

Terápiás szekvenciák az előrehaladott/áttétes prosztatadaganatok gyógyszeres kezelésében

MARÁZ ANIKÓ¹, GÉCZI LAJOS², BIRÓ KRISZTINA², VARGA LINDA¹, KÜRONYA ZSÓFIA²

¹Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika, Szeged, ²Országos Onkológiai Intézet, Urogenitális Tumorok 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:

2020. június 19.

Elfogadva:

2020. augusztus 31.

A prosztatarák terápiájának példa nélküli fejlesztése kihívás a modern készítmények megfelelő szekvenciális alkalmazására. A betegek életkilátásai javulnak, ha a kezelési vonalak sorra kihasználásra kerülnek. Nincs evidenciaalapú iránymutatás az optimális sorrendről, de számos adat áll rendelkezésre, mely segíti a kezelőorvost a legjobb egyénre szabott terápiás irány kiválasztásában. Az előrehaladott prosztatarák báziskezelése továbbra is az androgénpriváció (ADT), melyhez illesztjük a további szereket. Egyre korábbi vonalban kerülnek alkalmazásra az új típusú hormonális (androgénreceptor-targetáló, ARTA) ágensek. A kemoterápia (KT) az áttétes, hormonérzékeny stádium kezdeti választása, kiterjedt, tüneteket, zsigeri krízist okozó esetekben. A KT egyebekben az ARTA után kerül alkalmazásra. Különböző hatásmechanizmusú ARTA-k korai, egymást követő alkalmazásáról kevés, de biztató adatunk van. Későbbi vonalakban az ARTA kezelések között keresztrezisztencia alakulhat ki, ekkor KT a megfelelő döntés. Munkánkban összefoglaljuk azon klinikai eredményeket, melyek segítik a terápiás döntéseket, ezzel a betegeknek nyújtott előnyök maximalizálását. *Magy Onkol* 64:263–272, 2020

Kulcsszavak: metasztatikus, hormonszenzitív prosztatadaganat, metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatadaganat, kasztrációrezisztens, nem metasztatikus prosztatadaganat, kezelési szekvencia

The unprecedented development of prostate cancer therapy is a challenge for the proper sequential use of modern medicines. Patients' life expectancies improve when we use treatment lines, one after the other. There is no evidence-based guideline regarding the optimal sequence, but a number of data are available to help the physician selecting the best individualized therapeutic option. The basic treatment for advanced prostate cancer is still androgenic deprivation (ADT), to which we can add additional therapeutic agents. New types of hormonal (androgen receptor targeted, ARTA) agents are being used in an increasingly early line. Chemotherapy (CT) is the first choice in case of metastatic, hormone-sensitive disease especially in high volume cases that are causing symptoms or visceral crisis. CT is otherwise applied after ARTA. We have little but encouraging data about the early, sequential use of ARTAs with different mechanisms of action. In later lines, cross-resistance may develop between ARTA treatments, in which cases CT is the right decision. In this paper, we summarize the results of clinical trials that may help in therapeutic decision making, maximizing the benefits for patients.

Maráz A, Géczy L, Biró K, Varga L, Küronya Z. Therapeutic sequences in the treatment of advanced/metastatic prostate cancer. *Magy Onkol* 64:263–272, 2020

Keywords: metastatic hormone-sensitive prostate tumor, metastatic castration-resistant prostate tumor, castration-resistant non-metastatic prostate tumor, therapeutic sequence

BEVEZETÉS

A férfiak egyik leggyakoribb daganatos betegsége a prosztaták (PC), daganat által okozott halálozásukban világszerte a hatodik helyen áll. A lokalizált stádiumban felismert betegek több mint 40%-a válik metasztatikussá a gyógyszeres vagy sebészi kasztráció és műtéti vagy sugárterápiás ellátás ellenére (1). Az újonnan diagnosztizált (*de novo*) esetek 5–30%-a áttétes a felismerés időpontjában a fejlettebb országokban, mely elmaradottabb régiókban 40–70% is lehet. A *de novo* áttétesen felismert betegek túlélése kedvezőtlenebb, mint a lokalizált diagnózissal felismerteké (2).

Az előrehaladott prosztaták báziskezelése az androgénprivációs terápia (ADT) (3). Az ADT célja a kasztrációs tesztoszteronszint elérése, melynek hatására a betegek többségénél a PSA- (prosztataspécifikus antigén) szint csökkenése és a betegséggel összefüggő tünetek enyhülése alakul ki. Áttétes stádiumban a betegeknek a kedvezőbb eredményesség miatt elvileg életük végéig ADT-ben kell részesülniük (4).

Az elmúlt bő 5 év kutatásainak eredménye következtében tudjuk, hogy klinikailag agresszívebb lefolyású esetekben az ADT mellett alkalmazott kiegészítő kezelések (kemoterápia, új típusú hormonterápiák, célzott terápia stb.) optimális alkalmazásával a magasabb rizikójú betegeknek is jelentősen javíthatók az életkilátások csupán annak a következtében, hogy megfelelően kerülnek időzítésre az egyes készítmények. Jelen közleményünkben a 2020-ban ismert terápiai lehetőségek szekvenciális alkalmazásának irányait foglaljuk össze a legfontosabb döntési pontok kiemelésével.

HORMONÉRZÉKENY FÁZIS

Metasztatikus, hormonszenzitív prosztatadaganat (mHSPC)

A diagnózis időpontjában minden PC hormonszenzitívnek tekintendő.

A lokalizált vagy lokoregionálisan kiterjedt betegség ellátását, az ADT alkalmazásának indikációit és időtartamát nemzetközi irányelvek tartalmazzák (4–6). A későbbi bekezdésekben az ezt követő progresszió terápiai jelentőségeit is fogjuk részletezni.

Ebben a klinikai fázisban el kell különíteni, hogy *de novo* áttétes stádiumban felismert, még ADT-vel nem kezelt, ún. kasztrációnaiv (mCNPC), vagy lokális kezelés mellett alkalmazott ADT után, ADT-mentes időszakban áttétesé váló, de hormonérzékeny (mHSPC) betegségről van-e szó. A különbség jelentősége az, hogy egyes klinikai vizsgálatok tervezésében és így a gyógyszerek törzskönyvezésében is más-más indikációk szerepelnek. Az ADT indítása mindkét esetben báziskezelés, mely mellett kell alkalmazni a kiegészítő terápiaikat. Az ADT mellett elérhető medián túlélés a jelen stádiumban 4 év, azonban egyes betegcsoportoknál, mint a high-volume vagy high-risk betegeknél alig éri el a 3 évet (7–10). Kiemelten fontosnak gondoljuk emiatt e betegek kritériumainak és terápiai lehetőségeinek precíz ismeretét. A kezelés során alkalmazott definíciókat az 1. táblázatban foglaltuk össze.

Docetaxel-kemoterápia ADT mellett mikor? (1., 2. ábra)

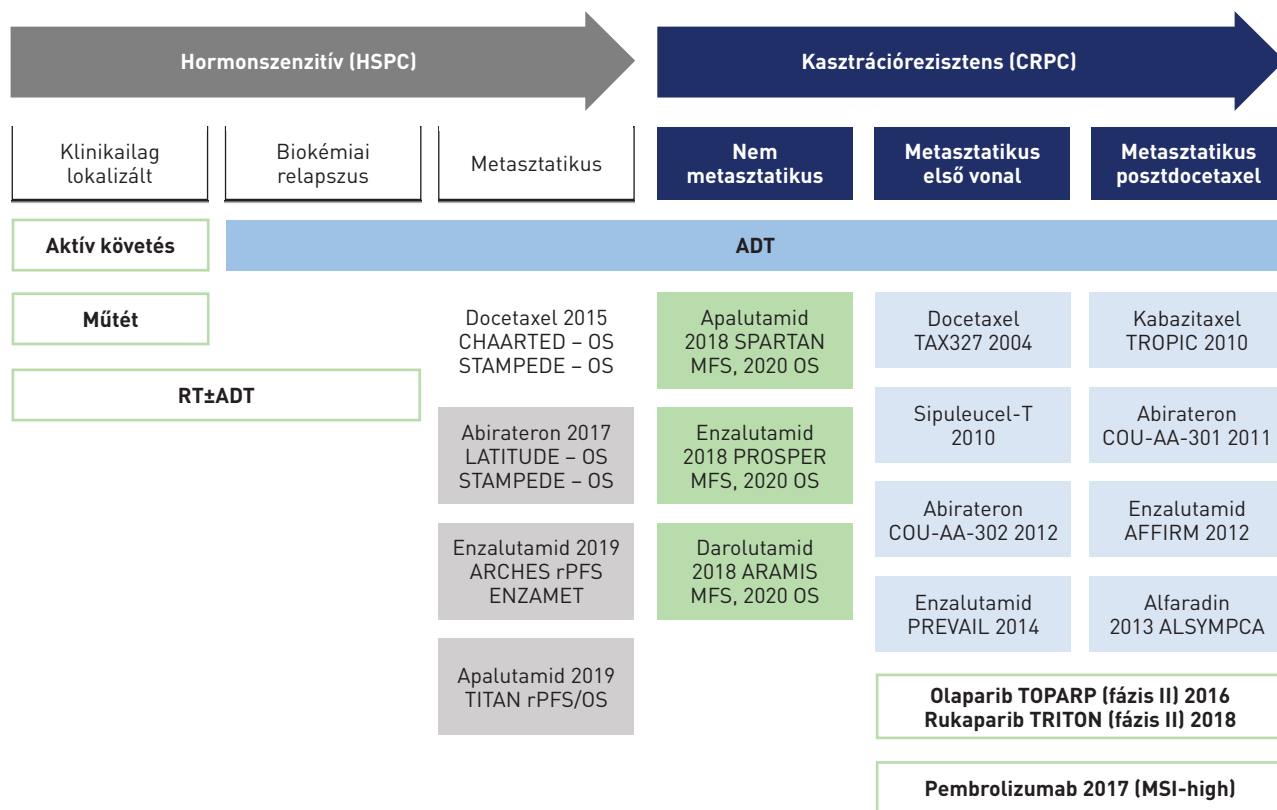
A docetaxel (DOC) kemoterápia kiváló hatékonyságot mutat hormonérzékeny, áttétes prosztatadaganatos betegeknél az ADT-vel kombinációban alkalmazva, mely vizsgálatok úttörőnek számítottak és gyökeresen megváltoztatták az áttétes prosztatadaganatok terápiai irányelveit (7–11). A készítmény „korai” alkalmazásával történt három fázis III-as randomizált vizsgálat, 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 végpontként kijelölt teljes túlélés (OS) tekintetében (7, 8).

A leggyakrabban kiemelt vizsgálat a CHAARTED (Chemical-Hormonal Therapy Versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer) vizsgálat volt, melyben speciálisan nagy és kis volumenű definíciók alapján stratifikálták a betegeket (9). Nagy volumenű (high-volume) mHSPC-s az a beteg, akinél viszcerális áttét van jelen, vagy ≥ 4 csontáttét (melyek közül legalább 1 a medencén vagy gerincoszlopon túl helyezkedik el) (9). A vizsgálatban 790 beteget kezeltek, a standard karon ADT, a vizsgálati karon

1. TÁBLÁZAT. Az előrehaladott prosztatadaganat kezelése során alkalmazott fogalmak

	mHSPC	nmCRPC	mCRPC
Nagy volumenű, igen kiterjedt (high-volume)	Magas rizikójú (high-risk)	Magas rizikójú	
• viszcerális áttét	az alábbi 3 faktorból legalább kettő teljesül:	• ADT mellett	• ADT mellett
vagy	• Gleason-score ≥ 8	• PSA emelkedik (minimum >2 ng/ml)	• TE $<1,7$ nmol/l
• ≥ 4 csontáttét (melyek közül legalább egy a medencén vagy gerincoszlopon túl helyezkedik el)	• csontizotópon ≥ 3 lézió	• Hagyományos képalkotókkal nincs kimutatható áttét	• PSA >2 ng/ml
	• viszcerális áttét jelenléte	• TE $<1,7$ nmol/l	• Biokémiai vagy radiológiai progresszió
		• PSA-duplázódási idő <10 hónap	

ADT: androgénprivációs terápia, mCRPC: metasztatikus, kasztrációrezisztens, prosztaták, mHSPC: metasztatikus, hormonszenzitív prosztaták, nmCRPC: nem metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztaták, PSA: prosztataspécifikus antigén, TE: tesztoszteron



1. ÁBRA. A prosztatatarákok kórlefolyása során egyes klinikai stádiumokban befogadott készítmények (ADT: androgéndeprivációs terápia, CRPC: kasztrációrezisztens prosztatatarák, HSPC: hormonszenzitív prosztatatarák, MFS: metasztázismentes túlélés, MSI: mikroszatellita-instabilitás, OS: teljes túlélés, rPFS: radiológiai progressziótól mentes túlélés, RT: sugárterápia)

ADT mellett 3 hetente 75 mg/m² DOC-terápiával, 6 ciklusban, prednizonon nélkül. A betegek 73%-a *de novo* mHSPC-s volt (mCNPC). Nagy volumenű betegséget 65%-ban diagnosztizáltak. Olyan betegek is beválogatásra kerültek, akiknél korábban <24 hónap ADT kezelés történt a lokális ellátás során, a befejezése óta eltelt >12 hónap. A 28,9 hónapos követés után az OS 13,6 hónapos javulást mutatott a kombinált karon a kontrollkarhoz képest (57,6 hónap vs. 44,0 hónap; p=0,0003), mely haszon jelentősebb volt kiterjedt betegség esetén, ahol 17,0 hónappal hosszabb túlélési eredmény volt detektálható (49,2 hónap vs. 32,2 hónap; p=0,0006). A másodlagos végpontok, mint a kasztrációrezisztenciáig eltelt idő, biokémiai válasz tekintetében is kedvezőbb volt az ADT+DOC kar. A DOC alkalmazása mellett új, nem ismert mellékhatás nem jelentkezett [9].

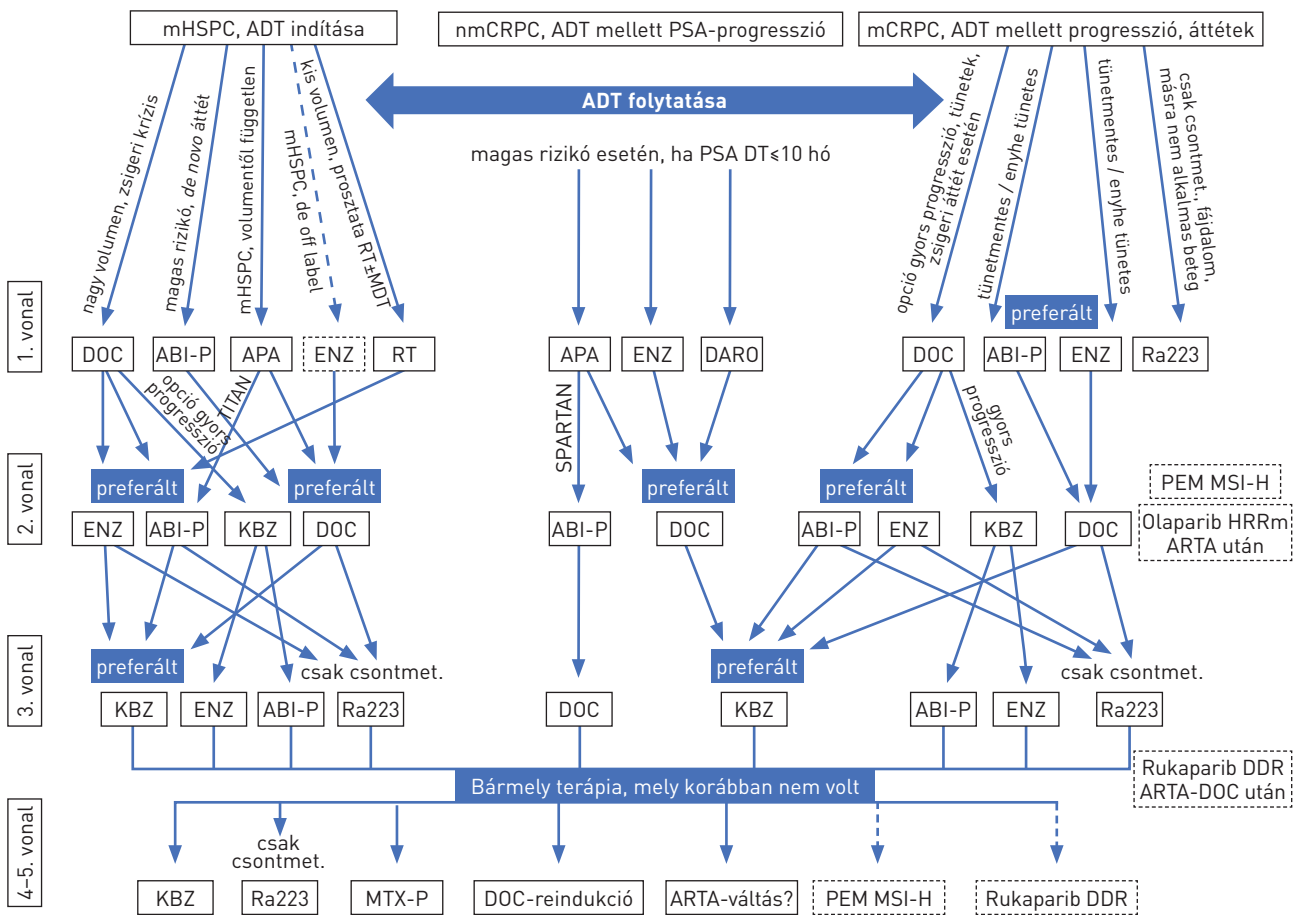
A STAMPEDE (Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy) vizsgálat egy többkarú, folyamatosan bővülő trial, melyben az áttétes prosztata daganatos betegség kontrollkarjaként a standard ADT szerepel. A korai DOC kar eredményei a minimum 3 évig alkalmazott ADT-vel szemben 43 hónapos követés után előnyt

mutattak az elsődleges végpont OS tekintetében (81 hónap vs. 71 hónap; p=0,006). A STAMPEDE vizsgálat megerősítette a CHAARTED eredményeit a korai DOC OS-t javító hatásának szempontjából [11].

A DOC kiváló terápiás lehetőség mHSPC kezelésére ADT mellett, amennyiben a beteg kemoterápiára alkalmas, különösen, ha nagy volumenű betegségben, intenzív tünetekben, zsigeri krízisben szenved, akár újonnan felismert metasztatikus betegségben, vagy korábban lokális ellátás mellett alkalmazott és felfüggesztett ADT után, a terápiás szünetben kialakult áttétek esetén.

Androgén-bioszintézis gátlása (abirateron) ADT mellett mikor? (1., 2. ábra)

De novo áttétesen felismert, magas rizikójú CNPC kezelésében, a LATITUDE fázis III-as, kettős vak vizsgálat alapján történt az abirateron törzskönyvezése ebben az indikációban, mivel az ADT+1000 mg abirateron+5 mg prednizonon, az ADT+kettős placeboval szemben kedvezőbb radiológiai progressziótól mentes túlélést (rPFS) (33,0 hónap vs. 14,8 hónap; p<0,001), majd 30,4 hónapos követés mellett hosz-



2. ÁBRA. Az előrehaladott/áttétes prosztatabetegségek kezelésének szekvenciális lehetőségei 2020-ban. A szaggatott vonallal jelölt készítmények off-label indikációban alkalmazhatóak (ABI-P: abirateron-prednizolon, ADT: androgénprivációs terápia, APA: apalutamid, ARTA: androgénreceptor-targetáló terápia, DARO: darolutamid, DDR: DNA damage repair, DOC: docetaxel, ENZ: enzalutamid, HRRm: homológ rekombinációs repair gén mutáció, KBZ: kabazitaxel, mCRPC: áttétes kasztrációrezisztens prosztatarák, MDT: metasztázist célzó sugárterápia, mHSPC: áttétes hormonérzékeny prosztatarák, MSI-H: mikroszatellita-instabilitás, MTX-P: mitoxantron-prednizolon, nmCRPC: nem áttétes kasztrációrezisztens prosztatarák, PEM: pembrolizumab, Ra223: rádium-223, RT: radioterápia)

szabb OS-t eredményezett (nem elérhető vs. 34,7 hónap; $p < 0,001$) a kontrollkarhoz képest, melyet a 2 éves követési adatok crossover követően is megerősítettek. A másodlagos végpontok közül a PSA progressziójáig eltelt idő ugyancsak az abirateron mellett kedvezőbb. Definíció szerint magas rizikójú (high-risk) az a *de novo* mHSPC-s beteg, akinél az alábbi 3 faktorból legalább kettő teljesül: Gleason score ≥ 8 ; csontizotópon ≥ 3 lézió; zsigeri áttét jelenléte (12, 13) (1. táblázat). Agyi áttét, kezeletlen hipertónia, NYHA II–IV-es stádiumú szívelégtelenség kizáró tényezők voltak. Az abirateron biztonságossági profilja többnyire megegyezett a korábban észlelt mellékhatásokkal, bár a grade 3 magas vérnyomás és hipokalémia magasabb arányban fordult elő a szigorúbb, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 4. verzió alapján (12).

A STAMPEDE fázis III-as vizsgálat G karjának eredményei megerősítették az abirateron hatékonyságát ebben a stádiumban. A vizsgálat betegpopulációja kevert volt, 52%-ban távoli áttét, 20%-ban regionális nyirokcsomóáttét (N+M0), 28%-ban nyirokcsomó-negatív, magas kockázatú lokálisan előrehaladott betegség (N0M0) volt észlelhető, ha legalább két kritérium teljesült a T3–4 stádium, Gleason score 8–10, PSA > 40 ng/ml közül. Az elsődleges végpont OS tekintetében erős evidencia igazolódott a kombinált kar javára, 3 éves túlélésnél a kombinált karon a betegek 83%-a, míg az ADT-karon a betegek 76%-a volt életben. A kiújulásmentes túlélés (failure-free survival, FFS) és a 3 éves túlélés tekintetében is a kombinált kar mutatkozott hatékonyabbnak. A betegek az abirateronnal kombinált kezelést jól tolerálták, a mellékhatásprofil megfelelt a törzskönyvező vizsgálat során tapasztaltaknak (14).

Új generációs androgénreceptor-blokkolók (enzalutamid, apalutamid) mikor? (1., 2. ábra)

Az új generációs antiandrogének, ún. „-lutamidok” az mHSPC-s betegek kezelésének is perspektivikus készítményei az ADT mellett alkalmazva. A legújabb vizsgálatokba már minden mHSPC-s beteg bevonásra kerülhetett a korábbi vizsgálatokkal szemben, rizikótól és volumentől függetlenül, sőt, mHSPC miatt alkalmazott DOC-előkezelés is megengedett volt.

Az ARCHES trialben az enzalutamid (ENZ)+ADT hatékonyságát elemezték csak ADT-vel szemben. A radiológiai progresszió vagy halál kockázatát szignifikánsan csökkentette a kombináció a csak ADT-vel szemben. Az rPFS a korai DOC-alkalmazástól vagy a tumor volumenétől függetlenül kedvezőbb volt a kombinált karon, ahogyan a másodlagos végpontok, mint a PSA-progresszió kockázata, az új daganatellenes terápia megkezdése, az első tünetes, vázrendszeret érintő esemény vagy a kasztrációrezisztencia ideje is. Az életminőség kedvezőbb volt mindkét karon, újabb mellékhatást nem észleltek (15).

Az ANZUP (Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials) munkacsoport által kezdeményezett ENZAMET trial ugyancsak megerősítette az ENZ hatékonyságát ebben az indikációban, kontrollkarként az ADT mellett hagyományos antiandrogéneket alkalmazva. Az ENZ mellett kedvezőbb OS- és PFS-eredmények mutatkoztak, továbbá hosszabb PSA-progressziótól mentes túlélés és klinikai progressziótól mentes túlélés volt észlelhető. A fáradékonyság gyakoribb volt az ENZ-csoportban; görcsrohamok 7 betegnél fordultak elő (1%), míg a standard kezeléssel kezelt betegek egyikében sem (16).

Az ENZ új terápiás lehetőség lesz a jövőben mHSPC kezelésében, bár európai befogadása ebben az indikációban még nincs, így jelenleg off-label alkalmazásnak minősül.

Az apalutamid (APA) egy másik ARTA (androgénreceptor-célzó) készítmény, mely ebben az indikációban ugyancsak kiváló eredményekkel, sőt már európai törzskönyvezéssel is rendelkezik a TITAN vizsgálat eredményei alapján. Az APA is szelektív androgénreceptor- (AR) antagonistá, mely első indikációban nem metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatadaganat (nmCRPC) kezelésére került EMA- (Európai Gyógyszerügyi Hatóság) befogadásra a SPARTAN vizsgálat eredményei alapján. A fázis III-as TITAN vizsgálat igazolta, hogy a csak ADT-hez viszonyítva kedvezőbb rPFS és OS észlelhető az APA-ADT kombináció hatására (17). A vizsgálatba beválogathatók voltak egyetlen csontáttét esetén is a betegek, valamint korai DOC alkalmazása is megengedett volt. A másodlagos végpontok, mint a fájdalom progressziójáig eltelt idő, a vázrendszeret érintő eseményig tartó idő, a krónikus opioidkezelés ideje és a citotoxikus kemoterápia megkezdésének ideje is mind kedvezőbbek voltak APA hatására. A betegek többsége *de novo* mHSPC-vel, míg 16%-uk korábban lokális betegségük kezelése utáni progresszió miatt került bevonásra. A 22,6 hónapos medián követés után az APA szignifikánsan javította az rPFS-t, a halálozás és a radiológiai progresszió 52%-os csökkentésével. Az APA hatására kedvezőbb OS volt

észlelhető, a halálozási kockázat 33%-os csökkentésével, melyben a betegség volumene szerint nem volt különbség. A DOC után alkalmazott APA alcsoportban (a betegek 11%-a) nem volt kimutatható túlélési előny APA hatására csak ADT-vel szemben, de a betegek korlátozott száma miatt egyértelmű következtetést nem lehet levonni e szekvenciális stratégia tekintetében. APA mellett a leggyakoribb új mellékhatások a bőrkiütés és viszketés voltak, a grade 3-4 mellékhatások aránya hasonló volt a csoportok között (17). Az APA új terápiás lehetőség bármely volumenű mHSPC kezelésére.

Sugárkezelés ADT mellé mikor? (2. ábra)

2018-ban került ismertetésre a STAMPEDE vizsgálat karjai közül a *de novo* áttétes betegek kezelése során az ADT mellett alkalmazott sugárkezelés a csak ADT-vel összehasonlítva. A betegség 54%-ban nagy, 40%-ban kis volumenű, 6%-ban ismeretlen kiterjedésű volt. A sugárkezelés a prosztatára 6×6 Gy (36 Gy), heti 1 frakcióban, vagy 20×2,75 Gy frakciókban (55 Gy) történt. A nagy volumenű daganatos betegek 18%-a DOC-kemoterápiában is részesült. 37 hónapos követési idő után nem volt OS-különbség, de az FFS kedvezőbb volt a kombinált karon (p=0,0001). Külön elemezték a kis kiterjedésű tumoros betegek csoportját, melyben mind az OS, mind az FFS tekintetében jelentős hasznot hozott a lokális sugárkezeléssel kiegészített ADT a csak ADT-vel szemben (18). E vizsgálat alapján kimondható, hogy a kis volumenű, *de novo* áttétes betegséggel rendelkező mHSPC-s betegek esetén a prosztata fenti dóziszú besugárzása túlélési előnnyel jár.

Első vonal, mHSPC: ADT+DOC vagy ARTA, ha mindkettő megfelelő?

Az előzőekben ismertetett klinikai vizsgálati eredmények alapján a nagy volumenű, többnyire kiterjedt zsigeri áttéttel rendelkező betegek esetén jön szóba leginkább a DOC, különösen igaz ez, ha a beteg klinikailag gyorsan romló, jelentős tüneteket okozó betegséggel rendelkezik vagy zsigeri krízis áll fenn.

Direkt összehasonlító adattal csak DOC és ABI között rendelkezünk, a 2018-ban publikált STAMPEDE vizsgálat ADT melletti ABI és DOC karjainak összehasonlító elemzéséből (19). A vizsgálati karok között OS, prosztatadaganat-specifikus halálozás és szkeletális események (SRE) kialakulása tekintetében nem volt kimutatható különbség, míg az FFS, a PFS és a metasztázismentes túlélés (MFS) (a vizsgálatban részt vehettek lokoregionális betegséggel rendelkezők is) kedvezőbb volt az ADT+ABI hatására. Az ABI mellett szólt a *per os* alkalmazás és a kedvezőbb mellékhatásprofil is, ugyanakkor a DOC előnye a 18 hétig tartó kezelési időtartam és a kedvezőbb költségek (20).

Az összes mHSPC-s vizsgálat hazard ratio eredményeit összevetve kissé kedvezőbb halálozásirizikó-csökkenés érhető el ARTA-kezelések hatására, kedvezőbb toxicitási profillal és életminőséggel, mint DOC mellett, így a terápiás választási lehetőségek között előtérbe kerülnek (9–12, 15–17).

Az újabb vizsgálatokban (TITAN, ARCHES, ENZAMET) nem kérdés, hogy DOC vagy ARTA, hiszen már mind megengedik a DOC korai alkalmazását, majd azonnal folytatják az elért eredmény fenntartását vagy további javítását ARTA-kezeléssel mHSPC stádiumban, tehát a DOC- és ARTA-kezelést progresszió nélkül egymás kiegészítéseként, szekvenciálisan alkalmazzák (15–17). Kiemeljük, hogy ez nem ugyanazt jelenti, mint korai DOC után elért javulást követően kialakult progresszió esetén választani az ARTA-kezelést, hiszen akkor már kasztrációrezisztens betegségről lesz szó, ARTA melletti szerényebb hosszú távú eredményekkel.

Összegezve, minden első vonalbeli választás célja a kasztrációrezisztens fázis kialakulási időpontjának kinyújtása.

KASZTRÁCIÓREZISZTENS PROSZTATADAGANAT

Az ARTA-kezelések bevezetésével 2016-ban az Európai Urológiai Társaság (EAU) módosította a kasztrációrezisztens állapot definícióját (5). Az új meghatározás értelmében abban az esetben mondható ki a kasztrációrezisztens stádium, ha folyamatos ADT mellett biokémiai vagy radiológiai progresszió következik be, annak ellenére, hogy a szérum-tesztoszteronérték kasztrációs szint alatt van (1,7 nmol/l alatt) és a PSA több mint 2 ng/ml. Biokémiai progresszió a 3 egymást követő, legalább egy hét különbséggel mért PSA-emelkedést értjük, melyből két érték a nadírhoz képest 50%-os emelkedést mutat. Radiológiai progresszió állapítható meg, amennyiben csontszkenvizsgálattal a már ismert csontlézió kiterjedtebbé válik, vagy 2 új elváltozás jelenik meg (6 hét különbséggel követő izotópon történő verifikálással), illetve RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) szerint a vizszerális metasztázis vagy a 2 cm-nél nagyobb nyirokcsomóáttét progrediál (21). A kasztrációrezisztens állapot klinikailag megjelenhet tünetet nem okozó, illetve tünetekkel járó metasztázissal, valamint áttétek nélkül is.

Nem metasztatikus CRPC (nmCRPC)

Kasztrációrezisztens, nem metasztatikus prosztatacarcinómában ADT mellett a PSA-szint folyamatosan emelkedik (mimimum >2 ng/ml), annak ellenére, hogy a szérum-tesztoszteronérték a kívánt kasztrációs szint alatt van, miközben hagyományos képalkotó vizsgálatokkal (mellkas-, hasi CT, csontszken) áttét nem detektálható (22). Az nmCRPC-ben induló vizsgálatok elsődleges célja a hagyományos képalkotóval kimutatható metasztázisok megjelenéséig eltelt idő megnyújtása.

Egészen 2018-ig evidencia hiányában ebben a stádiumban szoros kontroll mellett az ADT folytatását javasolták, kezelésre csak kimutatható áttét esetén volt lehetőség. 2018-ban azonban az FDA (Food and Drug Administration) két hatóanyag használatát is engedélyezte, a SPARTAN vizsgálat eredményei alapján az apalutamidot (22), a PROSPER vizsgálat alapján pedig az enzalutamidot (23). 2019-ben a terápiás paletta az ARAMIS vizsgálatnak köszönhetően a darolutamiddal (DARO) bővült, mely bár igen eltérő molekulaszervezettel rendelkezik, mint az APA és az ENZ, de a két hatóanyaghoz

hasonlóan új generációs androgénreceptor-gátló, mely közvetlenül a receptor ligandumkötő doménjéhez szelektíven kötődve kompetitív antagonistaként működik (24). Az eltérő szerkezetnek köszönhetően kevésbé halad át a vér-agy gáton, ezáltal sokkal alacsonyabb a kockázata a görcskészségnek, mint az ENZ vagy az APA alkalmazásakor (1., 2. ábra).

Mindhárom fázis III-as kettős vak törzskönyvező vizsgálatban csak olyan betegek vehettek részt, akiknek hagyományos képalkotó vizsgálatokkal nem volt kimutatható távoli metasztázisuk, ugyanakkor a PSA-duplázódási idő alapján (≤ 10 hónap) magas volt a kockázatuk az áttét megjelenésére. A vizsgálatok elsődleges végpontja az MFS volt, melyet úgy definiáltak, hogy a randomizáció és az első távoli áttét megjelenése között, illetve bármely okból bekövetkezett halálig eltelt idő, amelyik előbb következett be.

Az MFS mindhárom készítmény esetén szignifikánsan hosszabbnak bizonyult a placebokarhoz képest. Az APA esetén 40,5 hónap vs. 16,2 hónap (HR: 0,28; $p < 0,001$), ENZ alkalmazásakor 36,6 hónap vs. 14,7 hónap (HR: 0,29; $p < 0,0001$), darolutamidnál pedig 40,4 vs. 18,4 hónap (HR: 0,41; $p < 0,0001$).

A 2020-as virtuális ASCO-n mutatták be mindhárom készítmény OS-adatait, mely másodlagos végpontként szerepelt. A placebokarról történő nagyarányú crossover ellenére is mindegyik vizsgálat eredményei alapján megállapítható, hogy csakúgy, mint mHSPC-ben, ebben a stádiumban is az androgénreceptor-jelátvitel korai gátlása jelentős túlélési előnyt jelent a betegek számára. Az APA alkalmazása a placebokarhoz képest szignifikáns, 14 hónap különbséget jelentett OS tekintetében ($p = 0,0002$). A DARO 31%-kal, az ENZ 27%-kal csökkentette a halál kockázatát (25–27).

Apalutamid alkalmazásakor az alábbi nemkívánatos események nagyobb arányban fordultak elő, mint a placebokaron: fáradtság (30,4% vs. 21,1%), kiütés (23,8% vs. 5,5%), elesés (15,6% vs. 9,0%), törés (11,7% vs. 6,5%), hipotireózis (8,1% vs. 2,0%) és görcsroham (0,2% vs. 0%). A PROSPER vizsgálatban a leggyakoribb mellékhatások: aszténia/fáradtság (40% vs. 20%), magas vérnyomás (12% vs. 5%), szédülés (12% vs. 5%), hányinger (11% vs. 9%), esés (11% vs. 4%), törés (9,8% vs. 4,9%). Darolutamid esetén a leggyakoribb mellékhatások a fáradékonyság (12,1% vs. 8,7%), hasmenés (6,9% vs. 5,8%), ízületi fájdalom (8,1% vs. 9,2%), szédülés (4,5% vs. 4%) voltak. Grade 3-as vagy 4-es fokozatú mellékhatás az APA-karon 45,1%-ban, a placebokaron 43,2%-ban fordult elő, ENZ esetén az aktív karon 31%-ban, míg 23%-ban a placebokaron, DARO alkalmazásakor 24,7% kontra 19,5%-ban.

A három készítménnyel nem történt prospektív összehasonlító randomizált vizsgálat. Ugyanakkor a DARO farmakodinámiai és szerkezeti tulajdonságaiból adódik, hogy nem jut át a vér-agy gáton, emiatt biztonságosan alkalmazható olyan betegeknél is, akiknek a kórtörténetében fokozott görcskészség szerepel, míg a másik két készítmény esetében ez abszolút kontraindikációt jelent. A három vizsgálatban 4 havonta került sor képalkotó kontrollvizsgálatok elvégzésére (mellkas-, hasi CT, csontszken).

Magas kockázatú, nem metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztataadaganatban az EMA is engedélyezte mind a három szer alkalmazását. A terápiás döntésnél figyelembe kell venni a beteg társbetegségeit, a lehetséges mellékhatásokat, gyógyszer-interakciókat és nem utolsósorban a hazai finanszírozást. Jelenleg egyedi méltányossággal az ENZ alkalmazására van leginkább lehetőségünk. Szekvencia szempontjából kiemelendő a SPARTAN vizsgálat, melyben progresszió esetén a kezelés a klinikus döntése alapján ABI-val folytatódhatott. Aktív karon 39%-ban, placebokaron 68%-ban alkalmazták az ABI-t. A TITAN vizsgálatához hasonlóan, figyelembe véve a vizsgálat PFS2-eredményét, azaz az első szubszekvens terápiát érintő progressziómentes túlélést, egyre inkább teret kap az az elképzelés, hogy a terápiás szekvencia elején indított, különböző hatásmechanizmusú ARTA-kezelések hatékonyak lehetnek egymást követően alkalmazva, de csak a betegség legkorábbi fázisában vagy nagyon különböző stádiumában.

Metasztatikus kasztrációrezisztens prosztataadaganat (mCRPC)

Az mHSPC kezelésében 2014 óta 4 szisztémás kezelés került törzskönyvezésre. A kombinált kezelések alkalmazásával elért magas terápiás válaszarány ellenére is, a korábbi mono-ADT-hez képest ugyan lényegesen később, de csaknem minden betegnél kialakul a kasztrációrezisztens stádium.

Ebben a szakaszban jelenleg arra vonatkozóan, hogy mi lenne az optimális szekvencia, megfelelő prospektív, randomizált összehasonlító vizsgálatok hiányában nem áll rendelkezésre elég evidencia. A döntést mindenképpen meghatározza, hogy a beteg hormonszenzitív szakaszban milyen kezelésben részesült. Mérlegelni kell a választásnál, hogy milyen a beteg aktuális ECOG-státusza, van-e tünete vagy sem, szenved-e egyéb társbetegségben. Figyelembe kell venni a metasztázisok lokalizációját (viszcerális vagy nem viszcerális), a progresszió dinamikáját, a korábbi kezelésre adott terápiás válasz hosszát, az adott készítmény mellékhatásprofilját, a lehetséges gyógyszerkölcsonhatásokat, nem utolsósorban az aktuális finanszírozást, a beteg preferenciáját.

Az elmúlt évtizedben az FDA által nyolc készítmény került törzskönyvezésre: DOC, kabazitaxel, ABI, ENZ, sipuleucel-T, rádium-223 (Ra223), valamint a rukaparib és az olaparib [28–38]. Összefoglalónkban az EMA által is jóváhagyott gyógyszerekkel mutatjuk be a lehetséges szekvenciákat, a sipuleucel-T, rukaparib és az olaparib pozicionálásától eltekintünk (1., 2. ábra). A hormonszenzitív stádiumban alkalmazott terápiáktól függően három lehetséges kiindulási pont van a kasztrációs szakaszban, a továbbiakban ez alapján mutatjuk be a terápiás döntéseket.

Ha a beteg kevésbé kiterjedt (low-volume) betegség miatt kiegészítő szisztémás kezelésben nem részesült

1. vonal (1., 2. ábra)

ARTA vs. DOC vs. Ra223: Ebben az esetben első vonalban mind docetaxel-, mind ARTA-kezelés alkalmazása szóba jön. ARTA és docetaxellel nem történt fej-fej melletti összehasonlító

vizsgálat. A döntésnél figyelembe kell venni, hogy a betegnek van-e tünete vagy sem. Amennyiben a beteg egyáltalán nem használ fájdalomcsillapítót, vagy csak NSAID-t (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug) szed, az ARTA-kezelések törzskönyvező vizsgálatai alapján [31, 33] tünetmentesnek vagy enyhe tünetekkel rendelkezőnek tekinthető. Ebben az esetben mind ABI, mind ENZ adása szóba jön. Az ABI kemoterápia előtti hatékonyságát igazoló COU-AA-302 vizsgálatban a viszcerális áttét jelenléte kizárási feltételnek minősült, míg az ENZ esetén a PREVAIL vizsgálatban ez nem volt az. A döntést a mellékhatásprofil és a lehetséges gyógyszer-interakciók határozzák meg.

Opiátot igénylő fájdalomnál kemoterápia az első választandó kezelés. Amennyiben mind ARTA-, mind DOC-kezelés adása kontraindikált, a betegnek tüneteket okozó csontmetasztázisai vannak és nem szenved viszcerális áttétben, rádium-223 alkalmazható.

2–4. vonal (1., 2. ábra)

DOC-ARTA-KBZ-Ra223: DOC-kezelés alatt, illetve után progrediáló betegeknél számos gyógyszer mutatott teljes túlélési előnyt. Az első, félszintetikus taxánszármazék a kabazitaxel (KBZ) volt, mely a TROPIC klinikai vizsgálatban 15 hónapos OS-t és 2,8 hónapos PFS-t eredményezett [29] és hazánkban is egyre több tapasztalat áll rendelkezésre [39]. A COU-AA-301 klinikai vizsgálatban az ABI-kezelés 14,8 hónapos OS-sel és 5,6 hónapos rPFS-sel járt [30]. Az ENZ az AFFIRM vizsgálat alapján 18,4 hónapos OS-t és 8,3 hónapos rPFS-t mutatott [32]. A klinikai gyakorlatban talán ez az egyik legnehezebb döntés, hogy a DOC-KBZ-ARTA vagy a DOC-ARTA-KBZ szekvenciát válasszuk. Jelenleg metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztataadaganat kezelésében ez az egyetlen döntési pont, ahol randomizált, összehasonlító vizsgálat áll rendelkezésünkre. 2019-ben közzétették a fázis III-as CARD vizsgálat eredményeit [34]. A vizsgálatban 255 olyan mCRPC-ben szenvedő beteg került randomizálásra, akiknél a progresszió kevesebb mint 12 hónap alatt következett be ARTA-kezelés során, DOC-terápia előtt vagy után, majd ezt követően 1:1 arányban KBZ- vagy másik ARTA-kezelésben részesültek (ABI vagy ENZ attól függően, hogy korábban melyiket alkalmazták). Az elsődleges végpont a PFS volt, másodlagos végpontok az OS és az objektív válaszadási arány voltak. A PFS harmadvonalban alkalmazott KBZ-terápia esetén szignifikánsan hosszabbnak bizonyult, 8 hónap vs. 3,7 hónap (HR: 0,54; $p \leq 0,001$). A medián OS 13,6 hónap volt a 11 hónappal szemben (HR: 0,64; $p = 0,008$). PSA-válasz a KBZ-t kapó betegek 35,7%-ánál alakult ki, míg az ARTA-kezelésnél 13,5%-ban fordult elő ($p < 0,001$). A terápiás válasz aránya 36,5% vs. 11,5% volt ($p = 0,004$). A 3. vagy annál magasabb fokozatú mellékhatások a kabazitaxelt kapó betegek 56,3%-ánál, ARTA-kezelésnél 52,4%-ban fordultak elő.

A vizsgálat impresszív eredményei alapján megállapítható, hogy DOC- és egy ARTA-kezelés után harmadvonalban a standard terápia a KBZ, amennyiben a beteg alkalmas

kemoterápiás kezelésre. A CARD az első fázis III-as vizsgálat, amely a KBZ 3. vonalban történő alkalmazásakor jelentős klinikai előnyt igazolt.

ARTA-DOC-KBZ-Ra223 vagy ARTA-DOC-Ra223-KBZ: ARTA-kezelés után DOC, majd KBZ adása jön szóba. Bár kétségkívül első vonalas ARTA-kezelés után ismételten *per os* ARTA-kezelést alkalmazni betegeink számára a legkényelmesebb megoldásnak tűnik, de mind retrospektív, mind prospektív vizsgálatok eredményei alapján ez a szekvencia hatástalannak bizonyult.

Egy amerikai munkacsoport 546 olyan beteg anyagát dolgozta fel retrospektíven, akik első vonalas ARTA-kezelést követően újabb ARTA-kezelésben részesültek (340 beteg) vagy kemoterápiával folytatták a kezelésüket (206 fő). Az objektív válaszadási arány (ORR) jobbnak bizonyult a kemoterápiás csoportban, szemben a másodszor is ARTA-kezelésben részesülő betegekkel (44% vs. 24%), OS tekintetében azonban nem találtak különbséget a két betegcsoport között (HR: 0,90). Ugyanakkor a rossz prognózisú betegeknél (hemoglobin <11 g/dl, albumin <a normáltartomány alsó határa), akiknél másodvonalon DOC-t alkalmaztak szemben az ARTA-kezeléssel, az OS szignifikánsan jobbnak bizonyult (HR: 0,52; p=0,004 és HR: 0,36; p=0,003) [37].

Khalaf és munkatársai egy multicentrikus, nyílt, randomizált, prospektív fázis II-es klinikai vizsgálatban elemezték az ENZ hatását ABI után bekövetkezett progresszió esetén, valamint fordított sorrendben is [42]. Az elsődleges végpont a PSA második progressziójáig eltelt idő és a második terápián elért PSA-válasz (>30%-os csökkenés a kiindulási értékhez képest) volt. A vizsgálatba 202 beteg került bevonásra. 22,8 hónapos követésnél a PSA második progressziójáig eltelt idő hosszabb volt az ABI-ENZA sorrend esetén, mint az ENZA-ABI csoportban, medián 19,3 hónap [95% CI 16,0–30,5] vs. 15,2 hónap [95% CI 11,9–19,8] (HR: 0,66; p=0,036). A második vonalbeli terápián PSA-választ az ENZ esetében 73 betegből 26 betegnél (36%) észleltek, míg ez az arány másodvonali ABI-kezelésnél 4% volt (75 betegből 3) [χ^2 -teszt, p<0,0001].

A COU-AA-302 vizsgálat *post hoc* analízise alapján az ABI-kezelés után másodvonalon ARTA-kezelésben részesülő betegek PFS-értéke 4 hónapnál kevesebbnek bizonyult, míg a másodvonalon DOC-t kapó betegeknél a PFS 7,6 hónap volt [39].

A fenti vizsgálatok eredményei alapján az ARTA-kezelések egymás utáni alkalmazása ebben a stádiumban a keresztrezisztencia fokozott kockázata miatt nem javasolt. A hazai finanszírozás is egyértelműen kijelenti, hogy metasztatikus kasztrációrezisztens stádiumban (mCRPC) ezek a készítmények egymás után nem alkalmazhatóak.

3–5. vonal (1., 2. ábra)

Rádium-223: Az α -sugárzó radionuklid kezelés alkalmazását az EMA 2018-ban, az abirateronnal történő kombinációs klinikai vizsgálat (ERA 223) során nagyobb arányban előforduló

nemkívánatos események alapján szigorította [43]. Jelenleg a Ra223 monoterápiában, tüneteket okozó csontáttét esetén, továbbra is abban az esetben alkalmazható, ha nincs ismert vizsцерális áttét. Ugyanakkor a szigorításnak köszönhetően adása csak két korábbi szisztémás mCRPC-terápia (kivéve az LHRH-analógokat) utáni progresszióban, azaz 3. vagy 4. vonalban jön szóba. Első vonalban csak akkor, ha a beteg alkalmatlan a rendelkezésre álló egyéb, mCRPC-ben alkalmazott szisztémás kezelésekre.

Docetaxel-reindukció: A nemzetközi guideline-okban opcionális lehetőség az első vonalban használt DOC reindukciója. Retrospektív vizsgálatok alapján a DOC újraindításának hatékonysága attól függ, hogy mennyi idő telt el az utolsó ciklus elsővonalonbeli kemoterápiás kezelés és a progresszió között. 4–6 hónap eltelté után várható klinikailag javulás, az OS növekedése nélkül [44]. Mindenképp alternatív kezelést jelent, ha már más kezelési lehetőség nem áll rendelkezésre és a beteg továbbra is alkalmas kemoterápiára.

Ha a beteg igen kiterjedt (high-volume) betegség miatt kiegészítő DOC-kezelésben részesült

Kasztrációrezisztencia esetén a fent részletezett poszt-docetaxeles stratégiák alkalmazhatóak, mind ARTA, mind KBZ adása szóba jön. Mivel ebben a konstellációban sem áll rendelkezésre összehasonlító, randomizált vizsgálat, a döntést a korábban felsorolt tényezőkön kívül a klinikus tapasztalata is jelentősen befolyásolja.

Ha a beteg magas kockázatú, de novo áttétesen felismert betegség miatt kiegészítő korai abirateronkezelésben részesült

A törzskönyvező LATITUDE vizsgálatban másodlagos végpontként szerepelt a kemoterápia megkezdéséig eltelt idő, mely szignifikánsan hosszabbnak bizonyult az aktív karon (HR: 0,51; p<0,0001). A betegek döntő többsége progresszió esetén DOC-kezelésben részesült, elenyésző számban alkalmaztak ENZ-, illetve Ra223-kezelést [13].

A TITAN vizsgálat *post hoc* analízisének eredményei alapján az APA alkalmazása mHSPC-ben szignifikánsan megnyújtotta a PFS2-t az önmagában alkalmazott ADT-hez viszonyítva (HR: 0,66, 95% CI 0,50–0,87; p=0,0026). Ez az előny független volt attól, hogy a betegnél progresszió esetén ARTA (HR: 0,684, 95% CI 0,482–0,971; p=0,0326), vagy kemoterápiás kezelést alkalmaztak (HR: 0,634, 95% CI 0,456–0,881; p=0,0062) [45]. Ennek a vizsgálatnak az eredményei felülírhatják azt az elképzelést, hogy progresszió esetén ARTA után feltétlenül kemoterápiával kell folytatni a kezelést.

BIOMARKER-ALAPÚ TERÁPIÁS LEHETŐSÉG (PARP-GÁTLÓK) (1., 2. ábra)

Egyes genetikai eltérések esetén kedvezőbb tumorválasz és kimenetel detektálható mCRPC-ben. Ezek közül napjainkban a homológ rekombinációs repair (HRR) szomatikus vagy germinális mutációja (köztük a breast cancer antigén,

BRCA1,2) került leginkább fókuszba. A legújabb klinikai vizsgálatok alapján mind a platinabázisú kemoterápia, mind a poli-ADP-ribóz polimeráz (PARP)-gátlók kedvezőbb hatékonyságot mutatnak a génhibák esetén [46]. A HRR-mutáció a PARP-gátlók biomarkerének tekinthető prosztatarákok esetén is [47].

Az olaparib FDA-befogadása a PROFOUND klinikai vizsgálat alapján történt, melyben DNS-hibajavító (DDR) gének mutációjával rendelkező, ABI vagy ENZ mellett progrediáló mCRPC-s betegek két csoportjában mutatott az olaparibterápia előnyt a kezelőorvos döntése szerint választott ARTA-kezeléssel szemben. Az A kohorszban egyértelműen DNS-javító BRCA1, BRCA2 vagy ATM gének hibája, míg a másikban 12 egyéb, a DNS helyreállításában valamilyen szerepet játszó gén mutációja volt jelen.

Az A kohorsz PFS-e kétszerese volt a kontrollkarénak, 7,4 hónap szemben a 3,6 hónappal, melyet 4 hónappal hosszabb OS követett (19,1 hónap és 14,7 hónap). A betegek között a BRCA2-mutánsok reagáltak legjobban a kezelésre, míg legkevésbé az ATM-mutációval rendelkezők. A B kohorsz ritka DDR-génhibái (pl. RAD54L, PALB2) esetén is volt előny észlelhető az olaparib hatására. Az FDA egyidejűleg két diagnosztikus tesztet is jóváhagyott, a BRCAAnalysis CDx-et és a FoundationOne CDx-et mCRPC megfelelő genetikai eltéréseinek detektálására olaparibkezeléshez [38].

A rukaparib gyorsított FDA-befogadása a TRITON2 vizsgálat alapján történt, csak BRCA1- vagy BRCA2-mutációval rendelkező férfiak számára, akik betegsége ARTA- és kemoterápiás kezelésen is progrediált. A TRITON2 vizsgálatban is DDR-hibás betegek vettek részt, többségük BRCA2-mutáns volt. Minden beteget rukaparibbal kezeltek. A BRCA2-mutáns betegeknek a tumorválasz 45% volt. A fentiek alapján úgy tűnik, hogy különösen a BRCA2-eltérések növelik jelentősen a PARP-gátlók eredményességét [37].

Az olaparib és rukaparib mellékhatásai hasonlóak. Leggyakrabban anémia, fehérvérsejtszám-csökkenés, émelygés és hányás jelentkezik, valamint a mielodiszplasztikus szindróma kockázata növekedhet.

A PARP-gátlók újszerű, biomarker-alapú terápiás lehetőségek az mCRPC szekvenciális kezelésében. A klinikai vizsgálatok alapján az olaparib ARTA sikertelensége után, míg a rukaparib ARTA- és kemoterápiát követően választható opciók, amennyiben DDR- vagy leginkább BRCA2-mutáció detektálható. Jelenleg még európai befogadásuk nincs, off-label indikációk.

IMMUNTERÁPIA

A mikroszatellita-instabil (MSI) daganatok kezelésében úttörő volt a pembrolizumab FDA-befogadása, a tumor típusától függetlenül, csupán genetikai eltérés alapján, megelőző terápiák hatástalansága esetén, mely kezelés MSI-pozitív PC esetén is terápiás opció [48].

Az immunterápia monoterápiaként prosztatadaganatban kevésbé mutat hatékonyságot, ezért eredményességét egyéb

gyógyszerekkel való kombinációkkal, illetve többedvonalban vizsgálták mCRPC-ben. A CheckMate 650 vizsgálatban az ipilimumab-nivolumab kombinációt elemezték mCRPC 2-3. vonalban, csak hormonterápia vagy hormon- és kemoterápia utáni kohorszokban. 10%-os objektív válasz volt észlelhető korábbi kemoterápia alkalmazása után, míg 26% kemoterápia-naiv betegeknél. A kombinált immunterápia toxicitása jól ismert, a betegek 50%-a tudta megkapni a 4. kezdő immun-kombinációs ciklust. Az ORR 25% volt az 1. csoportban és 10% a 2. csoportban. Két betegnél (6%) alakult ki komplett remisszió. Azok a betegek, akik válaszoltak a kezelésre, jellemzően nagyon gyorsan, kb. 2 hónapon belül mindkét kohorszban [49].

Egy másik immunkombinációs partner a pembrolizumab (PEM), mellyel több reményteli klinikai vizsgálat van folyamatban. A KEYNOTE-199 fázis II-es study egy 5. kohorsz vizsgálat. Az 1-3. kohorszokban DOC-vel és 1 vagy 2 ARTA-val előkezelt betegek szerepelnek. Az 1. és 2. kohorszban RECIST szerint mérhető lézióval rendelkeztek a betegek, PD-L1-pozitívak, illetve -negatívak voltak csoportonként. A 3. kohorszban főleg csontkiterjedésű áttétek voltak, PD-L1-expressziótól függetlenül. Bár viszonylag csekély tumorválaszarány volt észlelhető RECIST szerint (ORR, 5% a PD-L1-pozitív és 3% a PD-L1-negatív kohorszban), mégis tartós tumorválasz alakult ki egyes PEM-re érzékeny betegekben tolerálható toxicitás mellett. A medián OS 9,5 hónap volt az 1. csoportban, 7,9 hónap a 2. csoportban és 14,1 hónap a 3. csoportban [49].

A 4-5. kohorsz betegek kemoterápia-naivak és ENZ-re reagáló, majd refraktérré válók voltak, akik PEM-ENZ kombinációs kezelésben részesültek. A 4. kohorsz betegek RECIST szerint mérhető lézióval, míg az 5. kohorsz betegek nem mérhető, vagy csontra kiterjedő folyamattal rendelkeztek. A követés medián ideje 13,7 hónap [4. kohorsz: 11,8 hónap; 5. kohorsz: 18,6 hónap], a 126 beteg közül 107-nél felfüggesztették a PEM-kezelést, leginkább a betegség progressziója miatt. A mérhető betegségben (4. kohorsz) szenvedő betegek ORR-értéke 12% volt. A DCR az összes beteg esetében 51% volt a 4. és 51% az 5. kohorszban. Az ENZ és a PEM kombinációja mérhető lézióval rendelkező betegség esetén kedvezőbb ORR-t mutat, mint a PEM-monoterápia (1-2. kohorsz), mely miatt ennek a kombinációnak III. fázisú klinikai vizsgálata van folyamatban ENZ-kezelésben nem részesült betegeknél (KEYNOTE-641) [50-52] (1., 2. ábra).

Az immunterápia helye és indikációja még nem teljesen tisztázott a PC kezelésében, MSI tumorok kivételével. Leginkább kombinált kezelés részeként jöhet majd szóba.

ÖSSZEFOGLALÁS

A folyamatban levő vizsgálatok alapján várható, hogy az új, egyre hatékonyabb készítmények még korábbi stádiumokban kerülnek majd alkalmazásra a jövőben, valamint választ adnak a korai kezeléseket követő optimális szekvenciák és terápiás kombinációk nyitott kérdéseire.

IRODALOM

1. Kásler M, Ottó Sz, Kenessey I. A rákmorbiditás és -mortalitás jelenlegi helyzete a Nemzeti Rákregiszter tükrében. *Orv Hetil* 158:84–89, 2017
2. Patrikidou A, Lorient Y, Eymard JC, et al. Who dies from prostate cancer? *Prostate Cancer Prostatic Dis* 17:348–352, 2014
3. Huggins C, Hodges C. 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* 1:293–297, 1941
4. Parker C, Castro E, Fizazi K, et al. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 31:1119–1134, 2020
5. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Guidelines on Prostate Cancer. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
6. NCCN Guideline. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
7. 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* 14:149–158, 2013
8. Gravis G, Boher JM, Joly F, et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel (D) versus ADT alone in metastatic non-castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial. *Eur Urol* 70:256–262, 2016
9. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 373:737–746, 2015
10. Maráz A, Géczli L, Küronya Zs. Hormonérzékeny prosztata daganatok kezelésének új irányai. *Magy Onkol* 63:33–39, 2019
11. 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* 387:1163–1177, 2016
12. Fizazi K, Namphuong T, Luis F, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 377:352–360, 2017
13. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): Final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 20:686–700, 2019
14. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 377:338–351, 2017
15. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, 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* 37:2974–2986, 2019
16. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 381:121–131, 2019
17. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 381:13–24, 2019
18. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 392:2353–2366, 2018
19. Sydes M, Spears M, Mason M, et al. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multiarm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol* 29:1235–1248, 2018
20. Küronya Zs, Bíró K, Gyergyay F, Géczli L. Androgenreceptor mediálta folyamatok metasztatikus kasztrációrezisztens prosztata daganatban. *Orv Hetil* 158:42–49, 2017
21. Küronya Zs, Bíró K, Maráz A, Géczli L. Metasztatikus kasztrációrezisztens prosztata daganat korszzerű kezelése. *Magy Onkol* 63:41–50, 2019
22. Smith MR, Kabbinnavar F, Saad F, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 23:2918–2925, 2005
23. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 378:1408–1418, 2018
24. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 378:2465–2474, 2018
25. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Darolutamid in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 380:1235–1246, 2019
26. Small EJ, Saad F, Chowdhury S, et al. Final survival results from SPARTAN, a phase III study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nm-crpc). <https://meetinglibrary.asco.org/record/187437/abstract>
27. Fizazi K, Shore ND, Tammela T, et al. Overall survival (OS) results of phase III ARAMIS study of darolutamide (DARO) added to androgen deprivation therapy (ADT) for nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). <https://meetinglibrary.asco.org/record/187482/abstract>
28. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, et al. Final overall survival (OS) from PROSPER: A phase III, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). <https://meetinglibrary.asco.org/record/187453/abstract>
29. 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
30. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: randomised open-label trial. *Lancet* 376:1147–1154, 2010
31. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 364:1995–2005, 2011
32. Ryan CJ, Smith MR, deBono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 368:138–148, 2013
33. 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
34. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 371:424–433, 2014
35. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 363:411–422, 2010
36. 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
37. Abida W, Bryce AH, Vogelzang NJ, et al. Preliminary results from TRITON2: a phase 2 study of rucaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) associated with homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *Ann Oncol* 29(suppl_8): viii271–viii302, 2018
38. de Bono JS, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 382:2091–2102, 2020
39. Maráz A, Boér K, Dankovics Z, et al. Hazai tapasztalatok kasztrációrezisztens metasztatikus prosztata daganatos betegek kabazitaxel terápiajával. *Magy Onkol* 61:353–360, 2017
40. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 381:2506–2518, 2019
41. Oh WK, Miao R, Vekeman F, et al. Real-world characteristics and outcomes of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving chemotherapy versus androgen receptor targeted therapy after failure of first-line androgen receptor-targeted therapy in the community setting. *Clin Genitourin Cancer* 16:50–57, 2018
42. Khalaf DJ, Annala M, Taavitsainen S, et al. Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicenter, randomized, open-label, phase 2, crossover trial. *Lancet* 20:1730–1739, 2019
43. de Bono JS, Smith MR, Saad F, et al. Subsequent chemotherapy and treatment patterns after abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: post hoc analysis of COU-AA-302. *Eur Urol* 71:656–664, 2017
44. Smith M, Parker C, Saad F, et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 20:408–419, 2019
45. Agarwal N, Chowdhury S, Bjartell A, et al. Time to second progression (PFS2) in patients from TITAN with metastatic castration-sensitive prostate cancer by first subsequent therapy (hormonal vs. taxane). *J Clin Oncol* 38(6_suppl): abstr. 82, 2020
46. Cheng HH, Pritchard CC, Boyd T, et al. Biallelic inactivation of BRCA2 in platinum-sensitive metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 69: 992–995, 2016
47. Adashek JJ, Jain RK, Zhang J, et al. Clinical development of PARP inhibitors in treating metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cells* 8:860, 2019
48. Abida W, Cheng ML, Armenia J, et al. Analysis of the prevalence of microsatellite instability in prostate cancer and response to immune checkpoint blockade. *JAMA Oncol* 5:471–478, 2019
49. Sharma P, Pachynski RK, Narayan V, et al. Initial results from a phase II study of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC; CheckMate 650). *J Clin Oncol* 37(suppl 7S):abstr. 142, 2019
50. Antonarakis ES, Piulats JM, Gross-Goupil M, et al. Pembrolizumab for treatment-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer: multicohort, open-label phase II KEYNOTE-199 Study. *J Clin Oncol* 38:395–405, 2020
51. <https://www.onclive.com/web-exclusives/pembrolizumab-plus-enzalutamide-shows-moderate-activity-in-mcrpc>
52. <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-gu-2020/asco-gu-2020-prostate-cancer/119129-asco-gu-2020-keynote-100-pembrolizumab-plus-enzalutamide-for-enzalutamide-resistant-mcrpc-cohorts-4-5.html>