

# Újdonságok a prosztatatarák diagnosztikájában és kezelésében

Riesz Péter dr. ■ Nyírády Péter dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Urológiai Klinika és Uroonkológiai Centrum, Budapest

Az elmúlt évekhez hasonlóan továbbra is a prosztatatarákkal kapcsolatban jelenik meg a legtöbb új információ az urológiai daganatok közül. Ez a tendencia több okra vezethető vissza, ami közül minden bizonnyal a legfontosabb, hogy a leggyakoribb urológiai malignomáról van szó. Mindemellett nem lehet csak a magas incidenciára visszavezetni azt, hogy 2014-ben és 2015 első fél évében is fontos új ismeretekkel gyarapodhattunk. A megismert közlemények között természetesen vannak magas evidenciával rendelkező munkák, hosszú időn keresztül zajlott klinikai vizsgálatok és vannak kezdeti, egyelőre biztató eredményeket mutató publikációk. A dolgozatban szerepelnek a szűrés, a mágneses rezonanciás vizsgálatra alapozott eljárást, a kezelést, az aktív követést, a pozitronemissziós tomográfia/komputertomográfia alkalmazását, a citoreduktív prostatectomiát és a gyógyszeres kezelést is érintő újdonságok. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(11), 410–414.

**Kulcsszavak:** prosztatatarák, uroonkológia, szűrés, biopszia, radikális prostatectomia

## Novelties in diagnostics and treatment of prostate cancer

Similarly to earlier years, a vast majority of novel findings were published on prostate cancer, which is the most common urological cancer. Clinical trials with long-term follow-up and promising observational studies were published. In this paper the author reviews the relevant novelties including the diagnostic use of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography as well as active surveillance, cytoreductive prostatectomy and medical treatment.

**Keywords:** prostate cancer, uro-oncology, screening, biopsy, radical prostatectomy

*Riesz, P.* [Novelties in diagnostics and treatment of prostate cancer]. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(11), 410–414.

(Beérkezett: 2015. november 21.; elfogadva: 2016. január 20.)

### Rövidítések

*BRCAl* = breast cancer 1; *BRCA2* = breast cancer 2; MRI = mágneses rezonanciás vizsgálat; PSA = prostataspecifikus antigén; PSMA = prostataspecifikus membránantigén; SPCG-4 = Scandinavian Prostate Cancer Group Study 4

### Szűrés

A prosztatatarákkal foglalkozó közlemények sokszínűségét az adja, hogy a szerteágazó kutatások témaköre a szűrés-től kezdve egészen a metasztatikus kasztrációrezisztens, gyógyíthatatlan beteg fájdalomcsillapításáig terjed. Régi törekvés a prosztatatarák szűrésének fejlesztése, az, hogy a prostataspecifikus antigén (PSA-) alapú szűrés/korai felismerés hatékonyságát növelni tudjuk. Amióta a PSA-

vizsgálatot bevezették és az urológusok eszköztárába kerülhetett, tudjuk, hogy a hatalmas segítség mellett a hamis pozitív eredmények miatt sok problémának a gyökerét is adja. A cél, hogy a daganat felismerésében jobb szenzitivitású és specificitású módszer álljon rendelkezésre, és lehetőség szerint a klinikailag szignifikáns, nagyobb volumenű és/vagy magas Gleason-score-ral rendelkező rákot mutassa ki. Sokak szerint az előrelépést a genetikai vizsgálatok fogják meghozni.

2014-ben ismertették az IMPACT vizsgálat kezdeti biztató eredményeit. Ez az első prospektív vizsgálat, amely a csírasejtes genetikai markerek előnyét mutatta a magas kockázatú prosztatatarák azonosításában [1]. 2481 férfinál végeztek célzott prosztatatarákszűrést a *BRCAl*- (breast cancer 1) és *BRCA2*- (breast cancer 2) mutáció

vizsgálatával. Prostatatabiopsziát 3,0 ng/ml PSA-érték felett végeztek, így az összes betegre vetítve 8% (119 eset) volt a biopsziák aránya. A pozitív prediktív értéket jelentősen emelte a *BRCA2* vizsgálata (48% vs. 33%) és a *BRCA1* vizsgálata (37% vs. 23%). Az előzetes eredmények alapján a PSA-szűrést *BRCA2*-vizsgálattal kiegészítve növelhető a klinikailag szignifikáns prosztatarák felfedezése (1. táblázat).

1. táblázat | Célzott prosztatarákszűrés eredménye a *BRCA1*- és *BRCA2*-mutáció vizsgálatával (IMPACT vizsgálat)

	Gén			
	<i>BRCA1</i> +	<i>BRCA1</i> -	<i>BRCA2</i> +	<i>BRCA2</i> -
Betegek száma	791	531	731	428
Pozitív biopsziák száma	18	10	24	7
A biopszia pozitív prediktív értéke (%)	37,5	23,3	48,0	33,3

## MRI-célzásos biopszia

Nagyszámú közlemény születik a diagnosztika pontosításáról, ahol elsősorban a mágneses rezonanciás (MR-) vizsgálat áll a középpontban, illetve az MRI-célzással végzett vagy megtervezett szövettani vizsgálat. Jelenleg azonban a diagnosztikában igazán komoly előrelépésnek számító (3 Tesla) multiparametrikus MR-vizsgáló készülékek elérhetősége még a legfejlettebb egészségüggyel rendelkező országokban sem teljes, illetve érzékenységének határt szab az, hogy milyen felkészültségű radiológus értékeli. *Hu és munkatársainak* közleménye ismét megerősíti az MRI előnyét a konvencionális ultrahangvezérelt biopsziával szemben. Vizsgálatukban azt a kérdést teszik fel, hogy MR-célzott prostatatabiopsziával jobban kiválaszthatóak-e azok a betegek, akik alkalmasak az aktív követésre, illetve az Epstein-kritériumok alkalmasak-e még kockázatbesorolásra [2]. Azoknál a férfiaknál, akiknél a biopszia alapján alacsony kockázatú prosztatarákot diagnosztizáltak, multiparametrikus MRI-ultrahang-fúziós megerősítő biopsziát végeztek. Eredményeik szerint gyakrabban volt kimutatható az Epstein-kritériumokat meghaladó daganat, így egyrészt az MRI alkalmazásának az előnyét igazolták az agresszív daganatok kimutatásában, másrészt véleményük szerint adataik arra utalnak, hogy az Epstein-kritériumokat újra kell értékelni az aktív surveillance indikációjával kapcsolatban.

## Radikális prostatectomia vagy watchful waiting

A szövettani és képalkotó vizsgálatokkal igazolt, szervre lokalizált prosztatarák esetében továbbra is a helyét keresi a kezelési stratégiák között az aktív követés. A több mint 20 éve indított Scandinavian Prostate Cancer

Group Study 4 (SPCG-4) vizsgálat 18 évet összesítő eredményeinek megismerése segítséget nyújt a tájékozódásban, de egyértelmű, mindenkire igaz konklúziót nem lehet belőle levonni. A radikális prostatectomia vagy watchful waiting a korai prosztatarákban című dolgozatukban átlagosan 12,4 évig követett 695 beteg adatait értékelték [3]. A tanulmány erősségei közé tartozik, hogy randomizált, hosszú volt a követési idő, és a prosztataráktól független halálokokat külön értékelték. Hátránya, hogy magas Gleason-score és PSA (<50 ng/ml) mellett is randomizálásra kerültek betegek, ha nem volt áttétük. Konklúziójuk szerint, minél hosszabb a követési idő, annál jobb a műtétes csoportban a túlélés, de az aktív surveillance jó alternatíva megfelelően kiválasztott betegcsoportnál. A nagy kérdés természetesen a megfelelő csoport meghatározásában van, amire a tanulmány nem ad pontos választ. Amennyiben a részleteket vizsgáljuk, 18 éves követés után az erektilis diszfunkció aránya 84% a radikális prostatectomiás csoportban és 80% a watchful waiting tekintetében, a vizeletvesztés aránya 41%, illetve 11%. A betegség további 18 éves kumulatív incidenciára vonatkozó adatait a 2. táblázat mutatja be.

2. táblázat | Radikális prostatectomia vagy watchful waiting a korai prosztatarákban – SPCG-4 vizsgálat eredményei

A vizsgálat kezdetétől számított 18 éves követés után	Radikális prostatectomia után	Watchful waiting
Összes halálozás (%)	56,1	68,9
Prostatarak okozta halálozás	17,7	28,7
Androgénmegvonásos kezelés alkalmazása (%)	42,5	67,4
Sugarterápia (%)	49	63
Kemoterápia (%)	13	17
Metasztázis megjelenése (%)	26,1	38,3
Betegség progressziója (%)	40	60

## Radikális prostatectomia vagy sugárkezelés

Sok vizsgálat történik a műtét és sugárkezelés hatékonyságának összehasonlítása céljából, de az eredményeket befolyásolja, hogy nagyon nehéz homogén betegcsoportokat képezni, így korrekt következtetéseket levonni. Randomizált klinikai vizsgálatok alapján a radikális prostatectomia jobbnak tűnik az obszervációhoz képest a prosztatarákos betegek többségében, főként a fiatalabb és közepes/magas kockázatú férfiaknál. Továbbá az is igaz, hogy jelenleg nincs randomizált klinikai vizsgálatot bizonyított evidencia a radioterápia előnyére az obszervációhoz képest. Korai megfigyelés vizsgálatok a radikális prostatectomiát előnyösebbnek találták a sugárkezeléshez képest szervre lokalizált stádium esetén, különösen, ha szigorúan alkalmazták az onkológiai végpontokat. A legfrissebb adatok alátámasztják a prostatectomia előnyét a fiatalabb, közepes vagy nagy kockázatú

daganattal kezelt betegeknel. Ez az a csoport, akik leginkább veszélyeztetettek a betegség későbbi progressziójára.

### Adjuváns sugárkezelés nyirokcsomó-metasztázis esetén

A következő izgalmas kérdésben, amiben az elmúlt években még bizonytalanok voltunk, mára bizonyítékokkal rendelkezünk. Melyik az a radikális prostatectomián át- esett nyirokcsomó-pozitív beteg, akinél az adjuváns radioterápia előnyt jelent? *Abdollah és mtsai* publikálták a 2 centrumban, 1107 beteg bevonásával 1988–2010 között zajlott vizsgálat eredményeit, amelyben a nyirokcsomók száma és a daganat karakterisztikája szerint képezték 5 csoportot [4]. Azt találták, hogy 2 csoportnál adott terápiás előnyt az adjuváns sugárkezelés. Az úgynevezett alacsony volumenű nyirokcsomócsoportban (2 darab pozitív nyirokcsomó), amennyiben közepes vagy magas gradusú volt a daganat (Gleason-score 7–10), és a közepes volumenű nyirokcsomócsoportban (3–4 darab pozitív nyirokcsomó), a daganat gradusától függetlenül. Véleményük szerint nincs előnye a sugárkezelésnek a minimális volumenű nyirokcsomócsoportban (1 darab pozitív nyirokcsomó), a 2 darab pozitív nyirokcsomó, de alacsony gradusú daganat esetén, illetve a magas volumenű nyirokcsomócsoportban (5 darab vagy több pozitív nyirokcsomó). Ez utóbbi esetén a hormonmegvonás a kezelési stratégia (3. táblázat).

3. táblázat | Csoportok beosztása a pozitív nyirokcsomó alapján (F. Abdollah, J. Clin. Oncol., 2014, 32(35), 3939–3947.)

Nyirokcsomócsoport neve	Pozitív nyirokcsomók	Adjuváns sugárkezelés neve
Minimális volumenű	1 darab	Nincs előny
Alacsony volumenű	2 darab alacsony gradusú daganat	Nincs előny
Alacsony volumenű	2 darab közepes vagy magas gradusú daganat	Előnyös
Közepes volumenű	3–4 darab	Előnyös
Magas volumenű	5 darab vagy több	Nincs előny

### A PET-CT hatékonysága a prosztatatarák kiújulásának kimutatásában

A prosztatatarák kuratív kezelését követő relapsusnál az áttétek kutatásában a PET-CT szerepe felértékelődni látszik, de a kolin mellett más molekuláris traccerek segítségét is igénybe veszik a kutatók. A legtöbb tanulmány a PET-CT-nek egyre nagyobb szerepet tulajdonít a prosztatatarák kiújulásának felderítésében, azonban felhívják a klinikusok figyelmét arra, hogy a megfelelő betegnél és a megfelelő időben kell elvégezni – azaz akkor, amikor

már és még van terápiás konzekvenciája. Azt, hogy mikor alkalmazzuk a PET-CT-t, a beteg és a daganat jellemzőihez kell igazítani. Megerősítést nyert, hogy a kimutatás sikere nagyban PSA-függő, magas a szenzitivitása, de jelenleg lényegesen drágább a többi képalkotóhoz képest (4. táblázat).

4. táblázat | A PET-CT hatékonysága a prosztatatarák kiújulásának kimutatásában

A PET-CT hatékonysága a prosztatatarák kiújulásának kimutatásában 3 fő faktortól függ		
Betegtörténet	Daganat tulajdonsága	Kiújulás helye
Multimodális kezelés	PSA-érték és -változás a képalkotás időpontjáig	Helyi
Hormonmanipuláció	Prosztatatarák gradus és agresszivitás	Nyirokcsomó
Képalkotás időpontja	Prosztatatarák-stádium és elsődleges kezelés	Csont

Az új traccerek tovább fogják javítani az érzékenységet (recidíva kimutathatóságát) és csökkenteni a vizsgálat negatív prediktív értékét. A legbiztosabb eredményeket az anti-3-18F-FACBC-vel érték el, amely anyag felvétele összefüggést mutat a daganat funkcionális aktivitásával [5]. A másik kiemelendő tracer, a <sup>68</sup>Ga-labelled-PSMA-ligand. A PSMA (prosztataspécifikus membránantigén) egy II. típusú transzmembrán protein, amit a prosztatatarák „overexpresszál”, beleértve az androgén független, előrehaladott és metasztatikus betegséget is [6].

### A citoreduktív prostatectomia előnyének vizsgálatai

Csak évek múlva kapunk arra választ, hogy metasztatikus prosztatatarák esetén a prostataectomia és az áttétek sebészi kezelése kinél jelent túlélési és/vagy életminőségbeli előnyt. Azonban a citoreduktív radikális prostatectomiával kapcsolatban egyre több munkacsoport számol be eredményeiről. Hormonmegvonásra jól reagáló betegeknel az adjuváns kezelés után elvégzett citoreduktív prostatectomia javíthatja a teljes és a tünetmentes túlélést. A tanulmányok azonban kiemelik, hogy csak jól kiválasztott betegeknel számolhatunk a fenti előnnyel, illetve azzal, hogy hatékonyan csökkentjük az alsó és a felső húgyúti komplikációk arányát. További kutatásokra van szükség, hogy meghatározzák ezt a megfelelő betegcsoportot [7].

### Metasztatikus prosztatatarákos betegek primer kemoterápiája vagy primer sugárkezelése

Az elmúlt év újdonsága a gyógyszeres kezelés területén a nagyméretű áttéttel felfedezett prosztatatarákos betegek primer kemoterápiája, de a hosszú távú eredmények még

itt is vártnak magukra. A randomizált vizsgálatok tervezése során azt a megfigyelést tartották szem előtt a kutatók, hogy az agresszív típusú, metasztatikus prosztatarákban szenvedő betegek a kezelésük során több időt töltenek kasztrációrezisztens állapotban. A hipotézis szerint már a felismeréskor sok a hormonrefrakter daganatsejt, illetve a betegek jobb általános állapotban vannak, amiért a primer kemoterápia előnnyel kecsegtethet. Jelenleg 2 nagy, multicentrikus randomizált vizsgálat zajlik (CHAARTED és GETUG 15), amelyekben az egyik karon a betegek csak hormonterápiát, míg a másik karon hormonterápiát és docetaxel kemoterápiát kapnak. Az első, köztes értékelő eredmények a docetaxelkaron a teljes túlélés és a tünetmentes túlélés növekedését mutatják, a fiatalabb, „jobb” kondíciójú betegeknél [8, 9].

A STAMPEDE rövidítésű randomizált vizsgálatban a metasztatikus prosztatarákos betegek csoportjának egyik karja hormonmegvonásban, másik karja hormonmegvonásban és sugárkezelésben részesül. Az eddig hozzáférhető adatok alapján a sugárterápia + ADT hatékonyságot mutat, a csak hormonmegvonáshoz képest. A pontos eredmények 2016. év végére várhatóak [10].

### Metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatarákos betegek gyógyszeres kezelése

A gyógyszeres terápiában is ugrásszerű előrelépéseknek vagyunk tanúi és a betegekkel együtt haszonélvezői. 2010 óta a kasztrációrezisztens prosztatarák kezelésében az eddig arany standardnak tekintett taxánkezelés mellett öt új készítmény áll az uroonkológusok rendelkezésére.

5-6 éve még nem gondolhattuk, hogy a metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatarákos betegeinken több gyógyszerkészítménnyel segíthetünk. Ma már az életüket hosszabbíthatjuk meg, fájdalmaikat csökkenthetjük és a tünetmentes idejüket tudjuk kitolni. Jelenleg abban a szerencsés helyzetben vagyunk, hogy abban várunk segítséget a klinikai vizsgálatoktól, hogy melyik hatóanyagot válasszuk a többi ellenében, hiszen önállóan mind az 5 készítmény bizonyította hatékonyságát. Olyan prediktív választ meghatározó faktorokra lenne szükség, amelyek abban adnak eligazítást, hogy az adott prosztatarákos sejtvonalnál melyik molekula a hatékonyabb. Jelenleg ilyen markerrel, amit a klinikai gyakorlatban általánosan alkalmazhatunk, még nem rendelkezünk. Vizsgálatok szerint többek között az androgénreceptor V7 variánsa előre jelezheti az abirateron- és az enzalutamidrezisztencia meglétét. Egy betegszámát illetően kis tanulmány 75%-ban jelezte előre a rezisztens betegek arányát [11]. Továbbá a gyógyszerválasztás során figyelembe kell venni a különböző terápiák mellékhatásprofilját és az anamnesztikus adatok alapján, illetve a beteg általános állapota szerint ezt is szem előtt kell tartani. Az összefoglaló tanulmányok véleménye szerint a betegeket rendszeresen

ellenőrizni kell, és nem elég csak a PSA-t követni, hanem az általános egészségügyi állapota, urológiai tünetei és a mellékhatások jelenléte is befolyásolják a következő terápiás döntésünket.

Docetaxelkezelés után másodvonásban, abirateron-acetát, cabazitaxel, enzalutamid és radium-223 dichlorid közül történhet a választás. A klinikai vizsgálatok alapján a gyógyszerek kevésbé hatékonyak másod- és azt követő vonalakban, mintha elsőként alkalmazzák. A jelenleg elérhető eredmények szerint úgy tűnik, hogy ha a kasztrációrezisztens prosztatarák jelentős tüneteket okoz, akkor kemoterápia ajánlott elsőként. Kevesebb tünet vagy tünetmentesség esetén az a cél, hogy új generációs hormonkészítményeket tudjunk biztosítani (például abirateron és enzalutamid) a betegeknél. Minden kezelés mellett folytatni kell a folyamatos hormonmegvonást. A gyakorlatban a gyógyszerválasztás döntésében figyelembe kell venni a betegség agresszivitását, a társbetegségeket, a betegek preferenciáit és a hatóanyagok elérhetőségét, mind a földrajzi, mind az egészségbiztosítási támogatottság szempontjából.

### Következtetések

A fentiekből is érthető, hogy az uroonkológiai témájú tudományos kongresszusokon, klinikai vizsgálatokban és közleményekben a prosztatarák témája erősen dominál a többi daganathoz képest. Tovább lehetne idézni a jelenleg is aktívan vizsgált kérdéseket, de így is látható, hogy a prosztatarákkal foglalkozó kutatók, legyenek azok epidemiológusok, radiológusok, urológusok, patológusok, onkológusok vagy sugárterapeuták, 2014-ben, 2015-ben és várhatóan a következő években is, sok új válasszal fogják gazdagítani az orvostudományt.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

A szerzők mindketten hozzájárultak a cikk elkészítéséhez, végleges változatát elolvasták és jóváhagyták.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségei.

### Irodalom

- [1] *Bancroft, E. K., Page, E. C., Castro, E., et al.*: Targeted prostate cancer screening in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: results from the initial screening round of the IMPACT study. *Eur. Urol.*, 2014, 66(3), 489–499.
- [2] *Hu, J. C., Chang, E., Natarajan, S., et al.*: Targeted prostate biopsy in select men for active surveillance: do the Epstein criteria still apply? *J. Urol.*, 2014, 192(2), 385–390.
- [3] *Bill-Axelsson, A., Holmberg, L., Garmo, H., et al.*: Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2014, 370(10), 932–942.
- [4] *Abdollah, F., Karnes, R. J., Suardi, N., et al.*: Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2014, 32(35), 3939–3947.

- [5] *Nanni, C., Schiavina, R., Brunocilla, E., et al.*: 18F-FACBC compared with 11C-choline PET/CT in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy: a prospective study in 28 patients. *Clin. Genitourin. Cancer*, 2014, 12(2), 106–110.
- [6] *Chakraborty, P. S., Kumar, R., Tripathi, M., et al.*: Detection of brain metastasis with 68Ga-labeled PSMA ligand PET/CT: a novel radiotracer for imaging of prostate carcinoma. *Clin. Nucl. Med.*, 2015, 40(4), 328–329.
- [7] *Faiena, I., Singer, E. A., Pumill, C., et al.*: Cytoreductive prostatectomy: Evidence in support of a new surgical paradigm (Review). *Int. J. Oncol.*, 2014, 45(6), 2193–2198.
- [8] *Liaw, B. C., Shevach, J., Oh, W. K.*: Systemic therapy for the treatment of hormone-sensitive metastatic prostate cancer: from intermittent androgen deprivation therapy to chemotherapy. *Curr. Urol. Rep.*, 2015, 16(3), 13.
- [9] *Gravis, G., Marino, P., Joly, F., et al.*: Patients' self-assessment versus investigators' evaluation in a phase III trial in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15). *Eur. J. Cancer*, 2014, 50(5), 953–962.
- [10] *James, N. D., Spears, M. R., Clarke, N. W., et al.*: Survival with newly diagnosed metastatic prostate cancer in the “docetaxel era”: Data from 917 patients in the control arm of the STAMPEDE trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur. Urol.*, 2015, 67(6), 1028–1038.
- [11] *Antonarakis, E. S.*: Predicting treatment response in castration-resistant prostate cancer: could androgen receptor variant-7 hold the key? *Expert Rev. Anticancer Ther.*, 2015, 15(2), 143–145.

(Riesz Péter dr.,  
Budapest, Üllői út 78/B, 1082  
e-mail: rieszp@gmail.com)

## Tisztelt Szerzőink, Olvasóink!

Az Orvosi Hetilapban megjelenő/megjelent közlemények elérhetőségére több lehetőség kínálkozik.

Rendelhető különnyomat, melynek áráról bővebben a [www.akkrt.hu](http://www.akkrt.hu) honlapon (Folyóirat Szerzőknek, Különnyomat menüpont alatt) vagy Szerkesztőségünkben tájékozódhatnak.

A közlemények megvásárolhatók pdf-formátumban is, illetve igényelhető Optional Open Article ([www.openart.com](http://www.openart.com)).

Adott díj ellenében az online közlemények bárki számára hozzáférhetők honlapunkon (a közlemények külön linket kapnak, így más oldalról is linkelhetővé válnak).

Bővebb információ a [hirdetes@akkrt.hu](mailto:hirdetes@akkrt.hu) címen vagy különnyomat rendelése esetén a Szerkesztőségtől kérhető.