

Hazai tapasztalatok kasztrációrezisztens metasztatikus prosztatadaganatos betegek kabazitaxel terápiájával

MARÁZ ANIKÓ¹, BOÉR KATALIN², DANKOVICS ZSÓFIA³, DANK MAGDOLNA⁴, LAHM ERIKA⁵, PETRÁNYI ÁGOTA⁶, RÉVÉSZ JÁNOS⁷, RUZSA ÁGNES⁸, SZÜCS MIKLÓS⁹, VALIKOVICS ANIKÓ¹⁰, VAS MÁRIA¹¹, KÜRONYA ZSÓFIA¹²

¹Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika, Szeged, ²Szent Margit Kórház, Onkológia, Budapest, ³Markusovszky Egyetemi Oktató Kórház, Onkoradiológiai Osztály, Szombathely, ⁴Semmelweis Egyetem, Onkológiai Központ, Budapest, ⁵Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Onkológiai Osztály, Budapest, ⁶Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Onkológiai Osztály, Budapest, ⁷Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház és Egyetemi Oktató Kórház, Miskolc, ⁸Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Klinikai Onkológiai Centrum, Kaposvár, ⁹Semmelweis Egyetem, Urológiai Klinika, Uroonkológiai Központ, Budapest, ¹⁰Uzsoki Utcai Oktató Kórház, Fővárosi Onkoradiológiai Központ, Budapest, ¹¹Péterfy Sándor Utcai Kórház, Onkológia-Hematológia Osztály, Budapest, ¹²Országos Onkológiai Intézet, „C” Belyógyászati-Onkológiai és Klinikai Farmakológiai Osztály, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Maráz Anikó, Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika, 6720 Szeged, Korányi fasor 12. Tel.: 36-62-545407; fax: 36-62-545922; e-mail: dr.aniko.maraz@gmail.com

Közlésre érkezett:

2017. október 30.

Elfogadva:

2017. november 30.

A kabazitaxel (KBZ) az áttétes, kasztrációrezisztens prosztatarákos (mCRPC) betegeknél docetaxel (DOC) után alkalmazható kemoterapeutikum, mely javítja a túlélést is. Célunk a kezelés hatékonyságának és biztonságosságának értékelése volt. 2016. 01. hó és 2017. 06. hó között hazánk 12 onkológiai központjában mCRPC miatt KBZ-vel kezelt betegek retrospektív adatelemzését végeztük. Az induló dózis 25 vagy 20 mg/m² volt, 3 hetente. Ciklusonként fizikális és laborvizsgálat, 3 ciklusonként képalkotó és PSA-vizsgálattal PCWG2 szerint tumorválasz-meghatározás történt. A mellékhatásokat CTCAE 4.0 szerint értékeltük. Hatvan beteg adatait elemeztük. KBZ 2. és 3. vonalban 31,6, ill. 46,6%-ban, míg 4. és 5. vonalban 15, ill. 6,6%-ban történt. A kezdő dózis 25 mg/m² volt 65%-ban, 20 mg/m² 35%-ban. Medián ciklusszám 5. A progressziómentes túlélés 6,47, a teljes túlélés 15,77 hónap. A túlélés azonos volt a DOC-KBZ-ART/alfaradin, illetve DOC-ART/alfaradin-KBZ szekvenciákban. Mellékhatást 63,3%-ban észleltünk, leggyakrabban neutropéniát, anémiát és hasmenést. Tapasztalataink alapján a KBZ megfelelő szupportációval és kemoterápiás jártassággal alkalmazva jól tolerálható és hatékony terápia mCRPC DOC-kezelése után. A nemkívánatos események előfordulása megegyezett az irodalmi adatokkal. *Magy Onkol* 61:353–360, 2017

Kulcsszavak: áttétes prosztatarák, kabazitaxel, kasztrációrezisztencia, kemoterápia, docetaxel

Our aim was to assess the efficacy and adverse effects of cabazitaxel (CBZ), a chemotherapeutic agent that can be administered to patients with metastatic castrate resistant prostate cancer (mCRPC) after docetaxel (DOC) therapy. We retrospectively analyzed data of CBZ received by mCRPC patients in 12 Hungarian oncological centers between 01/2016 and 06/2017. CBZ (25 or 20 mg/m² q3w) was administered after DOC. Physical and laboratory examinations were performed in every cycle, tumor response was evaluated in every third cycle based on PCWG2 criteria. Adverse effects were evaluated based on CTCAE 4.0. Data of 60 patients were analyzed. CBZ was administered in 2nd and 3rd lines in 31.6% and 46.6%, while in 4th and 5th lines in 15% and 6.6% patients, respectively. Its starting dose was 25 mg/m² and 20 mg/m² in 65% and 35% of cases, respectively. The median number of cycles was 5. Progression-free survival and overall survival were 5.52 and 15.77 months, respectively. Survival results were similar in case of DOC-CBZ-ART/alfaradin and DOC-ART/alfaradin-CBZ sequences. Adverse effects were detected in 63.3% of patients. The most common adverse effects were neutropenia, anemia, and diarrhea. Our observations suggest that CBZ, with the appropriate support and chemotherapeutic experience, is well-tolerated and effective therapy of mCRPC after DOC.

*Maráz A, Boér K, Dankovics Z, Dank M, Lahm E, Petrányi Á, Révész J, Ruzsa Á, Szűcs M, Valikovics A, Vas M, Küronya Z. Experience with cabazitaxel therapy for patients with metastatic castrate resistant prostate cancer in Hungary. *Magy Onkol* 61:353–360, 2017*

Keywords: metastatic prostate cancer, cabazitaxel, castration resistance, chemotherapy, docetaxel

BEVEZETÉS

A prosztatarák (PC) a férfiak leggyakoribb daganatos betegsége világszerte, a daganat okozta halálozásuk második helyén áll. Évente kb. 3000 új prosztatarákot diagnosztizálnak Magyarországon, a kórkép miatt 1000–1200 beteget veszítünk el (1). Európában a betegség 5–30%-ban már metasztatikus stádiumban kerül felismerésre, a lokalizált esetek 40%-a az adekvát sebészi, sugárterápiás vagy gyógyszeres ellátás ellenére áttétessé válik (1).

Az elmúlt évtized közepétől az androgéndeprivációs terápia mellett egyetlen kemoterápiás készítmény, a docetaxel (DOC) alkalmazásával volt csak javítható az áttétes, kasztrációrezisztens prosztatarákos betegek (mCRPC) túlélése (2). Széles körű elterjedése után 2010-től több, túlélést növelő készítmény került befogadásra Európában is: a kabazitaxel (KBZ) [Jevtana] a taxánrezisztenciát áttörő újgenerációs kemoterapeutikum (3), az abirateron-acetát (Zytiga) szelektív androgénbioszintézis-gátló szer (4, 5), az enzalutamid (Xtandi) androgén-jelátviteli utat és receptort blokkoló készítmény (6, 7), valamint az alfaradin (Xofigo), a csontáttétekre célzottan ható alfa-sugárzó izotópot kibocsátó rádium-223 (8) *(kiegészítő 1. táblázat; a kiegészítő táblázatok és ábrák az online változatban tekinthetők meg)*.

Jelenleg a fenti készítmények szekvenciálisan kerülnek alkalmazásra. A terápia megválasztásában hazánkban leginkább a finanszírozási szabályok, valamint a kezelőorvosok terápiás szokásai a meghatározóak, és jelenleg még hiányoznak az objektív evidenciaalapú adatok.

A taxán-kemoterápiák a mikrotubulusok blokkolása által apoptózist indukálnak, csökkentik a prosztatatumor sejtjeiben az androgénreceptor (AR) transzlokációját a sejt-magba, ezáltal csökkentik az AR fehérjék transzkripcióját. A DOC egy hatékony szemiszintetikus taxánanalóg, melynek alkalmazása mellett ritkán primer, gyakrabban szerzett rezisztencia alakulhat ki (9). A kabazitaxel a DOC molekula dimetil-oxi-derivátuma. Az extra metilcsoportok nyújtotta egyik előnye, hogy eltérő a drugefflux funkciójú P-glikoprotein affinitása, így a KBZ magasabb intracelluláris koncentrációja által a DOC-rezisztens prosztatarákos esetekben is hatékony lehet, valamint átjut a vér-agy gáton (10).

Az új terápiás lehetőségek között hosszú évekig a KBZ volt az egyetlen kemoterápiás szer, mely DOC hatástalansága után túlélési javulást eredményezett a TROPIC vizsgálat eredményei alapján (3). A prospektív, fázis 3-as nyílt vizsgálatban 755 beteg kezelése történt, a vizsgálati kar betegei KBZ (25 mg/m²+10 mg prednizonon/nap), a kontroll kar betegei mitoxantron (12 mg/m²+10 mg prednizonon/nap) kezelésben részesültek 3 heti ciklusokban. A teljes túlélés kedvezőbbnek bizonyult KBZ mellett a mitoxantronhoz képest (15,1 vs. 12,7 hónap, p=0,0001), a halálozási arányban 28%-os relatív rizikócsökkenés alakult ki (HR=0,72, p<0,0001). A második végpontként kitűzött progressziómentes túlélés (PFS) (2,8 vs. 1,4 hónap, p=0,0005), tumorváz (14,4 vs. 4,4%, p=0,0005), valamint a progresszióig eltelt idő (TTP) (8,8 vs.

5,4 hónap, p=0,0001) is szignifikánsan kedvezőbbek voltak a kabazitaxel mellett.

Rutinszerű alkalmazásának elterjedése talán a legnehezebbnek tekinthető a mindennapi klinikumban, hiszen a kezelőorvosok számára szintén nem kis feladat a több hónapig tartó DOC-kemoterápia befejezése után egy újabb, mellékhatásaiban érdemben nem különböző intravénás terápiával és szükséges szupportációval folytatni a betegek kezelését.

Vizsgálatunk célja a metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatarákos betegeknek alkalmazott KBZ-kezelés hatékonysága és mellékhatásai, valamint a terápiát befolyásoló faktorok retrospektív, multicentrikus értékelése volt hazai onkológiai centrumokban.

BETEGANYAG, MÓDSZER**Beteganyag**

2016. 01. 01. és 2017. 06. 30. között hazánk 12 onkológiai központjában, áttétes, kasztrációrezisztens prosztatarákos betegeknek indított KBZ-kemoterápia adatait elemeztük. A kezelést megelőzően a prosztatarák szövettani verifikációja megtörtént. Staging vizsgálatként hasi-kismedencei CT/MRI, mellkasi CT/röntgen és csontizotóp-vizsgálatok történtek. A betegek teljesítménystátusza ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0–1 lehetett (11). A kezelés alatt androgéndeprivációs terápia feltétel volt. Minden esetben történt megelőző docetaxel-kemoterápia. A vizsgálat a hazai és európai gyógyszerügyi hatóságok előírásainak, valamint az orvosi és finanszírozási guideline-oknak megfelelően, ETT-TUKEB- és OGYÉI-engedélyezéssel történt (regisztrációs száma: OGYÉI/53119-6/2017).

Kabazitaxelterápia

A betegek intravénás kabazitaxel-kemoterápiában részesültek, 3 hetenkénti ciklusokban. Kezdő dózisa 25 vagy 20 mg/m² lehetett. A KBZ alkalmazható volt másod- (DOC után közvetlenül), harmad- (DOC+újgenerációs hormon- vagy egyéb terápia után), valamint negyed- vagy többedvonalban is. A betegek stabil belgyógyászati állapotban, megfelelő vese- és májfunkciós értékekkel, szükség esetén terápiásan beállított kísérőbetegségekkel, a korábbi terápiával kapcsolatos mellékhatásoktól mentesen, valamint novum áttétek okozta tünetek stabilizálását követően (pl. csontbesugárzás, anémia rendezése stb.) kerültek kezelésre. Primer G-CSF-profilaxis a TROPIC vizsgálatához hasonlóan megengedett volt. Dóziscsökkentés vagy terápiahazasítás a kezelőorvosok döntése alapján történt. Fizikális és laborvizsgálat minden ciklus előtt, képző- és PSA- (prosztataszpecifikus antigén) kontroll 9–12 hetente történt. A tumorválaszt és a progressziót a PCWG2 (Prostate Cancer Working Group) (12) kritériumai szerint ítéltük meg. A mellékhatások súlyosságát a National Cancer Institute által kiadott Common Terminology Criteria for Adverse Events 4.0 verzió alapján értékeltük (13). A betegek általános állapotát ECOG skála szerint rögzítettük (11). Az adatokat retrospektív

módon gyűjtöttük. Meghatároztuk a progressziómentes túlélés (PFS) és a teljes túlélés (OS) eredményeit, a nemkívánatos események arányát, valamint összefüggést kerestünk a betegek paramétereit, az egyéb kezelések és a kimenetel között.

Statisztikai értékelés

A statisztikai elemzések R szoftverrel történtek. A betegek alapadatainak értékelése leíró statisztikai módszerrel, a különböző kezelési típusok PFS- és OS-eredményei Kaplan-Meier-analízissel, míg a túléléseket befolyásoló faktorok Cox-regresszióval kerültek értékelésre.

EREDMÉNYEK

Általános demográfiai adatok a primer diagnóziskor

Elemzésünkben 60 beteg adatait értékeltük. A betegek életkora a prosztatadaganat diagnóziskor 44 és 77 év között volt, a Gleason-score érték átlaga (\pm SD) $7,68 \pm 1,51$, a PSA medián értéke (\pm SD) a diagnóziskor $52 \pm 890,1$ volt. A primer stádium 28 (46,7%), illetve 10 (16,7%) esetben volt lokalizált vagy lokoregionális, oligometasztatikus stádiumot 2 (3,3%), míg kiterjedten metasztatikus 20 (33,3%) betegnél diagnosztizáltunk. Radikális prosztatektómia 14 (23,3%) esetben, míg definitív sugárkezelés 27 (45%) páciensnél történt (*kiegészítő 2. táblázat*). A betegek 64%-a rendelkezett gondozást igénylő társbetegséggel.

Kabazitaxel-kemoterápiát megelőző kezelések

Az androgénprivációs terápia a primer diagnózist követően $0,7 \pm 8,7$ hónappal indult, az áttétek kialakulásának időpontja $26,0 \pm 45,6$ hónap, míg a kasztrációrezisztens stádium kialakulása $38,8 \pm 23,2$ hónap volt. A CRPC kialakulása után a betegek túlélése csaknem azonos az addig eltelt idővel, $41,94$ [95% CI $34,91$ –NA] hónap. Primeren áttétes stádium miatt egy beteg (1,7%) részesült korai docetaxelkezelésben. A docetaxel-kemoterápia hossza $5,4 \pm 5,32$ hónap volt, átlagosan $7,93 \pm 2,5$ ciklusszámban, $530,32 \pm 187,31$ mg/m² átlagos kumulatív dózisban. A DOC melletti progressziómentes túlélés $11,35$ [95% CI $10,23$ – $12,94$] hónap volt. A docetaxel- és KBZ-kemoterápia között 39 (65%) beteg részesült további kezelésben. Az elsőként választott terápia leggyakrabban abirateron (26; 66,7%), valamint enzalutamid (7; 17,9%) volt, kisebb arányban, 2-2 (2,6%) esetben alfaradin és docetaxel rechallenge, valamint mitoxantron és klinikai vizsgálat is előfordult. A DOC utáni első terápia hossza $5,6 \pm 9,3$ hónap volt, melynek hatására $6,47$ [95% CI $5,42$ – $8,13$] hónapos progressziómentes túlélés alakult ki. DOC-kemoterápia után második és harmadik vonalban 10 (16,7%), illetve 3 (5%) beteg részesült további kezeléseket a KBZ előtt, melyek időtartama $4,8 \pm 4,54$ és $1,6 \pm 1,44$ hónap volt. A kezeléseket részletes terápiás eredményeit a PSA- és tumorválasz tekintetében is a *kiegészítő 3. táblázat* tartalmazza.

Kabazitaxelkezelésre vonatkozó adatok

A kabazitaxelkezelésben részesülő betegek életkora 52–86 év, jelentősen eltolódik aránya a 70 év feletti korcsoport felé (*kiegészítő 1. ábra*). Az áttétes szervrendszerek száma

$1,98 \pm 0,79$ volt. A kabazitaxel megkezdése a docetaxel kezdetétől $18,0 \pm 14,0$ hónappal, míg végétől $11,4 \pm 9,3$ hónappal történt. A PSA medián értéke ebben a stádiumban $123,5 \pm 955,5$ volt. A KBZ terápiás vonala $2,97 \pm 0,86$ volt. A betegek kezelése 25 mg/m² dózisban indult 39 (65%) betegnél, míg 25 mg/m² dózis alatt 21 (35%) esetben. Primer G-CSF-profilaxisban 18 (30,0%) beteg részesült. A KBZ medián ciklusszáma azoknál, akiknél már befejeződött a kezelés $5,0 \pm 3,19$, kumulatív dózisa medián $122,5 \pm 73,6$ mg/m² volt. Dózisredukció 14 (23,3%) betegnél volt szükséges, további ciklusokban szekunder G-CSF-profilaxis alkalmazása 24 (40%) betegnél történt.

Mellékhatás 38 (63,3%) betegnél alakult ki, megjelenésük a 2. ciklusnál ($\pm 1,25$) mutatkozott. A leggyakoribb nemkívánatos események a neutropénia, anémia és a hasmenés voltak. Az alkalmazási előírásban szereplő mellékhatásokon kívül eddig nem ismert, új nem jelentkezett. A kemoterápia 1. ciklusát követően 3 esetben történt halálozás (1 urémia, 1 tüdőembólia, 1 tumorprogresszió), ezen felül egy további esetben grade 4 neutropénia miatt. A kezelés mellett $6,47$ [95% CI $6,12$ – $9,77$] hónap progressziómentes túlélés és $15,77$ [95% CI $10,1$ –NA] hónap teljes túlélés volt detektálható. A kezelés eredményességének és befejezésének részletes adatait az *1. táblázat* foglalja össze.

A kabazitaxelkezelés eredményességét befolyásoló paraméterek

A kabazitaxelkezelés mellett elért progressziómentes túlélés kedvezőbb volt idősebb kor, a CRPC kialakulásáig eltelt hosszabb idő és magasabb alkalmazott KBZ-összdózis mellett, valamint erős trend mutatkozott, ha a docetaxel utáni progresszió gyorsan következett be. A kabazitaxel melletti teljes túlélés kedvezőtlenebb volt több áttétes szervrendszer jelenléte, valamint alacsonyabb DOC- és KBZ-összdózis alkalmazása esetén. Az egyéb vizsgált paraméterek nem befolyásolták a PFS- és OS-eredményeket (*kiegészítő 4. táblázat*).

A betegek túlélését befolyásoló szekvenciák

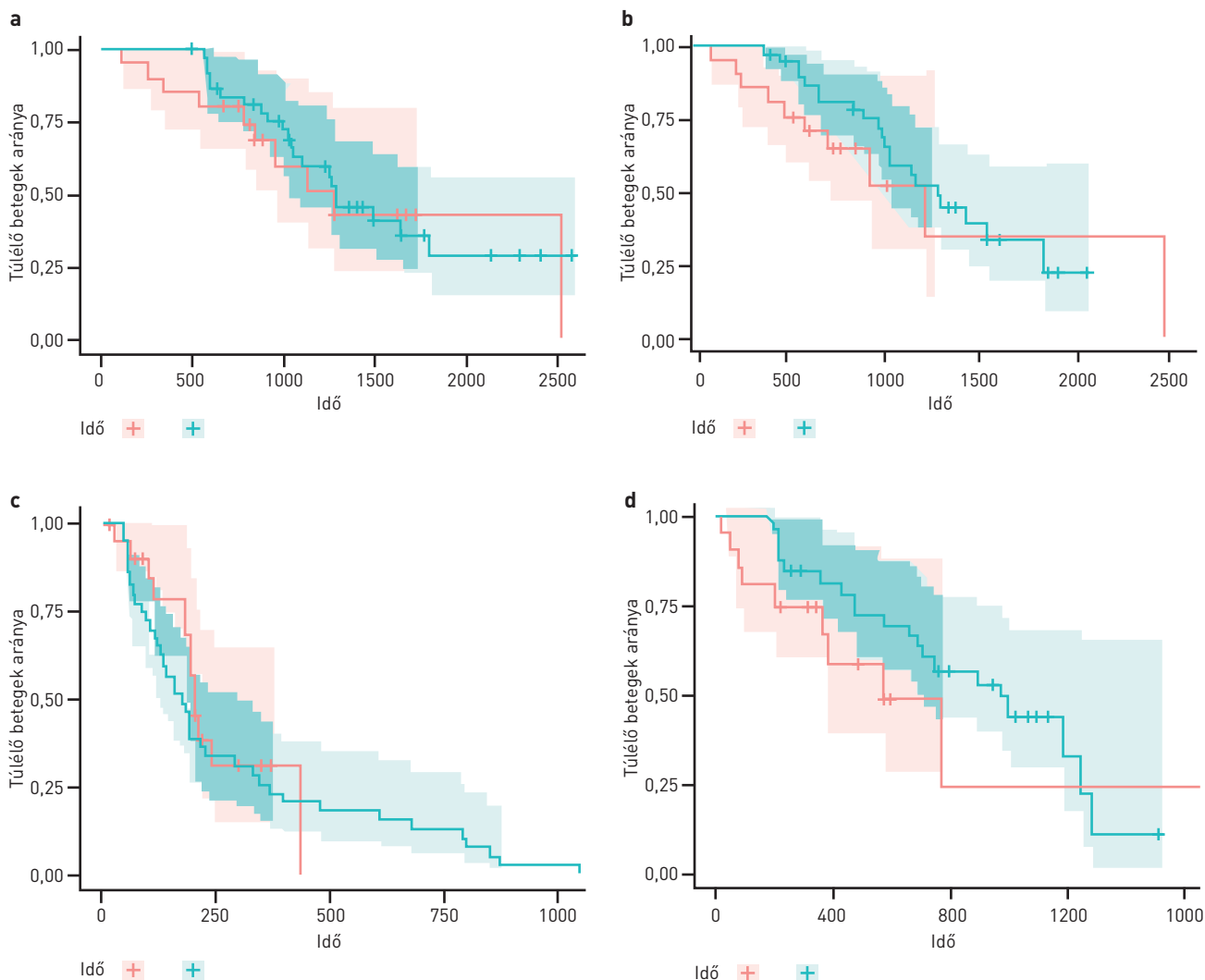
A CRPC kialakulásától számított túlélést nem befolyásolta, hogy a betegek közvetlenül a docetaxel után kapták a kabazitaxelkezelést (mOS: $41,91$ hó, 95% CI $31,67$ –NA) vagy alkalmaztak előtte még egy vonal terápiát (mOS: $42,86$ hó, 95% CI $34,93$ –NA, $p=0,651$), hasonlóan a docetaxel megkezdésétől elemzett eredményekhez (mOS_{nincs th}: $40,7$ hó, 95% CI $23,77$ –NA vs. mOS_{van th}: $42,82$ hó, 95% CI $34,4$ –NA, $p=0,299$) (*1.a, b ábra*). Azonos a teljes és progressziómentes túlélés a másodvonalas kezelés megkezdésétől is, ha a KBZ a másodvonalbeli kezelés (mOS_{2L}: $18,9$ hó, 95% CI $12,3$ –NA, mPFS_{2L}: $6,73$ hó, 95% CI $6,2$ –NA) versus ha harmadvonalbeli (mOS_{3L}: $32,8$ hó, 95% CI $22,9$ –NA, mPFS_{3L}: $5,8$ hó, 95% CI $4,2$ –NA) (pPFS= $0,532$, pOS= $0,26$) (*1.c, d ábra*).

Bár a KBZ-kezelés esetén a vonalak száma statisztikailag nem befolyásolta a PFS- ($p=0,654$) és OS-adatokat ($p=0,883$), külön elemeztük a kezelési vonalanként elért

1. TÁBLÁZAT. Kabazitaxel-kemoterápiás kezelésre vonatkozó beteg-, eredményességi és toxicitási adatok

Kabazitaxelkezelésre vonatkozó adatok		Betegek (N=60)
Betegkarakterisztika		
Kor a KBZ-terápia kezdetekor, átlag±SD (év)		70,7±7,2
Korhatárok a KBZ-terápia kezdetekor (év)		52–86
PSA-érték a KBZ-terápia előtt, medián±SD		153,5±955,5
Áttétes szervek száma, átlag±SD		1,98±0,79
ECOG-státusz	0	17 (28,3%)
	1	37 (61,7%)
	2	6 (10,0%)
Kabazitaxel-kemoterápia általános paraméterei		
KBZ kezdete a DOC kezdetétől, medián±SD (hónap)		18,0±14,0
KBZ kezdete a DOC végétől, medián±SD (hónap)		11,4±9,3
KBZ kezdete a CRPC kialakulásától, medián±SD (hónap)		23,5±16,8
KBZ terápiás vonala, átlag±SD		2,97±0,86
CRPC kialakulása utáni terápiás vonalak száma, átlag±SD		3,23±1,01
KBZ-terápia kezdő dózisa, átlag±SD (mg)		24,66±7,21
KBZ-terápia kezdő dózisának értéke	25 mg/m ²	39 (65,0%)
	<25 mg/m ²	21 (35,0%)
Primer G-CSF-profilaxis történt		18 (30,0%)
KBZ ciklusszáma [akiknél már befejeződött], medián±SD		5,0±3,19
KBZ-terápia összdózisa, medián±SD (mg)		203,5±139,4
KBZ kumulatív dózisa, medián±SD (mg/m ²)		122,5±73,6
Kabazitaxelterápia eredményessége		
KBZ-terápia alatti PSA-válasz	>25% csökkenés	25 (41,7%)
	azonos tartomány	22 (36,7%)
	>25% emelkedés	13 (21,7%)
KBZ melletti tumorválasz	parciális remisszió	12 (20,0%)
	stabil betegség	30 (50,0%)
	progresszió	18 (30,0%)
Dózisredukció történt		14 (23,3%)
További ciklusokban G-CSF-profilaxis történt		24 (40,0%)
KBZ melletti medián progressziómentes túlélés (hónap)		6,47 [95% CI 6,12–9,77]
KBZ melletti medián teljes túlélés (hónap)		15,77 [95% CI 10,1–NA]
Kabazitaxel befejezése		
KBZ-kezelés befejezésének okai	folyamatban van	10 (16,7%)
	progresszió	19 (31,7%)
	toxicitás	4 (6,7%)
	10 ciklus komplettálása	11 (18,3%)
	általános állapot romlása	12 (20,0%)
	kezelés melletti halálozás	4 (6,7%)
Nemkívánatos események		
Nemkívánatos esemény kialakult	38 (63,3%)	
Akinél kialakult, megjelenés ciklusszáma, medián ±SD	2,0±1,25	
Leggyakoribb mellékhatások		
	neutropénia (G3-4)	18 (30,0%)
	gyengeség	7 (11,7%)
	anémia (G3)	5 (8,3%)
	hasmenés	5 (8,3%)
	trombocitopénia (G3)	3 (5,0%)
	étvágytalanság	3 (5,0%)

CI: konfidenciaintervallum, CRPC: kasztrációrezisztens prosztatarák, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, G-CSF: granulocita-kolóniastimuláló faktor, N: betegszám, NA: nem érték el, PSA: prosztataspecifikus antigén, SD: standard deviáció



1. ÁBRA. a, b) Teljes túlélés a CRPC kialakulásától (a) és a DOC-kezelés megkezdésétől (b), ha a KBZ és a DOC között nem volt egyéb terápia (piros görbék), vagy ha volt (zöld görbék). A túlélések között nincs szignifikáns különbség. c, d) Progressziómentes (c) és teljes túlélés (d) a DOC utáni első kezeléstől. Azonos a teljes és progressziómentes túlélés a másodvonalas kezelés megkezdésétől, ha a KBZ másod-, ill. harmadvonalbeli kezelés volt

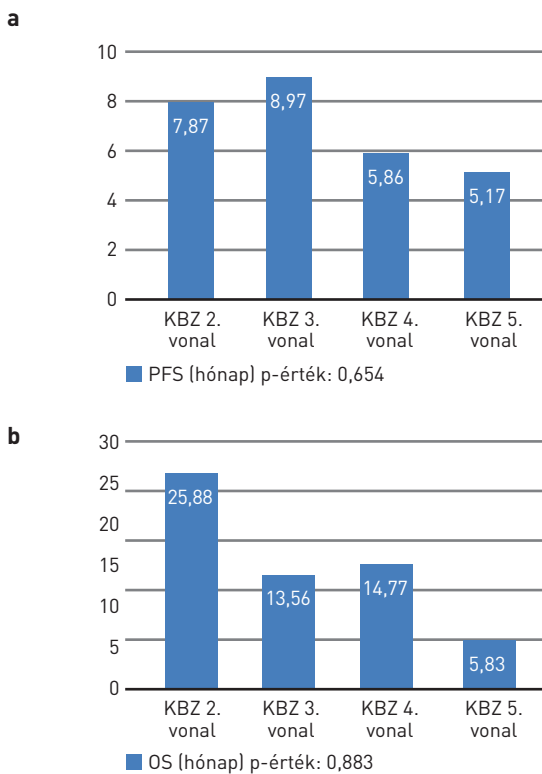
túlélési eredményeket, melyeket a 2. ábra tartalmaz. Összehasonlítottuk a másod-harmad, valamint a negyed-ötöd vonalban elért teljes túlélési eredményeket, melyek esetén a korábbi alkalmazás kedvezőbbnek bizonyult (mOS_{2-3} : 12,56 hónap [95% CI 10,0–NA] vs. mOS_{4-5} : 6,6 hónap [95% CI 3,7–NA] $p=0,0238$) (3. ábra).

MEGBESZÉLÉS

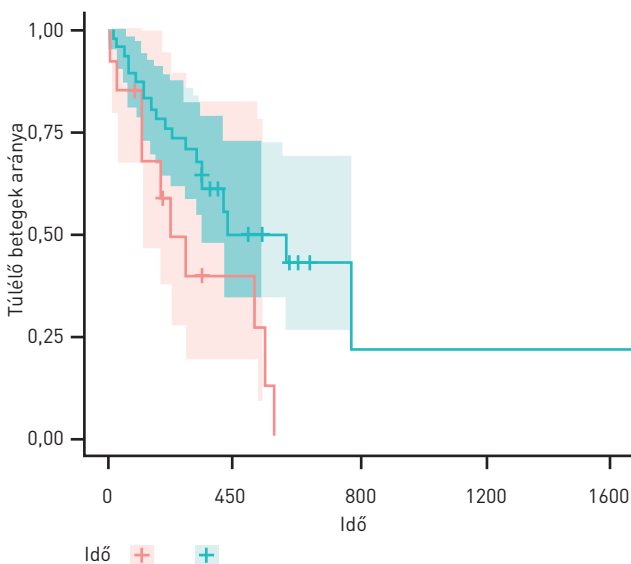
A KBZ hatásmechanizmusa alapján alkalmas prosztata-daganatos betegeknél a DOC-kezelés mellett kialakuló rezisztencia áttörésére, ezáltal képes tovább javítani a kasztrációrezisztens, áttétes prosztata-daganatos betegek túlélését (9, 10). Az utóbbi években egyre szélesebb körben vált ismertté és

igazolttá az a szemlélet, mely szerint az áttétes prosztata-daganatok egyszerre tartalmaznak hormonszenzitív és hormonrezisztens sejtvonalatokat is, emiatt a betegek életkilátásai jelentősen javíthatóak, ha megfelelő időzítéssel kihasználásra kerülnek a hormonterápiás és kemoterápiás lehetőségek is, középük integrálva a KBZ-t is (14, 15).

A törzskönyvező TROPIC vizsgálatban olyan betegek KBZ-kezelése történt, akiknek a betegsége DOC-alapú kezelés alatt progrediált vagy a kezelés után kiújult (3). Kezdetben kritérium volt, hogy az alacsony, $<225 \text{ mg/m}^2$ összdózisú DOC-terápiában részesülő betegek, akik primeren taxánrezisztensnek tekinthetők, ne vegyenek részt a vizsgálatban, de 59 beteg bevonása után ezt törölték. Elemzett betegeinknél



2. ÁBRA. Progressziómentes és teljes túlélési eredmények a kabazitaxel alkalmazásának vonala alapján megosztva a kemoterápia kezdési időpontjától (KBZ: kabazitaxel, OS: teljes túlélés, PFS: progressziómentes túlélés)



3. ÁBRA. 2-3. (zöld görbe) versus 4-5. vonalban alkalmazott (piros görbe) kabazitaxelkezelés teljes túlélési eredményei

ez a kritérium megvalósult. A TROPIC vizsgálat betegeinél az ECOG-státusz megoszlásában a 0 és 1 aránya 93% volt, hasonlóan elemzésünk adataihoz, ahol 10%-ban volt csupán ECOG 2 a betegek státusza. A hazai betegek kiindulási PSA-értéke is nagyon hasonló volt a TROPIC vizsgálatéhoz.

A KBZ mellett elért teljes túlélés 15,1 hónap volt a törzskönyvező vizsgálatban, átlagosan 6 ciklus megadása mellett (3). A hazai betegek adataiban a már befejezett kezelések medián ciklusszáma 5 volt, a teljes túlélés pedig 15,77 hónap, mely csaknem azonos a törzskönyvező vizsgálat eredményével. A progressziómentes túlélés a hazai betegeknél hosszabb volt (6,47 hónap vs. 2,8 hónap). Ennek a különbségnek a hátterében több ok is állhat, főként a progresszió definíciójának változása a TROPIC vizsgálat kritériumai óta, mivel ott a fájdalom fokozódása is progressziós tényező volt. A csak radiológiai progresszióval rendelkező betegek PFS-értéke 8,8 hónap a törzskönyvező vizsgálatban, mely adat jobban közelíti a jelenlegi klinikai gyakorlatot (3). A megfelelő szupportáció mellett alkalmazott individuális dózizálás is állhat a kedvezőbb eredmény hátterében. A TROPIC vizsgálat során észlelt viszonylag magasabb toxicitási arány és dózisredukció miatt kezdeményezték a PROSELICA vizsgálatot, melyben igazolódott, hogy az alacsonyabb, 20 mg/m² dózisú KBZ-kezelés eredményei noninferiornak tekinthetők az elsődleges végpontnak kitűzött teljes túlélés szempontjából a törzskönyvben szereplő 25 mg/m² dózishoz képest (13,4 hó vs. 14,5 hó, HR: 1,024), kedvezőbb mellékhatásprofil mellett (16). Betegeinknél a kezdő dózis 39 (65%) esetben 25 mg/m² volt, alacsonyabb dózisban 21 (35%) kezelés indult, primer G-CSF-profilaxisban a betegek harmada részesült, mely nem volt még alkalmazható a TROPIC vizsgálatban az első ciklus előtt. Dózisredukció a betegek negyedénél volt szükséges, további ciklusokban szekunder G-CSF-profilaxis alkalmazása 24 (40%) betegnél történt. Vizsgálatunkban nem észleltünk új nemkívánatos eseményt az alkalmazási előírásban szereplőkhöz képest (17). Eredményeink alapján elmondható, hogy a hazai populációban mind 20 vagy 25 mg/m² kezdő dózissal és primer vagy szekunder G-CSF-profilaxissal kedvező túlélési eredmények érhetőek el, melyek összevethetőek, sőt PFS szempontjából kissé hosszabbnak tekinthetőek a TROPIC és PROSELICA vizsgálatok eredményeinél. Az újabb, KBZ-vel végzett vizsgálatokban a jobb mellékhatás-menedzsment miatt a ciklusszám nincs maximalizálva 10 ciklusnál (ennek korlátja a korábbi studykban (3, 16) a mitoxantrondózis maximuma volt), hanem kedvező eredmények esetén folytatható a kezelés tolerálhatatlan toxicitásig vagy progresszióig. A hosszabb kezelés lehetőségéből az idősebb betegek is profitálhatnak (18).

A kezelések hatékonyságához az optimális dózizáción és a mellékhatások proaktív menedzselésén kívül elengedhetetlen, hogy megfelelő indikációban és időpontban indítsunk vagy függesszünk fel egy-egy terápiát. A TROPIC vizsgálatban a beválogatáshoz a RECIST kritériumok alapján értékelt progresszió, nem mérhető áttét esetén 2 egymást követő,

legalább egy hét különbséggel mért PSA-szint-emelkedés, vagy 3 méréssel PSA-emelkedés detektálása volt szükséges sebészi vagy hormonális kasztráció mellett. Akkor még előírás volt a jelenleg „elavultnak” tekinthető 4 hét androgénmegvonás (bikalutamid esetén 6 hét) [3]. Az azóta elvégzett klinikai vizsgálatok beáloogatósi és progressziós kritériumai folyamatosan és dinamikusan változtak [4–8], az újgenerációs, modern hormonkészítmények megjelenésével pedig átértékelődött az antiandrogének és azok megvonásának terápiás szerepe is.

A metasztatikus, hormonérzékeny prosztataadaganat esetén az EAU ajánlása szerint 3–6 havonta javasolt PSA-ellenőrzés, megfelelő válasz esetén képalkotó vizsgálatok nem szükségesek. A PSA emelkedése esetén azonban elengedhetetlen a képalkotó vizsgálatok elvégzése és a kasztrációrezisztencia EAU-definíció szerinti megállapítása. Az mCRPC követési ajánlásában az EAU szerint [19] a PSA nem kellően megbízható önmagában a betegség aktivitásának értékelésére, mivel PSA-emelkedést okozhat új terápia indítása (flare) is, valamint viszcerális áttétek PSA-emelkedés nélkül is megjelenhetnek, ezért rendszeres képalkotó vizsgálatok elvégzése indokolt. A legújabb ajánlások szerint a törzskönyvező vizsgálatok módszereit kell átültetni a klinikai gyakorlatba, ugyanakkor, ha csak e kritériumokat alkalmaznánk minden készítmény esetén, igen nehézkesé válna a progresszió optimális, egységes megítélése. A legszélesebb körben elfogadott és napjaink klinikai vizsgálataiban is alkalmazott kritériumrendszert a PCWG (Prostate Cancer Working Group) határozta meg, a PCWG2 és a legújabb PCWG3 előírásokban [20] [2. táblázat]. Ezt alkalmazták már a PROSELICA vizsgálatban is, és javasoljuk hazánkban is. A betegeknél 3 hetente történt

PSA-meghatározás, 6 hetente CT és 12 hetente csontscanvizsgálat. Csak biokémiai progresszió jelen ismereteink alapján nem teszi szükségessé az adott terápia leállítását, ha nem társul képalkotó és/vagy egyértelmű klinikai progresszióval.

Felmerül a kérdés, hogy DOC után vagy alatt észlelt progresszió esetén KBZ-kezelést indítsunk, vagy androgénreceptortarget- (ART) vagy alfaradinterápia után indikáljuk az újabb kemoterápiát. Talán ez az egyik legkritikusabb döntés a kezelőorvosok és a betegek számára is. A zsigeri áttétek megléte vagy hiánya, valamint a betegség progressziójának üteme segíthet némiképp a készítmények optimális időzítésében, azonban a terápiás szekvenciáról egyértelmű, magas evidenciájú adatok jelenleg nem állnak rendelkezésre [19]. A betegek kezelését lehetőleg úgy kell megtervezni, hogy minden terápiás lehetőségük egymás után bevezetésre kerüljön. Eredményeinkben nem tudunk különbséget detektálni a PFS és OS tekintetében a DOC-KBZ-ART/alfaradin vagy DOC-ART/alfaradin-KBZ szekvenciák között. A DOC utáni kezeléseket sorrendjével foglalkozó közlemények molekuláris modelleken, adatbázis-elemzéseken és retrospektív adatokon alapulnak. Azt sugallják, hogy amennyiben csak egyetlen terápiás vonal történik a DOC után, közel hasonló eredményességű a KBZ- és az ART-terápia. Két DOC utáni kezelési vonal alkalmazása kedvezőbb egyetlen kezelési vonalnál, bármely terápiás sorrend esetén [14]. Ha együttesen három kezelési vonal alkalmazható, a közleményekben a DOC-KBZ-ART szekvencia kissé előnyösebbnek tűnik a DOC-ART-KBZ-nál [15], bár ezt az adatot az általunk vizsgált betegpopulációban (talán a viszonylag alacsony betegszám miatt) nem tudtuk igazolni. Megfigyelhető volt azonban, hogy a KBZ-kezelés kimenetele kedvezőbb, ha másod- vagy harmadvonalban történik, mint későbbi vonalak esetén.

2. TÁBLÁZAT. A PCWG (Prostate Cancer Working Group) ajánlása áttétes prosztata tumoros betegek vizsgálatainak ütemezésére a klinikai vizsgálatokban [20]

Vizsgálat típusa	PCWG2 (2008)	PCWG3 (2015)
Klinikai		
Tünetek/performance status	Minden ciklus	Minden ciklus
Vérvétel, marker		
PSA	Ciklusonként (3-4 hetente)	Ciklusonként (3-4 hetente)
ALK, LDH	Ciklusonként (3-4 hetente)	Ciklusonként (3-4 hetente)
Szérumkémia	Nem meghatározott	Ciklusonként (3-4 hetente)
Keringő tumorsejtek	Nem meghatározott	Ciklusonként (3-4 hetente), ha elérhető
Képalkotók		
CT/MRI	12 hetente	8-9 hetente 24 hétig, majd 12 hetente
Csontizotóp	12 hetente	8-9 hetente 24 hétig, majd 12 hetente
Betegkérdőív		
Fájdalomcsillapítás (opioid/non-opioid)	Nem meghatározott	Ciklusonként (3-4 hetente)

A TROPIC vizsgálat betegek közül kiemelkedően profitáltak a KBZ-kezelésből azok, akik reagáltak a DOC-terápiára, de annak befejezése után gyorsan (3 hónapon belül) jelentkezett progresszió (halálozási arányuk 48%-kal csökkent) (21). Betegeinknél is erős trend volt észlelhető a kedvezőbb PFS tekintetében, ha a DOC utáni progresszió gyorsan következett be.

Vizsgálatunk limitációjaként meg kell említenünk, hogy eredményeink retrospektív értékelésből, viszonylag alacsony betegszám elemzése alapján születtek.

Bár hazánkban nincs rá lehetőség, de felmerülhet a kérdés, hogy van-e értelme egymás után alkalmazni az ART-készítményeket, azaz az abirateront és az enzalutamidot. Az ART-kezelések után nagyobb arányban fordulnak elő AR-mutációk és -variánsok, melyek miatt a következő AR-célpontú kezelések potenciálisan kevésbé lesznek hatékonyak. Ha DOC után ART-ART szekvencia történt, kedvezőtlenebb volt a kimenetel, mint ART és KBZ alkalmazásával (15), emiatt KBZ alkalmazása kedvezőbb opciót jelent.

ÖSSZEFOGLALÁS

Eredményeink alapján a nemzetközi adatokhoz hasonlóan a KBZ hatékony terápiás lehetőség DOC utáni vagy melletti progresszió esetén áttétes, kasztrációrezisztens betegek túlélésének javítására. Megfelelő dozírozás és a mellékhatások proaktív menedzselése, valamint a lázas neutropénia

kialakulására magas rizikójú betegeknél alkalmazott primer profilaktikus G-CSF mellett biztonságosan alkalmazható terápia. A kezelés 25 vagy 20 mg/m² dózisban indítható, az alacsonyabb dózis mellett a biztonságosság tovább javítható, azonos túlélési eredményekkel. A KBZ optimálisan alkalmazható DOC-kezelést követően, különösen előnyös választás, ha 3 hónapon belül alakul ki a progresszió. A teljes populációban nem volt kimutatható különbség a kimenetelben a DOC-KBZ-ART/alfaradin, illetve a DOC-ART/alfaradin-KBZ szekvenciák között. Vizsgálati eredményeink alapján javasolható a KBZ másod- vagy harmadvonalban történő alkalmazása. A kezeléseket indításához és felfüggesztéséhez elengedhetetlen a PCWG-kritériumok alapján a képalkotók elvégzése és a progresszió pontos felismerése. A betegek életkilátásai így jelentősen javíthatóak lesznek az új kezelési lehetőségek optimális időben történő alkalmazásával.

Köszönetnyilvánítás: Köszönetet mondunk a betegek kabazitaxelkezelését végző orvosok munkájáért, az etikai engedélyezés folyamatában való aktív közreműködésért, illetve az adatok rendelkezésre bocsátásáért Baki Márta, Bodoky György, Csejtei András, Dombóvári Gergely, Géczy Lajos, Kolonics Zsuzsanna, Kristó Katalin, Landherr László, Nyirády Péter, Pápai Zsuzsanna, Solymosi Tibor, Torday László kollégáinknak, valamint az intézmények minden tagjának, akik a közleményhez munkájukkal hozzájárultak.

IRODALOM

- Bíró K, Géczy L. A prosztatarák epidemiológiája és etiológiája. In: Prosztatarák. Ed. Géczy L, Kásler M. Zafir Press, Budapest 2013, pp. 3–5
- Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 351:1502–1512, 2004
- de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: A randomised open-label trial. *Lancet* 376:1147–1154, 2010
- 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* 13:983–992, 2012
- Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 368:138–148, 2013
- Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 367:1187–1197, 2012
- Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 371:424–433, 2014
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 369:213–223, 2013
- Patel A, Hoffman-Censits J. Cabazitaxel in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: patient selection and special considerations. *Onco Targets Ther* 10:4089–4098, 2017
- Paller CJ, Antonarakis ES. Cabazitaxel: a novel second-line treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Drug Des Devel Ther* 5:117–124, 2011
- ECOG performance status: <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>
- Sonpavde G, Pond GR, Armstrong AJ, et al. Radiographic progression by Prostate Cancer Working Group (PCWG)-2 criteria as an intermediate endpoint for drug development in metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 114:E25–E31, 2014
- NCI CTCAE v4.0: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
- Oudard S, Delaney N. Updated results of the FLAC European database of metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts) treated with life extending therapies in post-docetaxel (D) setting. *Eur J Cancer* 51(Suppl 3):S489, 2015
- Maine F, Caffo O, Vecchia A, et al. Sequencing new agents after docetaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Crit Rev Hematol Oncol* 96:498–506, 2015
- Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS, et al. Phase III study comparing a reduced dose of cabazitaxel (20 mg/m²) and the currently approved dose (25 mg/m²) in postdocetaxel patients with metastatic castration-resistant prostate cancer – PROSELICA. *J Clin Oncol* 35:3198–3206, 2017
- SMPC Jevtana: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24431>
- Heidenreich A, Bracarda S, Mason M, et al. Safety of cabazitaxel in senior adults with metastatic castration-resistant prostate cancer: Results of the European compassionate-use programme. *Eur J Cancer* 50:1090–1099, 2014
- Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016.pdf>
- Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: Updated recommendations from the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol* 34:1402–1418, 2016
- de Bono JS, Sartor O, Geffriaud-Ricouard C, et al. Cabazitaxel shows a consistently greater survival benefit. *Nowotwory J Oncol* 64:1–6, 2014

KIEGÉSZÍTŐ 1. TÁBLÁZAT. Törzskönyvező klinikai vizsgálatok túlélési előnyei mCRPC-ben

Vizsgálat	Gyógyszerek	N	Indikáció	HR [95% CI]	ΔOS (hó)
TAX-327 (2)	DOC/P vs. mito/P	1006	mCRPC, tünetes/nem	0,76 [0,62–0,94]	+2,9
TROPIC (3)	KBZ/P vs. mito/P	755	mCRPC (poszt-DOC)	0,70 [0,59–0,83]	+2,4
COU-AA-301 (4)	ABI/P vs. P	1195	mCRPC (poszt-DOC)	0,74 [0,64–0,86]	+4,6
COU-AA-302 (5)	ABI/P vs. P	1088	mCRPC (pre-DOC), tünetmentes/tünetes, nincs zsigeri met.	0,81 [0,70–0,93]	+4,4
AFFIRM (6)	ENZ vs. pbo	1199	mCRPC (poszt-DOC)	0,63 [0,53–0,75]	+4,8
PREVAIL (7)	ENZ vs. pbo	1717	mCRPC (pre-DOC) tünetmentes/tünetes	0,71 [0,60–0,84]	+4,0
ALSYMPCA (8)	Rádium-223 vs. pbo	921	mCRPC (poszt-DOC vagy DOC-re alkalmatlan)	0,70 [0,55–0,88]	+2,8

ABI: abirateron-acetát, CI: konfidenciaintervallum, DOC: docetaxel, ENZ: enzalutamid, HR: hazard ratio, KBZ: kabazitaxel, mCRPC: áttétes kaszt-rációrezisztens prosztatarák, mito: mitoxantron, N: esetszám, OS: teljes túlélés, P: prednizolon, pbo: placebo

KIEGÉSZÍTŐ 2. TÁBLÁZAT. Betegkarakterisztika a prosztataadaganat diagnózisakor

Betegkarakterisztika a primer diagnóziskor		N=60	
Kor a primer diagnóziskor, átlag±SD (év)		64,3±7,32	
Korhatárok a primer diagnóziskor (év)		44–77	
Gleason-score, átlag±SD		7,68±1,51	
PSA-érték a diagnóziskor, átlag±SD		329±890	
		n	%
Primer stádium	lokalizált	28	46,7
	lokoregionális	10	16,7
	oligometasztatikus	2	3,3
	kiterjedten áttétes	20	33,3
Lokális ellátás történt	radikális prosztatektómia	14	23,3
	definitív sugárkezelés	27	45,0

N: összes betegszám, n: érintett betegek száma, PSA: prosztataspecifikus antigén, SD: standard deviáció

KIEGÉSZÍTŐ 3. TÁBLÁZAT. Kabazitaxel-kemoterápiát megelőző kezelések eredményei

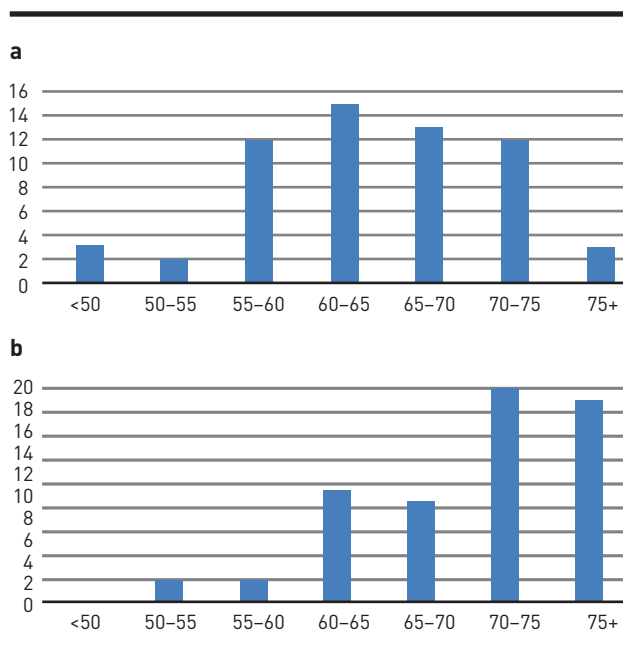
Kasztrációérzékeny fázis (CNPC)		n=60
ADT kezdete a diagnózistól, medián±SD (hónap)		0,7±8,7
Antiangrogén manipulációk száma, medián±SD		2,3±1,3
Áttét kialakulásának időpontja a diagnózistól, medián±SD (hónap)		26,0±45,6
CRPC kialakulása a diagnózistól, medián±SD (hónap)		38,8±23,2
Docetaxel előtti terápia hossza, medián±SD (hónap)		6,5±3,45
CRPC kialakulása utáni OS, medián (hónap)		41,97 [95% CI 34,91–NA]
Docetaxelkezelés adatai (CRPC)		n=60
DOC kezdete a primer diagnózistól, medián±SD (hónap)		43,9±43,9
DOC-terápia kezdete a CRPC kialakulásától, medián±SD (hónap)		1,7±11,4
DOC-kemoterápia hossza, medián±SD (hónap)		5,4±5,32
DOC-kemoterápia ciklusszáma, átlag±SD		7,93±2,5
DOC-összdózis, átlag±SD (mg)		1045,5±326,6
DOC kumulatív dózisa testfelszínre, átlag±SD (mg/m ²)		530,32±187,31
DOC mellett prednizonkezelés aránya, igen/nem		56 [93,3%] / 4 [6,7%]
DOC alatti PSA-válasz	>25% csökkenés	42 [70,0%]
	azonos tartomány	10 [16,7%]
	>25% emelkedés	8 [13,3%]
DOC melletti tumorválasz	parciális remisszió	22 [36,7%]
	stabil betegség	28 [46,7%]
	progresszió	10 [16,7%]
DOC utáni PSA-progresszió időpontja	kezelés alatt	11 [18,3%]
	terápia után 3 hónapon belül	25 [41,7%]
	3 hónapon túl	24 [40,0%]
DOC melletti PFS, medián (hónap)		11,35 [95% CI 10,23–12,94]
DOC melletti OS, medián (hónap)		40,74 [95% CI 34,43–NA]
Docetaxel utáni (kabazitaxel előtti) első terápia adatai		n=39
DOC és KBZ között egyéb terápia történt		39 [65%]
Kezelés típusa	abirateron	26 [66,7%]
	enzalutamid	7 [17,9%]
	alfaradin	2 [2,6%]
	docetaxel-rechallenge	2 [2,6%]
	study / mitoxantron	1-1 [1,3-1,3%]
DOC utáni első terápia hossza, medián±SD (hónap)		5,6±9,3
DOC utáni első terápia alatti PSA-válasz	>25% csökkenés	22 [56,4%]
	azonos tartomány	8 [20,5%]
	>25% emelkedés	9 [23,1%]
DOC utáni első terápia melletti tumorválasz	parciális remisszió	3 [7,7%]
	stabil betegség	18 [46,2%]
	progresszió	18 [46,2%]
DOC utáni első terápia melletti medián PFS (hónap)		6,47 [95% CI 5,42–8,13]
DOC utáni első terápia melletti medián OS (hónap)		25,83 [95% CI 22,2–42,7]
Docetaxel utáni (kabazitaxel előtti) második terápia adatai		n=10
DOC utáni második terápia hossza, medián±SD (hónap)		4,8±4,54
DOC utáni második terápia alatti PSA-válasz	>25% csökkenés	5 [50,0%]
	azonos tartomány	2 [20,0%]
	>25% emelkedés	3 [30,0%]
DOC utáni második terápia melletti tumorválasz	parciális remisszió	0
	stabil betegség	6 [60,0%]
	progresszió	4 [40,0%]
Docetaxel utáni (kabazitaxel előtti) harmadik terápia adatai		n=3
DOC utáni harmadik terápia hossza, medián±SD (hónap)		1,6±1,44
DOC utáni harmadik terápia alatti PSA-válasz aránya	azonos tartomány	1 [33,3%]
	>25% emelkedés	2 [66,7%]
DOC utáni harmadik terápia melletti tumorválasz	stabil betegség	1 [33,3%]
	progresszió	2 [66,7%]

ADT: androgénprivációs terápia, CI: konfidenciaintervallum, CNPC: kasztrációnaív prosztaták, CRPC: kasztrációrezisztens prosztaták, n: érintett betegek száma, NA: nem érték el, OS: teljes túlélés, PFS: progressziómentes túlélés, PSA: prosztata-specifikus antigén, SD: standard deviáció

KIEGÉSZÍTŐ 4. TÁBLÁZAT. A kabazitaxelkezelés eredményességét befolyásoló tényezők

KBZ-terápiát befolyásoló tényezők	PFS – HR (95% CI)	p	OS – HR (95% CI)	p
Kor	0,919 (0,862–0,979)	0,009	0,966 (0,894–1,045)	0,391
Gleason-score	0,988 (0,697–1,401)	0,948	0,772 (0,526–1,113)	0,186
ADT hossza	0,999 (0,999–1,001)	0,248	0,999 (0,998–1,001)	0,088
Antiandrogén manipulációk száma	1,120 (0,651–1,925)	0,681	2,193 (0,732–2,440)	0,343
CRPC-ig eltelt idő	1,001 (1,000–1,002)	0,046	1,001 (0,997–1,002)	0,789
Áttétes szervek száma	1,309 (0,683–2,501)	0,416	0,617 (1,059–4,534)	0,034
DOC-terápia hossza	0,998 (0,995–1,001)	0,152	1,001 (0,997–1,004)	0,823
DOC ciklusszáma	0,976 (0,693–1,375)	0,891	0,607 (0,373–0,959)	0,049
DOC összdózisa	1,002 (0,998–1,001)	0,320	1,004 (0,998–1,009)	0,174
DOC kumulatív dózisa	0,996 (0,992–1,001)	0,116	0,998 (0,993–1,003)	0,451
Progresszió időpontja DOC után	0,553 (0,229–1,002)	0,052	0,592 (0,207–1,691)	0,317
KBZ kezdő dózisa	1,027 (0,382–2,760)	0,958	0,991 (0,985–0,996)	0,327
KBZ összdózisa	0,994 (0,991–0,998)	0,002	0,858 (0,206–3,572)	<0,001
KBZ vonala	1,367 (0,347–5,385)	0,654	1,470 (0,309–6,985)	0,883
DOC utáni vonal	0,571 (0,118–2,761)	0,486	0,571 (0,118–2,761)	0,628

ADT: androgendeprivációs terápia, CI: konfidenciaintervallum, CRPC: kasztrációrezisztens prosztatarák, HR: hazard ratio, OS: teljes túlélés, PFS: progressziómentes túlélés; a statisztikailag szignifikánsan különböző ($p < 0,05$) adatok vastag betűvel kiemelve



KIEGÉSZÍTŐ 1. ÁBRA. A betegek korcsoportmegoszlása a primer diagnózis (a) és a kabazitaxelkezelés megkezdésekor (b). Vízszintes tengely: korcsoport (év), függőleges tengely: betegszámok