

A prosztatarák hormonterápiája (elsődleges hormonkezelés)

Horváth András dr., Szalontai János dr., Riesz Péter dr.,
Szűcs Miklós dr., Nyirády Péter dr.

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

Levelezési cím:
Dr. Horváth András
SE Urológiai Klinika
1082 Budapest, Üllői út 78/b
E-mail: horandmed@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS

Az előrehaladott és metasztatikus prosztatarák kezelésének alapja az androgénprivációs terápia, amely során a here androgén szekréciójának különböző módon történő elnyomását végezzük. Leggyakrabban használt formája a kémiai kasztráció LHRH analóg/antagonista készítményekkel. Lokálisan előrehaladott prosztatarák esetén a hormonterápia (ADT) kombinációja javasolt helyi kezeléssel (radioterápia vagy radikális prostatectomia) a túlélés javítása érdekében. Radikális műtét után igazolt nyirokcsomó-pozitivitás esetén a korai adjuváns hormonterápia javítja a daganatspecifikus túlélést, amelynek kiegészítése a prosztataágy sugárkezelésével további előnyt jelenthet. Metasztatikus prosztatarák esetén is a kombinációs kezelések jelentik a standard elsővonalbeli terápiát, elsősorban ADT és ARPI (abirateron, apalutamid, enzalutamid) együttes adásával.

KULCSSZAVAK

PROSZTATARÁK, HORMONKEZELÉS, ANDROGÉNPRIVÁCIÓ

Hormonal treatment of prostate cancer (primary hormonal therapy)

SUMMARY

The basis of the treatment of advanced and metastatic prostate cancer is androgen deprivation therapy, where the androgen secretion of testis is suppressed in different ways. The most frequently used form is chemical castration with LHRH agonist/antagonist injections. For locally advanced prostate cancer a combination of hormone therapy (ADT) with local treatment (radiotherapy or radical prostatectomy) is recommended to improve survival. In case of confirmed lymph node positivity after radical surgery early adjuvant hormone therapy improves tumour-specific survival, which can be combined with irradiation of the prostate bed as an additional benefit. Even in metastatic prostate cancer combination treatments are the standard first-line therapies, primarily with the combined administration of ADT and ARPI (abiraterone, apalutamide, enzalutamide).

KEYWORDS

PROSTATE CANCER, HORMONAL THERAPY, ANDROGEN DEPRIVATION

1941-ben *Huggins* és *Hodges* vizsgálta a sebészi kasztráció és az ösztrogén adásának hatékonyságát metasztatikus prosztatarák esetén, aminek köszönhetően az ő nevükhöz köthető az androgénpriváció fogalmának megalkotása. Az androgénmegvonás a here androgén szekréciójának különböző módon történő elnyomásával érhető el, amely kombinálható a keringő androgének gátlásával a receptoruk szintjén. A tesztoszteron kasztrációs szintje <50 ng/dl (1,7 nmol/l), amelyet több mint 40 évvel ezelőtt határoztak meg. A jelenlegi érzékenyebb módszerek azt mutatták, hogy sebészi kasztráció után az átlagérték 15 ng/dl, ezért megfelelőbb a <20 ng/dl (1 nmol/l) értéket meghatározni kasztrációs szintként.

Az androgénpriváció lehetőségei

Kétoldali orchietomia

A kétoldali orchietomia egyszerű, olcsó és komplikációmentes műtéti eljárás, amely helyi érzéstelenítésben is elvégezhető. Ez a leggyorsabb módja a kasztrációs szint elérésének, amely ke-

vesebb mint tizenkét órán belül elérhető. A folyamat azonban irreverzibilis, így nem teszi lehetővé az intermittáló kezelést, és a betegek szempontjából is negatív pszichés hatásokkal jár.

Ösztrogének

Az ösztrogének közül több tanulmányban vizsgálták az orális diethylstilboestrot, azonban a súlyos mellékhatások (tromboembóliás szövődmények) miatt napjainkban már nem alkalmazzuk.

LHRH-agonisták

A hosszú hatású LHRH-agonisták jelenleg az androgénprivációs terápia (ADT) fő formái. Az első injekció a luteinizáló hormon (LH) és a folliculusstimuláló hormon (FSH) átmeneti növekedését idézi elő, ami tesztoszterontúlfeszültséghez vezet. A „flare up” jelenség a beadás után két-három nappal kezdődik, körülbelül egy hétig tart, és káros klinikai hatásokhoz vezethet (csontfájdalom, akut vizeletelakadás, obstruktív veseseelégtelenség, gerincvelő-kompresszió és szív- és érrendszeri halálozás). Az antiandrogénekkel végzett előkezelés csökkenti

a klinikai fellángolások előfordulását. Az LHRH-agonisták alkalmazása az LHRH-receptorok down regulációját eredményezi, elnyomva az LH- és az FSH-szekréciót és a tesztoszterontermelést. A kasztrációs szintet általában 2-4 héten belül érik el. A különböző LHRH-agonista vegyületek egyformán hatékonyak tekinthetők, bár nincs közvetlen összehasonlítás közöttük (1). Nem számoltak be túlélési különbségről az LHRH-agonisták és az orchiectomia között.

LHRH-antagonista

A LHRH-antagonisták azonnal kötődnek az LHRH-receptorokhoz, ami az LH-, az FSH- és a tesztoszteronszint gyors csökkenéséhez vezet, minden fellángolás nélkül. A tesztoszteron már a degarelix beadása utáni harmadik napon eléri a kasztrációs szintet. Egy szisztematikus áttekintés nem mutatott ki jelentős különbséget az agonisták és a degarelix alkalmazása között (2). Egy metaanalízisből származó adatok azt mutatják, hogy antagonisták alkalmazása szignifikánsan alacsonyabb általános mortalitással és kardiovaszkuláris eseményekkel jár az agonistákhoz képest. Másrészt viszont más káros hatások, mint például csökkent libidó, hőhullámok, erektilis diszfunkció, súlygyarapodás és az injekció beadásának helyén fellépő reakciók ritkábban észlelhetők az agonisták alkalmazásakor (3). Az LHRH-antagonista vegyületek gyakorlati hiányossága emellett a hosszan tartó hatású depókészítmény hiánya.

Antiandrogének

Az antiandrogének orálisan alkalmazható gyógyszerek, amelyek kompetitív módon hatnak az androgénekkal receptorszinten, amely változatlan vagy enyhén emelkedett tesztoszteronszinthez vezet. A szteroid antiandrogének a hidroxiprogesteron szintetikus származékai, amelyeknél hatékonyságbeli különbséget nem észleltek a nem szteroid antiandrogénekhez képest, viszont a mellékhatásprofiljuk kedvezőtlenebb volt. Nem szteroid antiandrogének (nilutamid, flutamid, bikalutamid) nem gátolják a tesztoszteronszekréciót, így a libidó, a fizikai teljesítmény és a csontsűrűség gyakran megmarad. Teljes androgénblokádnak részeként való alkalmazása esetén 50 mg/nap, míg monoterápia esetén 150 mg/nap szedése szükséges. Farmakológiai mellékhatása a gynaecomastia (70%) és az emlőfájdalom (68%), valamint előfordulhat májtoxicitás is.

Az androgéndepriációs terápia helye a prosztatarák kezelésében

Lokálisan előrehaladott prosztatarák kezelése

A helyi kezelés szisztémás kezeléssel kombinálva biztosítja a legjobb eredményt ebben a betegcsoportban, feltéve, hogy a beteg alkalmas arra, hogy mindkettőt megkapja. A cN1M0 prosztatarák kezelése főként a hosszú távú ADT-n alapul, helyi kezeléssel kombinálva. A helyi kezelés hozzáadásának előnyeit különböző retrospektív vizsgálatokban értékelték (4), amelyek azt mutatták, hogy az ADT-vel kombinált helyi kezelés (radioterápia vagy radikális prostatectomia) mind a teljes túlélésben

(OS), mind a daganatspecifikus túlélésben (CSS) előnyt jelent az egyedüli ADT-hez képest.

Az ADT monoterápiaként való alkalmazása lokálisan előrehaladott, műtétre vagy sugárkezelésre alkalmatlan T3–T4 M0 betegeknél jön szóba, ahol az azonnali ADT csak olyan betegek számára előnyös, akiknél a PSA >50 ng/ml, és a PSA-duplázódási idő <12 hónap, vagy akiknek betegségspecifikus lokális tünetei vannak.

Adjuváns kezelés pN1 betegségben

Radikális prostatectomia után pN+ betegeknél alkalmazott egyedüli, korai adjuváns hormonterápia javítja a daganatspecifikus túlélést, 80%-os 10 éves túlélést eredményezve, és javítja a teljes túlélést is (5). A vizsgálatokban többnyire nagy mennyiségű nyirokcsomóáttéttel és rossz daganatjellemzőkkel rendelkező betegek vettek részt.

A prosztataágy adjuváns sugárkezelése ADT-vel kombinálva pN1 betegeknél előnyösnek tűnt. Az adjuváns radioterápia hatását a pN1 betegek túlélésére nagymértékben befolyásolták a tumor jellemzői. Az alacsony volumenű nyirokcsomóáttét (<3 db), ISUP 2-5 fokozat és pT3-4 vagy R1 esetben nagyobb valószínűséggel előnyös a műtét utáni sugárkezelés (6). Egy másik tanulmányban javult a teljes túlélés ADT plusz sugárkezelés (EBRT) után az egyedüli ADT-hez képest minden olyan férfival, akinek egy vagy több káros patológiai jellemzője volt (7).

Az ADT-vel vagy anélkül végzett radioterápia jobb túlélést biztosít a lokálisan előrehaladott betegségben a nagyobb számú pozitív nyirokcsomóval rendelkező betegeknél.

Metasztatikus prosztatarák kezelése

Elsődleges androgéndepriációs terápia

Az elsődleges androgéndepriációs terápia a metastatikus prosztatarák kezelésének alapja évtizedek óta. Nincs jelentős különbség az ADT egyes típusai között a betegség onkológiai kimenetele szempontjából (orchiectomia, LHRH-agonista vagy -antagonista). Mégis megfontolandó, hogy a tesztoszteronszint sokkal gyorsabban csökken orchiectomiával és LHRH-antagonistával, ezért gerincvelő-kompresszió veszélye esetén előnyösebb ezekkel kezdeni a kezelést. A kardiovaszkuláris mellékhatások ritkábban fordulnak elő LHRH-antagonistákkal, mint az LHRH-agonistákkal (8), ezért kardiovaszkuláris rizikófaktor esetén megfontolandó az alkalmazásuk.

Nem szteroid antiandrogén-monoterápia kevésbé hatékony a teljes túlélés, a klinikai progresszió és a nemkívánatos események miatti kezelés megszakítása szempontjából a kémiai vagy sebészi kasztrációval összehasonlítva.

Az intermittáló és a folyamatos ADT-vel foglalkozó vizsgálatok egyike sem mutatott előnyt a túlélésben M1-es betegeknél, de állandó tendencia volt a teljes túlélés és a progressziómentes túlélés javulása folyamatos ADT mellett. Néhány vizsgálatban a szexuális funkcióra gyakorolt negatív hatás kevésbé volt kifejezett az intermittáló androgéndepriáció esetében. Az ADT-kezeléssel összefüggő mellékhatások, például a hőhullámok esetén az intermittáló kezelés szintén előnyt jelenthet az életminőség szempontjából (9).

Korai vagy halasztott ADT összehasonlítása során nem figyeltek meg javulást a daganatspecifikus túlélésben, bár az azonnali ADT jelentősen csökkentette a betegség progresszióját. A

metasztatikus hormonérzékeny betegségben szenvedők többségénél a tünetek megjelenése előtti korai kezelés javasolt, annak ellenére, hogy ebben a specifikus környezetben nem állnak rendelkezésre randomizált vizsgálatok. A Cochrane-elemzést 2019-ben frissítették, és arra a következtetésre jutottak, hogy a korai ADT valószínűleg meghosszabbítja a bármely okból bekövetkező halálzási időt és a prosztatatarák okozta halálzási időt (10).

Metasztatikus betegségben akkor jön szóba halasztott kezelés, ha a beteg tünetmentes, és kifejezetten szeretné a kezeléssel összefüggő mellékhatások elkerülését. A halasztott kezelésben részesülő betegeknek alkalmasnak kell lenniük a szoros nyomon követésre.

ADT-vel kombinált kezelések

A teljes androgénblokkád alkalmazása nem szteroid antiandrogénnel csekély túlélési előnyt jelent (<5%) a monoterápiához (sebészeti kasztráció vagy LHRH-agonisták) képest (11). Ez a minimális előny azonban a hosszú távú használathoz kapcsolódó fokozott mellékhatásokkal jár. Ezenkívül az újabb kombinációs terápia hatékonyabbak, ezért a nem szteroid antiandrogénnel való kombinációt csak akkor kell megfontolni, ha a többi kombinációs terápia nem elérhető.

ADT és korai kemoterápia (docetaxel) kombinációja jótékony hatású a de novo metastatikus, nagy volumenű betegségben szenvedő férfiaknál (12), és javította a túlélést. A docetaxel önmagában történő hozzáadása az ADT-hez csak akkor mérlegelhető, ha nem áll rendelkezésre ARPI, vagy az összes elérhető ellenjavallat.

ADT és ARPI (abirateron, apalutamid, enzalutamid) kombinációja jelenti napjainkban a standard elsővonalbeli kezelést

metasztatikus prosztatatarák esetén. Az abirateron-acetát és prednizon együttes adása ADT-vel szignifikánsan javította a teljes túlélést a STAMPEDE- és LATITUDE-vizsgálatokban (13, 14). A progressziómentes túlélés, a radiológiai progresszióig eltelt idő ugyancsak javulást mutatott az abirateron-csoportban. Az ENZAMET- és az ARCHES-vizsgálatokban az enzalutamid, a TITAN-vizsgálatban az apalutamid hatékonyságát igazolták ADT-vel kombinációban mHSPC-ben (15, 16). Valamennyi androgénreceptor-antagonista ADT-hez való hozzáadása szignifikánsan javította a radiológiai progressziómentes túlélést és a teljes túlélést. Összefoglalva, az új androgénreceptor-antagonisták hozzáadása jelentősen javítja a klinikai eredményeket, és nincs meggyőző bizonyíték a gyógyszercsoportok közötti különbségekre. Ezért nem javasolt ADT-monoterápia alkalmazása azoknál a metastatikus betegeknél, akiknél nincs ellenjavallata a kombinációs terápia alkalmazásának, és elegendő várható élettartammal rendelkeznek ahhoz, hogy részesüljenek a kombinált kezelésből (>1 év), és hajlandóak elfogadni a mellékhatások fokozott kockázatát.

Új terápiai lehetőség a „triplet” terápia, amely során ADT, docetaxel és ARPI kombinációját alkalmazzuk. A PEACE-1-vizsgálatban az abirateron ADT-hez és docetaxelhez való hozzáadása jótékony hatású a radiológiai progressziómentes túlélés és a teljes túlélés tekintetében (17). A toxicitás mérsékelten megnövekedett, többnyire magas vérnyomás jelentkezik. Az ARS-SENS-vizsgálatban ADT és docetaxel kezeléshez a darolutamid hozzáadása szignifikánsan növelte a teljes túlélést (18). A triplet kezelés pontos helye még nem tisztázott, alkalmazása egyelőre magas rizikójú, nagy volumenű, metastatikus, hormonszenzitív prosztatatarák esetén ajánlott.

Irodalom

- 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>
- 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>
- Cirne F, et al. The cardiovascular effects of gonadotropin-releasing hormone antagonists in men with prostate cancer. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2022; 8: 253. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvab005>
- Ventimiglia E, et al. A Systematic Review of the Role of Definitive Local Treatment in Patients with Clinically Lymph Node-positive Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol* 2019; 2: 294. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2019.02.001>
- Ghavami R, et al. Radical retropubic prostatectomy plus orchiectomy versus orchiectomy alone for pT1xN+ prostate cancer: a matched comparison. *J Urol* 1999; 161: 1223. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)1640-9](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)1640-9)
- Abdollah F, et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3939. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.7893>
- Gupta M, et al. Adjuvant radiation with androgen-deprivation therapy for men with lymph node metastases after radical prostatectomy: identifying men who benefit. *BJU Int* 2019; 123: 252. <https://doi.org/10.1111/bju.14241>
- Davey P, et al. Cardiovascular risk profiles of GnRH agonists and antagonists: real-world analysis from UK general practice. *World J Urol* 2021; 39: 307. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03433-3>
- Magnan S, et al. Intermittent vs. Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2015; 1: 1261. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.2895>
- 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>
- Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355: 1491. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02163-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02163-2)
- Gravis G, et al. Burden of Metastatic Castrate Naïve Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHARTED and GETUG-AFU15 Studies. *Eur Urol* 2018; 73: 847. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.02.001>
- Fizazi K, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 352. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704174>
- James ND, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med* 2017; 377: 338.
- Armstrong AJ, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37: 2974. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00799>
- Davis ID, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 121. <https://doi.org/10.1056/NEJM1910553>
- 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)
- 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>