

A metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatarák kezelése

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

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

Levelezési cím: Dr. Szűcs Miklós
SE Urológiai Klinika
1082 Budapest, Üllői út 78/b
E-mail: szucsmr@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS

Az áttétes prosztatarák kezelése az utóbbi években jelentős átalakuláson ment keresztül. Abban nem történt változás, hogy a gyógyszeres kezelés alapja a tesztoszteron hormon megvonása. Ennek a folyamatnak csaknem törvényszerű velejárója a később bekövetkező csökkent eredményesség, a kasztrációrezisztencia. Az ekkor bekövetkező daganatos progresszió kezelésére több új vegyületet vezettek be különböző szekvenciákkal.

Ezek áttekintése mellett foglalkozunk még az ebben a stádiumban legtöbbször megfigyelhető csontáttétek korszerű gyógyszeres kezelési lehetőségeivel.

KULCSSZAVAK

KASZTRÁCIÓREZISZTENCIA, ÁTTÉTES PROSZTATARÁK

Treatment of metastatic prostate cancer

SUMMARY

The treatment of metastatic prostate cancer has changed significantly in recent years, but the basis is still the withdrawal of the testosterone. An almost inherent part of this process is the castration resistance. Several new treatment modalities with different sequences have been introduced to treat the cancer progression that occurred at this time. In addition to an overview of these, we also summarize the modern treatment options for the bone metastases most commonly seen at this stage.

KEYWORDS

CASTRATION RESISTANCE, METASTATIC PROSTATE CANCER

Az áttétes prosztatarák gyógyszeres kezelése az utóbbi években a már gyakorlati használatba vett, új vegyületekkel jelentős mértékben változott.

A szérumszintjének csökkentésére alkalmazott vegyületek továbbra is a gyógyszeres kezelés alapját képezik. Az ennek következtében fellépő daganatos regresszió azonban legtöbbször átmeneti idejű. A kasztrációrezisztencia irányelvek szerinti definíciója: az androgén deprivációs kezelés (ADT) alatt bekövetkező biokémiai vagy radiológiai progresszió kasztrációs szinten lévő szérumszint mellett.

A biológiai progresszió az, ha a PSA-érték növekedése (három, hetente mért PSA-érték növekedése, amely közül kettő 50%-kal meghaladja a nadírt), és a PSA-érték 2 feletti.

Radiológiai progresszió, ha legalább 2 új lézió jelenik meg csont-izotópvizsgálat alkalmával és/vagy a képalkotó vizsgálatokon lágyrész-progresszió igazolódik RECIST szerint (1).

A kialakult hormonrezisztencia esetén kezdetben a másodlagos hormonmanipulációk alkalmazását ajánlották (antiandrogén hozzáadása, majd elvonása, LHRH-analógok cseréje,

különböző szteroidok alkalmazása). Az új típusú androgénreceptor/szintézis gátló szerek használata lényegében törölte ezt a fogalmat a hormonrefrakter prosztatarák kezelésének tárházából, új fogalmat, a kasztrációrezisztenciát vezették be.

Docetaxelkezelés

Sokáig úgy gondolták, hogy a prosztata-daganat nem befolyásolható a hagyományos daganatellenes szerekkel. A kezdetben alkalmazott mitoxantronkezelés a progressziót lassította ugyan, túlélést befolyásoló hatása nem volt.

Az első ilyen pozitív vizsgálatot a TAX 327-es vizsgálat eredményei igazolták. Kiemelendő, hogy ennek a mostanáig is mérföldkő-jelentőségű publikációnak magyar társszerzője is volt Horti József személyében (2). A standard kezelést egy évtizedig ez a terápia jelentette a kasztrációrezisztens prosztatarák eseteiben. Kísérletet tettek ugyan a taxánkezelések egyéb szerekkel történő kombinációjára

(esztramusztin-foszfát – SWOG-99-16-vizsgálat – és egyéb citosztatikumok), jelentős mellékhatásprofilja és szerény túlélési eredményei miatt ezeket azonban nem alkalmazták a gyakorlatban (3).

ARTA-kezelések

Az új típusú antiandrogének alkalmazása (androgénreceptor-targeted agens, ARTA) alapjaiban változtatta meg a kasztrációrezisztens prosztata daganatok kezelését. Kezdetben a hagyományos, taxánapú kemoterápia utáni progresszió esetén javasolták, további vizsgálatok igazolták kemoterápia előtti és kombinációban alkalmazott hormonszenzitív elsővonalbeli használatukat is (lásd később).

Az abirateron alkalmazását elsőként a COU-AA-302-, az enzalutamid eredményességét a PREVAIL-vizsgálattal igazolták (4, 5).

A szisztémás kemoterápia előtti indikációját később már a keves tünettel járó lassú daganatos progresszió esetén is eredményesnek találták.

A fenti két vegyület hatékonysága között lényeges különbséget nem tudtak igazolni, kiválasztásukat a mellékhatásprofil, illetve a betegek társbetegségei határozzák meg. Az androgén szintézist gátló abirateron hatásmechanizmusából adódóan kis dózisu szteroiddal történő kiegészítésre szorul.

Másodvonalbeli kemoterápiás szer a cabazitaxel, amely egy félszintetikus taxánszármazék. A TROPIC-vizsgálat eredményei alapján törzskönyvezték docetaxelkezelést követő progresszió eseteire. Hematológiai mellékhatásai miatt alkalmazása fokozott figyelmet követel, különösen az ebben a betegcsoportban gyakran jelentkező csontvelő-depléción eseteiben (6).

Egyéb kezelések

A korszerű immunkezelések a prosztata daganat terápiájában is helyet keresnek. A pembrolizumab az aktív T-sejtek felszínén lévő PD-1 receptorhoz kötő immunterápiás szer, amelyet a KEYNOTE-021-vizsgálat eredményei alapján befogadott az amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerfelügyeleti Hatóság a prosztatarák kezelésére. Azon metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztata daganatos betegek kezelésére alkalmas, akik már részesültek új típusú antiandrogén kezelésben, valamint taxán-kemoterápiában, és mikroszatellita-instabilitás vagy mismatch repair deficiencia igazolódott náluk (7).

2022 tavaszán fogadta be az FDA a ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radioligandot a III. fázisú VISION-vizsgálat alapján olyan PSMA-pozitív metasztatikus, kasztrációrezisztens betegek kezelésére, akik korábban már kaptak ARTA- és taxán-terápiát. A progressziómentes és teljes túlélés is hosszabb volt, így igen ígéretes válfaja lehet az előrehaladott prosztata daganat kezelésében (8).

PARP-inhibitorok

A poli(ADP-ribóz) polimerázok (PARP) a prosztata daganat célzott kezelésének nagy ígéretei. A *BRCA1* és a *BRCA2* tumorszuppresszív géneket tartalmazó mutáns sejteiben – amelyeket a prosztata daganatok közel 10%-a hordoz – figyelemre méltó eredményeket értek el. Ezek a mutációk a hormonmegvonás folyamata során egyre gyakrabban jelentkeznek, így szerepük fokozatosan növekedik. A TOPARP-vizsgálat eredményei alapján igazolt féléves túlélési előny ebben a betegcsoportban feltétlen figyelemreméltó, a vegyületet a prosztatarák korábbi kezelési fázisaiban is igazolni tudták (9).

A csontáttétek kezelése

A prosztata daganatos betegek életminőségét a csontáttétek okozta fájdalom, illetve az esetlegesen bekövetkező törések jelentősen befolyásolják. Sokszor felvetődik a kérdés, mikor alkalmazzunk gyógyszeres kezelést a folyamat befolyásolására. Klinikai vizsgálatokat ezzel kapcsolatban a kasztrációrezisztens állapotban végeztek, így az ajánlások is csak ezekre vonatkozhatnak. Két kiemelt esetben indikált a biszfoszfonátok/rank ligand gátlók alkalmazása: törésveszély nagy kockázata és nehezen befolyásolható fájdalmak esetén. Prosztata daganat csontáttéteire első vonalban a nitrogéntartalmú biszfoszfonátokat (Zoledronsav) ajánlják (10).

Abban az esetben, ha progresszió jelentkezik, a veseműködés beszűkült, vagy a szerrel kapcsolatban allergiás reakció jelentkezik, másodvonalban rank ligand gátló (Xgeva) használata lehetséges (11). Ezen szerek jó hatással vannak a törésveszély kialakulásának csökkentésére és a fájdalmakra, a túlélést azonban nem hosszabbítják meg. Ilyen hatással a Ra-223 izotóp (alfaradin, Xofigo) rendelkezik. Használata akkor indokolt, ha kizárólag csontprogresszió van (12).

Összefoglalás

A kasztrációrezisztens prosztatarák kezelésében gyökeres átalakulás történt az utóbbi években. Ez a folyamat tovább folytatódhat, hiszen az újonnan alkalmazott szerek (ARTA-vegyületek, PARP-inhibitorok) használata egyre inkább a korábbi, hormonszenzitív fázisra tevődik át, gyakran a kombinált kezelések részeként. A klinikai vizsgálatok eredményei alapján megváltozott irányelvek ajánlásai külön figyelmet érdemelnek, amelyek alapján a kasztrációrezisztens prosztatarák korszerű kezelése lehetséges. Ez különös kihívás a kezelőorvosok és a finanszírozók számára egyaránt.

Irodalom

1. Kürönya Zs, Bíró K, Maráz A, Géczli L. A metasztatikus kasztrációrezisztens prosztataadaganat kezelése. *Magyar Onkológia* 2019; 63: 41–50.
2. Tannock IF, de Wit R, Berry W, Horti J. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004 Oct 7; 351(15): 1502–12. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040720>
3. Petrylak DP, Tangen C, Hussain M, Lara PN, Jones J, Talpin ME. Docetaxel and Estramustine Compared with Mitoxantrone and Prednisone for Advanced Refractory Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1513–1520. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041318>
4. Miller K, Carles J, Gschwend JE, Van Poppel H. 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. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.08.035>
5. Evans TC, Higano C, Keane T, Andriole G, Saad F. 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. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.03.017>
6. Bono J, Oudard S, Ozguroglu M, Steinbjörn H. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147–54. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61389-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61389-X)
7. Awad M, Gadgeel SM, Borghaei H, Patnaik P, Chih-Hsin Yang J. Long-Term Overall Survival From KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin With or Without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous NSCLC. *J Thorac Oncol* 2021 Jan; 16(1): 162–168. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.09.015>
8. Sartor O, De Bono J, Chi KN, Fizazi K, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer *N Engl J Med* 2021; 385: 1091–1103. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107322>
9. Mateo J, Porta N, McGovern UB, et al. TOPARP-B: A phase II randomized trial of the poly(ADP)-ribose polymerase (PARP) inhibitor olaparib for metastatic castration resistant prostate cancers (mCRPC) with DNA damage repair (DDR) alterations. *Journal of Clinical Oncology* May 20, 2019; 37(15_suppl): 5005. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5005
10. Berenson JR. Recommendations for Zoledronic Acid Treatment of Patients with Bone Metastases. *The Oncologist* January 2005; 10(1): 52–62. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.10-1-52>
11. Cadieux B, Coleman R, Jafarinasabian P, Lipton A, et al. Experience with denosumab (XGEVA®) for prevention of skeletal-related events in the 10 years after approval. *J Bone Oncol* 2022 Apr; 33: 100416. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2022.100416>
12. Croke J, Leung E, Segal R, Malone S. Clinical benefits of alpharadin in castrate-chemotherapy-resistant prostate cancer: case report and literature review. *BMJ Case Rep* 2012; 2012: bcr2012006540. <https://doi.org/10.1136/bcr-2012-006540>