napig *Huggins* 1966-ban Nobel-díjjal jutalmazott 1941. évi megfigyelésének van szerepe, miszerint a herék eltávolítása esetén a prosztata-daganat mérete csökken [2]. Az androgénprivatio (ablatio), azaz a tesztoszteronhiány előidézése jelenleg a metasztatikus prosztatacarcinoma bázis-terápiájának tekintendő. A betegek többségénél az androgénablációval a PSA (prosztataspecifikus antigén) szintjének csökkenése és a betegséggel összefüggő tünetek enyhülése észlelhető. A betegeknek életük végéig androgénprivatiós terápiában (ADT) kell részesülniük. 2010-ig a docetaxel volt az egyetlen elérhető kezelés az akkori nomenklatúrának megfelelően hormonrefrakter metasztatikus prosztata-daganatban, amely túlélési előnyt mutatott. Az FDA (Food and Drug Administration) 2010. áprilisától 5 új kezelés alkalmazását engedélyezte kasztrációrezisztens stádiumban. 2010-ben a sipuleucel-T-t és a kabazitaxelt, 2011-ben az abirateront, 2012-ben az enzalutamidot, 2013-ban a rádium-223-at [3–5]. Ezek a hatóanyagok sikeresnek bizonyultak áttétes kasztrációrezisztens prosztata-daganat kezelésében

(CRPC); kérdés, vajon hatékonyak-e a hormonérzékeny szakaszban, metasztatikus betegeknél is.

Az első vizsgálatok a docetaxel úgynevezett „korai” alkalmazásával történtek. Három, fázis III-as randomizált vizsgálat eredményei állnak rendelkezésre, melyekben a standard ADT mellett 6 vagy 9 ciklus docetaxelkezelést alkalmaztak. Az első, a francia GETUG-AFU 15 vizsgálat volt, amely nem mutatott szignifikáns különbséget az elsődleges végpont, a teljes túlélés (OS) tekintetében [6, 7]. A CHAARTED [8], illetve a STAMPEDE [9] vizsgálat eredményei alapján azonban 2014-ben paradigmaváltás történt a metasztatikus hormonérzékeny prosztata-daganat (mHSPC) kezelésében. A korai docetaxelkezelés a standard terápia részévé vált, az összes nemzetközi ajánlásban javasolják használatát.

2017-ben publikálták a LATITUDE vizsgálat eredményeit, melyek alapján az Európai Gyógyszerhatóság (EMA) kiterjesztette az abirateron indikációs körét, a pre- és posztkemoterápiás alkalmazás mellett újonnan felfedezett metasztatikus magas kockázatú hormonérzékeny daganatban szenvedő betegeknél is adható ADT mellett.

Közleményünkben részletezzük a paradigmaváltáshoz vezető klinikai vizsgálatokat, az ezek kapcsán felmerülő kérdésekre keressük a választ, illetve felhívjuk a figyelmet a hazai gyakorlat nehézségeire is.

A korai docetaxel hatékonyságát értékelő vizsgálatok

A GETUG-AFU 15 vizsgálat

A GETUG-AFU 15 [6] fázis III-as vizsgálatban 2004. október és 2008. december között összesen 385 újonnan diagnosztizált mHSPC-s beteg vett részt.

Korábbi neoadjuváns vagy adjuváns ADT és kemoterápia is megengedett volt, ha annak befejezése és a betegség progressziója között legalább 12 hónap telt el. A vizsgálatban nem vehettek részt súlyos szívbeteg, agyi áttétben szenvedők és azok a betegek sem, akiknél legalább grade 2-es neuropathiát állapítottak meg.

A betegeket két karra randomizálták: az egyik kar csak ADT-ben részesült, a másik csoport az ADT mellett 3 hetente 75 mg/m² docetaxel (D)-kezelésben részesült, összesen 9 alkalommal. A kezelés alatt a betegek kiegészítő kortikoszteroidterápiában nem részesültek, csak a kezelés alatt, premedikációként. Elsődleges végpontként az OS-t, másodlagos végpontokként a klinikai progressziómentes (cPFS) és a biokémiai progressziómentes túlélést (bPFS) értékelték. 50 hónapos követésnél az OS tekintetében nem igazolódott szignifikáns különbség (54,4 hónap *versus* 58,9 hónap; HR: 1,01; 95% CI [0,75, 1,36]; p = 0,955).

Mind a medián bPFS, mind a medián cPFS tekintetében viszont szignifikáns különbség mutatkozott az ADT + D terápia javára (22,9 hónap *versus* 12,9 hónap; HR:

0,72, 0,57–0,91; $p = 0,005$; 23,5 hónap *versus* 15,4 hónap; HR: 0,75, 0,59–0,94; $p = 0,015$).

2015-ben 83,4 hónapos követés után újra értékelték a túlélési eredményeket [7], de ekkor sem tapasztaltak szignifikáns különbséget (60,9 hónap *versus* 46,5 hónap; HR: 0,9; 95% CI [0,7, 1,2]; $p = 0,44$). A betegeket utólagosan a CHAARTED vizsgálatban használt definíció szerint két csoportra osztották, aszerint, hogy a dagantos megbetegedés milyen kiterjedésű (nagyobb vagy kisebb volumenű) volt, de ekkor sem igazolódott szignifikáns különbség a teljes túlélésben.

Ebben a vizsgálatban a docetaxel hozzáadása a standard ADT-hez a teljes túlélést nem növelte meg, de a másodlagos végpontok tekintetében klinikai javulást eredményezett.

A CHAARTED (Chemo-Hormonal Therapy Versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer) vizsgálat

A CHAARTED [8] vizsgálat eredményei vezettek 2014-ben ahhoz a paradigmaváltáshoz, miszerint újonnan felfedezett kiterjedt áttétes betegség esetén az ADT-t ki kell egészíteni docetaxelkezeléssel, amennyiben a beteg alkalmas a kemoterápiás kezelésre.

A vizsgálatban 2006. július és 2012. december között összesen 790 beteg vett részt.

A két kar kiindulási jellemzői teljesen kiegyensúlyozottak voltak, a betegek átlagéletkora 64 év volt, a betegek 70%-ának ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-pontszám-statusa 0 volt, 60%-uknak 8-as vagy magasabb volt a Gleason-értéke, 73%-uk nem részesült korábban kuratív céllal alkalmazott lokális ellátásban, azaz *de novo* igazolódott metasztatikus betegségük.

A betegek 65%-ának igen kiterjedt betegsége volt, melyet a következőképpen definiáltak: visceralis metasztázis és/vagy négy vagy több csontáttét, amelyek közül legalább egy a medencecsontokon vagy a gerincoszlopon kívül helyezkedik el. Korábbi ADT megengedett volt, ha kevesebb, mint 24 hónapig kapta a beteg a lokális ellátás során, valamint ha a terápia befejezése és a betegség progressziója között eltelt idő több, mint 12 hónap volt. A *de novo* metasztatikus betegek kaphattak ADT-t, amennyiben a randomizáció előtt 120 nappal kezdődött a terápia, és nem igazolódott progresszió. A docetaxel adagolása 3 hetente 75 mg/m² dózisban, összesen 6 ciklusban történt. Akárcsak az előző vizsgálatban, a betegek a kezelés alatt nem, csak premedikációként kaptak kortikoszteroidot.

Itt hívnánk fel a figyelmet a két vizsgálat betegkarakterisztikájának különbségeire, melyek magyarázhatják a kimenetelt. A CHAARTED vizsgálatban a betegek 65%-ának volt kiterjedt betegsége, míg a GETUG vizsgálatban csak 48%-nak. A CHAARTED vizsgálatban a kombinált karon a betegek 60,7%-ának, az ADT karon 61,8%-ának

volt 8-nál magasabb a Gleason-értéke, míg a GETUG vizsgálatban a kombinált karon ugyanez az arány 55%, az ADT-karon 59% volt. A fenti adatok alapján a CHAARTED vizsgálatban rosszabb prognózisú betegek vettek részt.

A kísérlet azt a hipotézist vizsgálta, miszerint az elsődleges végpont, az OS 33,3%-kal növelhető a docetaxelkezelés hozzáadásával. Másodlagos végpontok: teljes szerológiai válasz 6 és 12 hónap után (0,2 ng/ml-nél alacsonyabb PSA), illetve a kasztrációrezisztencia kialakulásáig eltelt idő.

28,9 hónapos követés után az átlagos túlélés 13,6 hónapos javulást mutatott a kombinált ADT + D karon a kizárólag ADT-t alkalmazó karhoz képest (57,6 hónap *versus* 44,0 hónap; HR: 0,61; 95% CI [0,47, 0,80]; $p = 0,0003$). Ez az előny még látványosabbnak mutatkozott kiterjedt betegség esetén: ebben a csoportban átlagosan 17,0 hónappal hosszabb túlélést észleltek az ADT + D karon (49,2 hónap *versus* 32,2 hónap; HR: 0,60; 95% CI [0,45, 0,81]; $p = 0,0006$). A kisebb kiterjedésű betegségben szenvedő betegek OS-adatai még nem értékelhetők egyik karon sem.

A másodlagos végpontok tekintetében is hatékonyak bizonyult a hozzáadott D-kezelés. A kasztrációrezisztenciáig eltelt idő szignifikánsan hosszabbnak bizonyult az ADT + D karon [20,7 hónap *versus* 14,7 hónap; HR: 0,56; 95% CI [0,44,070]; $p < 0,0001$). A szerológiai válasz tekintetében is jobbnak bizonyult az ADT + D kar, magasabb százalékban csökkent a PSA-érték a 6. és 12. hónapra 0,2 ng/ml alá (27,5% és 22,5%).

A betegek 74%-a kapta meg a tervezett 6 ciklus kezelést. A kezelést jól tolerálták, a betegek 6%-ánál jelentkező lázas neutropenia, 4%-ánál grade 3-as fáradékonyosság, hasmenés és stomatitis, 2%-ukban jelentkezett grade 3-as vagy 4-es allergiás reakció és 1%-ukban thromboemboliás szövődmény.

A CHAARTED vizsgálat mérföldkő a metasztatikus hormonérzékeny prosztatadaganat kezelésében. Ez volt az első vizsgálat, mely meggyőző adatokat mutatott a korai docetaxel hatékonyságát illetően, különösen kiterjedt betegség esetén.

A STAMPEDE (Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy) vizsgálat

A STAMPEDE [9] vizsgálat többkarú, folyamatosan bővülő 'trial', melynek legfőbb érdekessége, hogy különböző stádiumaiban vizsgálja a prosztatadaganatos betegséget. A prosztatadaganat kezelése során felmerülő kérdésekhez alkalmazkodva a vizsgálatot folyamatosan újabb és újabb karokkal bővítik, miközben a kontrollkar továbbra is a standard kezelés (standard of care – SOC), az ADT marad.

2005. október és 2013. március között összesen 2962 beteget randomizáltak 2 : 1 : 1 : 1 arányban SOC, SOC + D, SOC + zoledronsav (ZA), SOC + ZA + D karra.

A randomizált betegek 61%-a (1817) metasztatikus hormonérzékes, 15%-a (448) nyirokcsomó-pozitív, 24%-a (697) magas kockázatú, lokálisan előrehaladott, 6%-a (165) korábban lokális kezelésben részesülő prosztata-daganatban szenvedő beteg volt. A metasztatikus betegeket az előző vizsgálattal ellentétben nem osztották két csoportra a kiterjedés alapján.

Minden beteg legkevesebb 3 évig kapott ADT-t (SOC), valamint az arra alkalmas betegek sugárterápiában részesültek; a docetaxelt összesen 6 ciklusig alkalmazták, a zoledronsavat 2 évig.

A 4 kar a következőképpen alakult: 1184 beteg SOC, 593 beteg SOC + ZA, 592 beteg SOC + D, 593 beteg SOC + ZA + D. Mindegyik csoportban 38–39% volt a nem metasztatikus, 61–62% a metasztatikus beteg.

A 4 mg zoledronsav beadására 3 hetente került sor összesen 6 alkalommal, majd négyhetente két évig. A D alkalmazása megegyezett a CHAARTED vizsgálattal, azzal a különbséggel, hogy a 6 ciklus kezelés alatt napi 10 mg prednizolont is alkalmaztak *per os*.

Az elsődleges végpont az OS volt, a másodlagos végpont a kiújulásmentes túlélés (failure-free survival – FFS), azaz terápiás sikertelenségtől mentes túlélés, mely a randomizáció és az alábbi események közül legalább egynek a bekövetkeztéig eltelt időt jelenti: biokémiai ha-

tástalanság, lokális progresszió, távoli metasztázis progressziója vagy prosztatarákhoz köthető elhalálozás.

43 hónap követés után csak a D-karon mutatkozott szignifikáns előny az elsődleges végpont szempontjából (81 hónap *versus* 71 hónap; HR: 0,78; 95% CI: [0,66, 0,93]; p = 0,006).

A metasztatikus betegek alcsoportjában végzett vizsgálat is azt mutatta, hogy az átlagos túlélés csak akkor javult, amikor docetaxelt is kaptak a betegek.

A STAMPEDE vizsgálat megerősítette a CHAARTED kísérlet eredményeit a túlélésre vonatkozóan.

A két vizsgálat igen meggyőző eredményei alapján 2014-ben paradigmaváltás történt az újonnan felismert metasztatikus hormonérzékes prosztata-daganat kezelésében. A korai docetaxelkezelés a standard terápia részévé vált, az összes nemzetközi ajánlásban javasolják használatát, ahogyan hazánkban is egyre szélesebb körben ajánlott alkalmazása. A három vizsgálat ADT + D karjának betegkarakterisztikára vonatkozó adatait táblázatban hasonlítottuk össze (1. táblázat).

A kezelés kapcsán azonban felmerül néhány kérdés:

– *Mikor kell elkezdni a docetaxelkezelést?*

A 2017. évi APCCC (Advanced Prostate Cancer Consensus Conference) alapján lehetőség szerint az ADT megkezdésétől számítva 3 hónapon belül [10].

– *Kiknél kell alkalmazni a kezelést?*

Továbbra is vita tárgya, hogy kevésbé kiterjedt betegség esetén kell-e alkalmazni a kemohormonális kezelést.

1. táblázat | A korai docetaxelvizsgálatok kombinált karjainak betegkarakterisztikája

	CHAARTED		GETUG-15		STAMPEDE	
	397 beteg		192 beteg		592 beteg	
Kor (év)						
Átlag	64 (36–88)		63 (46–79)		65 (40–81)	
ECOG-status	Betegszám	%	Betegszám	%	Betegszám	%
0–1	391	98,5	192	100	586	99
2	6	1,5	–	–	6	1
Gleason-pontszám						
≤7	117	29,5	84	45	110	19
8–10	241	60,7	103	55	476	74
Ismeretlen	39	9,8	–	–	46	8
Indulási PSA (ng/ml)						
Átlag	50,9		26,7		70	
Tartomány	0,2–8540,1		0,05–2170		1–9999	
Metasztázis						
Visceralis	57	14,4	31	16	19	3
Metasztázis kiterjedése						
Alacsony	134	33,8	100	52	Nincs adat	Nincs adat
Magas	263	66,2	92	48	Nincs adat	Nincs adat

CHAARTED = Chemo-Hormonal Therapy Versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer; ECOG-status = Eastern Cooperative Group Score; PSA = prosztataspecifikus antigén; STAMPEDE = Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy

Egyik nemzetközi ajánlás [11–13] sem tesz utalást a betegség kiterjedtségére, csak azt köti ki, hogy a kezelés csak abban az esetben alkalmazható, ha a páciens alkalmas a kemoterápiás kezelésre.

Ugyanakkor egyik ajánlás sem definiálja, hogy mit ért ezen (kemofitt beteg).

Az APCCC [10] másik irányból közelíti meg a kérdést: arra keresik a választ, hogy mik azok a kritériumok, amelyek alapján nem kaphat a beteg kemoterápiát. A konszenzus alapján azok a betegek alkalmatlanok kezelésre, akik súlyos májkárosodásban vagy legalább grade 2-es neuropathiában szenvednek, vagy thrombocytaszámuk nem éri el az 50 000 G/l-t, illetve akiknek az általános állapota nem a daganatos betegségből kifolyólag gyenge. A kezelés megkezdését mindig egyénileg kell mérlegelni, figyelembe véve a beteg életkorát, társbetegségeit, fizikai állapotát, a várható prognózist.

– *Kell-e alkalmazni kortikoszteroidot a docetaxel mellett?*

A STAMPEDE vizsgálatban a betegek naponta 10 mg kiegészítő prednizonkezelésben részesültek, de a másik két vizsgálatban nem. Az mCRPC-ben alkalmazott docetaxelkezelésnél a törzskönyvező vizsgálat alapján kötelező a 2 × 5 mg prednizon használata, melynek célja a mellékhatások csökkentése, elsősorban az allergiás reakciók elkerülése. Nemzetközi ajánlások alapján kemohormonális kezelésnél mellőzhető a prednizon használata. Természetesen étvágystimulálóként vagy a csontáttétek okozta fájdalmak enyhítésében való alkalmazásuk továbbra is egyénileg mérlegelendő.

– *Mi a hazai gyakorlat?*

A korai docetaxel alkalmazásához szemléletváltozásra van szükség, hiszen a betegek döntő többségét a hormonérzékeny stádiumban urológus kezeli, és nem onkológus. Ahhoz, hogy a betegek megfelelő terápiában részesülhessenek, a két szakma összefogására van szükség.

Magyarországon 2014 óta a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően próbáljuk elérni, hogy a potenciálisan kezelhető kemofitt betegek lehetőleg az onkoteamek döntése alapján időben onkológushoz kerüljenek a korai docetaxelkezelés elbírálására.

Az abirateron hatékonyságát értékelő vizsgálatok

A metasztatikus prosztata-daganat második fázisának, a kasztrációrezisztenciának a kialakulásában központi szerepe van az androgénreceptor (AR) mediálta folyamatoknak [14]. A rezisztencia kialakulásához vezető AR-ral összefüggő patomechanizmusok közül kiemelendő a tesztoszteront intratumorálisan szintetizáló enzimek fokozott működése.

A tesztoszteron bioszintézisében központi szerepet játszó enzim minden szervrendszerben a citokróm P450-C17 (CYP17). A CYP17 célzott gátlása, mind a gonadális, mind a mellékvesében, mind az intratumorálisan termelődő androgént képes visszaszorítani.

A specifikus CYP17-gátlókat célzó kutatás az 1990-es években az abirateron felfedezéséhez vezetett. Az abirateron (Zytiga) a pregnenol szteroidhormon elővegyület származéka, amely szelektíven és irreverzibilisen gátolja a CYP17-hidroláz és -liáz aktivitását. A mellékhatásprofil a CYP17 gátlása révén kialakuló alacsony kortizolszint okozta ACTH- (adrenocorticotropic hormone) emelkedéssel járó mineralokortikoidtúlsúllyal magyarázható, mely kis dózisu prednizon adásával kivédhető.

A COU-AA-301-es vizsgálat eredményei alapján az FDA 2011-ben engedélyezte használatát olyan kasztrációrezisztens metasztatikus prosztatarákban szenvedő betegek kezelésére, akiknek betegsége docetaxelkezelés alatt vagy a kemoterápiás kezelést követően progredial [15].

Ebben az indikációban Magyarországon is elérhető a készítmény tételes finanszírozásban. 2012 decemberében a COU-AA-302-es vizsgálat alapján az FDA engedélyezte az abirateron alkalmazását olyan metasztatikus kasztrációrezisztens prosztata-tumorban szenvedő betegeknek is, akik sikertelen androgén-deprivációs kezelést követően tünetmentesek, vagy csak enyhe tüneteket mutatnak, és akiknél a klinikai állapot alapján kemoterápiás kezelés még nem indokolt [16]. Ebben az indikációban Magyarországon támogatottan még nem érhető el a készítmény, csak egyedi méltányossági kérelmezés alapján.

Fontos hangsúlyozni, hogy az abirateron volt az első olyan endokrinterápia, mely megváltoztatta azt a dogmát, hogy a prosztata-daganat hormonrezisztens; ezáltal új távlatokat nyitott a kasztrációrezisztens prosztata-daganat kezelésében, egyben a hormonrezisztens definíció helyett a kasztrációrezisztens fogalom bevezetését is szükségessé tette. Ahogy a docetaxelkezelés kapcsán, az abirateron-terápiánál is felmerült a kérdés, vajon a hormonérzékeny stádiumban is mutat-e hatékonyságot. Két, fázis III-as vizsgálat is igazolta a hipotézist.

A LATITUDE vizsgálat

A LATITUDE fázis III-as kettős vakvizsgálatba [17] 1199 beteg került bevonásra 2013. február és 2014. december között. A vizsgálatba újonnan diagnosztizált metasztatikus prosztata-daganatos betegeket randomizáltak, akik korábban még nem részesültek ADT-ben, és akik magas kockázatú betegségben szenvedtek, azaz a következő paraméterek közül legalább kettő teljesült: 8-as vagy annál magasabb Gleason-pontszám, legalább 3 csontmetasztázis vagy mérhető visceralis metasztázis. A bevont betegek medián életkora 67 év volt, a betegek 97%-ának az ECOG-teljesítmény-statusa 0 vagy 1 volt. Az agyi áttétben szenvedő, kezeletlen hypertoniás, NYHA II–IV-es stádiumú szívelégtelenségben szenvedő betegeket kizárták a vizsgálatból.

A betegeket két karra randomizálták. Az egyik kar a standard ADT-ben részesült dupla placebóval, a másik kar az ADT mellett 1000 mg abirateron- és 5 mg prednizon-terápiában részesült. A stratificációs faktor a vis-

ceralis metasztázis megléte vagy hiánya, illetve az ECOG-status volt. A kezelést a betegség progressziójáig, a belegegyezés visszavonásáig, az elfogadhatatlan toxicitás megjelenéséig vagy a halál bekövetkezéséig folytatták. A vizsgálat elsődleges végpontjai az OS és a radiológiai progressziómentes túlélés (rPFS) voltak. A radiológiai progressziómentes túlélést a randomizációtól a radiológiai progresszió megjelenéséig vagy a bármilyen okból bekövetkező halálozásig eltelt idővel definiálták.

Másodlagos végpontok: a következő szkeletális eseményig eltelt idő, a PSA-progresszióig eltelt idő, a következő terápia bevezetéséig és a kemoterápia indításáig eltelt idő. A randomizációtól számítva az 5. kezelési ciklustól 4 havonta történt képalkotó vizsgálat; PSA-meghatározásra havonta került sor.

Az előre meghatározott időközi elemzés alapján az abirateront szedő betegeknek szignifikánsan megnyúlt az rPFS időtartama (33,0 hónap *versus* 14,8 hónap; HR: 0,47; 95% CI: 0,39–0,55; $p < 0,001$) a csak ADT-ben részesülő betegekhez képest. 30,4 hónapos követés mellett az OS is szignifikáns különbséget mutatott az abirateron javára (nem elérhető *versus* 34,7 hónap; HR = 0,62; 95% CI: 0,39–0,55; $p < 0,001$).

A másodlagos végpontok eredményei közül egyedül a PSA progressziójáig eltelt idő áll rendelkezésre, mely az abirateronkezelésben részesülő betegeknek 33,2 hónap volt, míg a placebót kapó betegeknek 7,4 hónap (HR = 0,299; 95%-os CI: [0,255, 0,352]; $p < 0,0001$). A többi másodlagos végpont eredményei még nem érhetőek el.

Az abirateron biztonságossági profilja megegyezett a korábbi két indikációban észlelt mellékhatásokkal, azzal a különbséggel, hogy ebben a vizsgálatban grade 3-as magas vérnyomás és hypokalaemia magasabb arányban fordult elő.

Ennek több oka lehet, egyrészt hogy ebben a vizsgálatban a Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 4. verzióját alkalmazták, mely sokkal szigorúbb, mint a korábbi verzió, másrészt a betegek alacsonyabb dózisban és sokkal hosszabban részesültek prednizonkezelésben, mint a korábbi vizsgálatok résztvevői.

A vizsgálat eredményei alapján az EMA 2017 októberében engedélyezte az abirateron alkalmazását újonnan felfedezett metasztatikus magas kockázatú hormonérzékeny daganatban szenvedő betegeknek is.

A STAMPEDE vizsgálat

2017 júliusában közzétették a STAMPEDE vizsgálat G-karának eredményeit, mely az abirateron hatékonyságát szintén a hormonérzékeny fázisban tesztelte [18].

A vizsgálatba 1917 beteget randomizáltak 2011. november és 2014. január között. A betegek 1 : 1 arányban a standard ADT-ben vagy ADT + abirateron kezelésben részesültek. Ahogy korábban is említettük már, a STAMPEDE vizsgálat egyik fő erőssége, hogy a prosztata-daganat különböző stádiumaiban vizsgálja az egyes

gyógyszerek hatékonyságát. A bevont betegek 52%-ának volt metasztatikus a betegsége, 48%-ának a diagnózis felállításakor nem volt igazolható áttéte (M0), a nem metasztatikus betegek 20%-a nyirokcsomó-pozitív (N + M0), míg 28%-a nyirokcsomó-negatív magas kockázatú, lokálisan előrehaladott betegségben szenvedett (N0M0); ez utóbbiról akkor beszélünk, ha legalább két kritérium teljesül a következők közül: T3-as vagy T4-es stádium; Gleason-pontszám 8–10; PSA: több, mint 40 ng/ml.

A vizsgálat elsődleges végpontja a teljes túlélés, az úgynevezett közbenső elsődleges végpont az FFS volt; ez utóbbit a korábban felsorolt karokhoz hasonlóan definiálták. Másodlagos végpontok: nemkívánatos mellékhatások, tünetekkel járó szkeletális események, PFS, prosztata-daganat-specifikus túlélés, életminőség. Stratifikációs faktorként szerepelt az életkor, a metasztázis megléte, illetve hiánya, a tervezett sugárterápia, a nyirokcsomó-érintettség, az ECOG-status, aspirin vagy más nonszteroid hosszú távú használata.

Az N0M0-betegeknek az ADT megkezdésétől számított 6–9. hónap között sugárterápiában kellett részesülniük, az N1M0-betegeknek a sugárterápiát egyénileg mérlegelték. Lokális betegség esetén a betegek 2 évig részesültek ADT-ben, illetve ADT + abirateron kezelésben. A metasztatikus betegeknek a kezelést PSA- vagy radiológiai vagy klinikai progresszióig folytatták.

Az első 6 hónapban a betegeket 6 hetente, majd a 2. év végéig 3 havonta, majd az 5. év végéig 6 havonta, majd évente követték. A kombinált kezelésben részesülő betegeket 3 havonta ellenőrizték. A követések során rendszeres PSA-szint-mérésre került sor; képalkotók rutinszerű elvégzése nem volt kötelező, csak a betegek bevonásakor.

Az elsődleges végpont, az OS tekintetében erős evidencia igazolódott a kombinált kar javára, 3 éves túlélésnél kombinált karon a betegek 83%-a, míg az ADT-karon a betegek 76%-a volt életben (HR = 0,63; 95%-os CI: [0,52, 0,76]; $p < 0,001$). Az FFS tekintetében is a kombinált kar mutatkozott hatékonyabbnak, a 3 éves túlélés a kombinált karon 75%, míg az ADT-karon 45% volt (HR = 0,29; 95%-os CI: [0,25, 0,34]; $p < 0,001$). A betegek a kombinált kezelést jól tolerálták, a mellékhatásprofil megfelelt az abirateron törzskönyvező vizsgálati során tapasztaltaknak.

A STAMPEDE akadémikus vizsgálat hallatlan előnye, hogy lehetőséget nyújt a különböző terápiás modalitások kombinálására és prognosztikai faktorok stratifikációs tényezőként való alkalmazására.

A vizsgálat alapján mind a lokálisan kiterjedt, mind a metasztatikus prosztata-daganat esetén a standard terápia mellett alkalmazott abirateronkezelés szignifikáns túlélési és FFS-t jelent a betegek számára.

A vizsgálat megerősítette a LATITUDE vizsgálat eredményeit a metasztatikus betegségekre vonatkozóan, ugyanakkor új eredményt hozott a magas kockázatú lokálisan előrehaladott stádiumban.

Korai docetaxel vagy abirateron?

Felmerül a kérdés, hogy frissen felfedezett, avagy kiújulást mutató, de hormonszenzitív metasztatikus betegek-nél a standard ADT mellett korai docetaxel- vagy abirateronkezelést alkalmazzunk. Az abirateron mellett szól a *per os* alkalmazás, a kedvezőbb mellékhatásprofil, ugyanakkor a docetaxel mellett a csupán 18 hétig tartó kezelési időtartam, illetve a kedvezőbb költségek. 2018-ban már rendelkezésre álltak a STAMPEDE vizsgálat legújabb eredményei, melyben a két készítményt 'head to head' hasonlították össze [19].

A vizsgálat két összehasonlított karján összesen 566 olyan beteget elemeztek, akiknél magas rizikójú, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, hormonszenzitív prosztatacarcinoma miatt indítottak ADT-t.

189 beteg került az ADT + D karra és 377 beteg az ADT + abirateron kezelésre. A betegek 4 éves követésekor összesen 149 halálesetet regisztráltak, 45 esetet az ADT + D, 111 esetet pedig az ADT + abirateron karon, mely az ADT + D kar javára az OS tekintetében a következő kockázati arányt (HR) 1,16 (0,82–1,65) jelentette. Az FFS tekintetében a HR = 0,51 (0,39–0,67); a progressziómentes túlélés tekintetében a HR = 0,65 (0,48–0,88); a metasztázismentes túlélés (MFS) tekintetében pedig HR = 0,77 (0,57–1,03) lett az ADT + abirateron kar javára.

Összefoglalva, a direkt összehasonlítás alapján nem találtak statisztikailag szignifikáns különbséget az OS, a prosztata-daganatspecifikus halálozás és az SRE (skeletal related event – vázrendszerrel összefüggő esemény) kialakulás tekintetében, azonban az FFS, a PFS és az MFS tekintetében az abirateronkezelés bizonyult jobbnak, a két készítmény eltérő mellékhatásprofiljával (2. táblázat). Azóta is számos munkacsoport elemzi az eddigi eredményeket és alcsoportokat, illetve a nemzetközi fő-

2. táblázat | A docetaxel és az abirateron-prednizolon toxicitásának összehasonlítása (dőlt betűvel emeltük ki a jelentősen eltérő mellékhatásokat) [6–9, 17, 18]

Toxicitás	Docetaxel	Abirateron-prednizolon
<i>Hematológiai</i>	Gyakori	Ritka
Máj	Igen	Igen
Hasmenés	Igen	Igen
Hányinger	Igen	Nem
Tüdő	Néha	Nem
<i>Cardialis esemény</i>	Ritka	Igen
<i>Hypertensio</i>	Ritka	Igen
<i>Hypokalaemia</i>	Nem	Igen
Perifériás ödéma	Igen	Igen
<i>Perifériás neuropathia</i>	Gyakori	Nem
<i>Alopecia</i>	Igen	Nem
Fáradékonyság/asthenia	Néha/igen	Néha/ritka

3. táblázat | Áttétes hormonszenzitív prosztatarákos betegek terápiás választási útmutatói [20]

ADT + docetaxel vagy abirateron előnyös	Nagy volumenű, <i>de novo</i> áttétes megjelenés
ADT + docetaxel előnyös	Tabletta nyelési vagy üres gyomorra bevételi nehezítettség Beállítatlan cukorbetegség A prednizolon egyéb kontraindikációja Szívelégtelenség/hypervolaemia
ADT + abirateron-prednizolon előnyös	Betegpreferencia az orális <i>versus</i> intravénás kezeléssel kapcsolatosan Kemoterápiára alkalmatlan beteg Neuropathia jelenléte Kis volumenű, magas rizikójú betegség
Csak ADT ± bicalutamid előnyös	Kis volumenű, kiújuló betegség Idős beteg ADT-re kialakuló kedvező PSA-válasz, különösen kis volumen esetén Docetaxelre és abirateronra alkalmatlan beteg Jelentős számú társbetegség, máj-, szívrendellenességek Költségek

ADT = androgén-deprivációs terápia; PSA = prosztataspecifikus antigén

rumokon és publikációkban próbálják definiálni a jelenleg leghatékonyabb terápiás irányokat (3. táblázat) [20].

Előremutató, hogy a STAMPEDE vizsgálat vezetői már olyan kezelési stratégiában gondolkodnak, hogy kihasználva a két kezelés additív hatását, hormonérzékeny metasztatikus stádiumban a korai docetaxelkezelést követően azonnal elkezdik az abirateronterápiát.

Következtetés

A közleményünkben ismertetett vizsgálatok alapján új terápiás lehetőségekkel és ismeretekkel bővült tudásunk. Folyamatosan ártértékelődnek és finomodnak az áttétes prosztatarákos betegek gyógyszeres kezelésének irányelvei. Egyre több bizonyíték támasztja alá, hogy az előrehaladott, hormonszenzitív prosztatarák is heterogén patológiai mintázatú, egyidejűleg tartalmaz AR-dependens és AR-independens tumorsejteket. A legjobb terápiás hatás érdekében az ADT mellett megfelelően időzített kemoterápiára vagy új, célzott hatásmechanizmusú hormonterápiára is szükség van. A betegek optimális ellátása érdekében szükség van a jól működő multidiszciplináris onkoteamre.

A jövőben a folyamatban lévő vizsgálatok alapján várható, hogy az új, egyre hatékonyabb készítmények még

koraibb stádiumokban kerülnek majd alkalmazásra, valamint választ adnak a korai kezeléseket követő optimális szekvenciák és terápiás kombinációk forrongó kérdéseire.

A jelen eredmények alapján az alábbi döntési lépések javasolhatók:

1. Az első lépés: dönteni arról, hogy milyen terápiás lehetőségek állnak rendelkezésre:
 - nagy volumenű betegség esetén ADT és docetaxel vagy abirateron vagy csak ADT;
 - kis volumenű betegség esetén csak ADT vagy magas rizikó esetén ADT + abirateron.
2. A második lépés: terápiát választani a társbetegségek, kezelések okozta toxicitás és a betegpreferencia alapján.
3. A korai docetaxel vagy abirateron alkalmazását követően jelenleg még nem egyértelműek a kasztrációrezisztenssé váló, áttétes betegek további terápiás lehetőségeinek eredményei, de a betegek életkilátásai javíthatók, ha minden szekvenciálisan adható kezelés felhasználásra kerül.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: A szerzők egy-egy fejezet megírásával járultak hozzá az összefoglaló közlemény elkészítéséhez, felsorolásuk sorrendjével csökkenő jelentőségben. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: K. Zs., B. K., G. L. és M. A. előadás tartásáért és szakértői munkáért honoráriumot kapott és kongresszusi támogatásban részesült a Janssen-Cilag Kft.-től.

Irodalom

- [1] Kásler M, Ottó Sz, Kenessey I. The current situation of cancer morbidity and mortality in the light of the National Cancer Registry, Hungary. [A rákmorbiditás és -mortalitás jelenlegi helyzete a Nemzeti Rákregiszter tükrében.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 84–89. [Hungarian]
- [2] Huggins C, Hodges CV. 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.
- [3] Küronya Zs, Bíró K, Géczy L, et al. Treatment strategies for advanced prostate cancer. [Kezelési stratégiák előrehaladott prosztataadaganatban.] *Magy Onkol.* 2015; 59: 229–240. [Hungarian]
- [4] Maráz A. Actualities in the medical treatment of metastatic prostate cancer. [Az áttétes prosztatarák gyógyszeres kezelésének aktualitásai.] *Orvostovábbk Szle.* 2017; 24: 75–81. [Hungarian]
- [5] Riesz P, Nyírády P. Novelities in diagnostics and treatment of prostate cancer. [Újdonságok a prosztatarák diagnosztikájában és kezelésében.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 410–414. [Hungarian]
- [6] Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 149–158.
- [7] Gravis G, Boher JM, Joly F, et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel (D) versus ADT alone for hormone-naïve metastatic prostate cancer (PCa): long-term analysis of the GETUG AFU 15 phase III trial. *J Clin Oncol.* 2015; 33(7 Suppl): 140.
- [8] Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373: 737–746.
- [9] 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.
- [10] Gillessen S, Attard G, Beer TM, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: The report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *Eur Urol.* 2018; 73: 178–211. [Epub 2017 Jun 24]
- [11] NCCN Guidelines & Clinical Resources. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf [accessed: June 11, 2018].
- [12] Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015; 26(Suppl 5): v69–v77.
- [13] Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. EAU–ESTRO–SIOG Guidelines on prostate cancer. Available from: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016.pdf> [accessed: June 11, 2018].
- [14] Küronya Zs, Bíró K, Gyergyay F, et al. Androgen receptor-mediated processes in castrate-resistant metastatic prostate cancer. [Androgénreceptor mediálta folyamatok kasztrációrezisztens prosztataadaganatban.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 42–49.
- [15] de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011; 364: 1995–2005.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med.* 2017; 377: 338–351.
- [19] Sydes MR, Spears MR, Mason MD, et al. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol.* 2018; 29: 1235–1248.
- [20] McNamara M, Sweeney C, Antonarakis ES, et al. The evolving landscape of metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a critical review of the evidence for adding docetaxel or abiraterone to androgen deprivation. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018; 21: 306–318. [Epub 2017 Dec 20]

(Küronya Zsófia dr.,
Budapest, Ráth Gy. u. 7–9., 1122
e-mail: kuronyaz@gmail.com)