

Fókuszban a kasztráció rezisztens prosztatatarák, a perspektivikus, új terápiás lehetőségek tükrében

Dr. Maráz Anikó,

Szegedi Tudományegyetem Onkoterápiás Klinika

Az áttétes, kasztráció rezisztens prosztatatarákos betegek kezelésében áttörést jelentett a teljes túlélés javítása szempontjából a docetaxel megjelenése 2004-ben. Az elmúlt 3 évben további gyógyszerekről igazolták túlélésjavító hatékonyságukat, melyek az FDA/EMA által már befogadásra kerültek: immunterápiás készítmény a sipuleucel-T, kemoterápiás szer a cabazitaxel, igen effektív, intratumorálisan is ható szelektív androgén szintézis gátló az abirateron acetát (perspektivikus mivolta miatt gyorsított eljárással törzskönyvezték). A 2012-es ASCO-n publikálták az androgén receptor gátló MDV3100 és a radium-223-klorid alfa-emittáló izotópos kezelések fázis III-as, kedvező túlélési eredményeit. Napjainkban így 6 hatékony gyógyszerrel javíthatóak az áttétes prosztatatarákos betegek életkilátásai.

Docetaxel has been used since 2004 in the treatment for patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer. This has had significant influence on these patients' overall survival. During the last 3 years other drugs have been proved to improve survival and have been approved by the FDA/EMA: sipuleucel-T immunotherapy, chemotherapy with cabazitaxel and a quiet effective selective androgene receptor inhibitor, abiraterone acetate is available. Results of favourable outcome have been published on the 2012 ASCO about the androgen receptor inhibitor MDV3100 and the radium-223 clorid alpha-emitting isotope therapy. Therefore nowadays 6 effective therapeutic options are available in the treatment of metastatic prostate cancer.

BEVEZETÉS

A prosztatatarák világszerte az egyik leggyakoribb újonnan felismert daganatos betegség, férfiaknál a daganatos halálzási okok között a második helyen áll, jelentősége hasonlítható a jól ismert női emlődaganatokhoz. Magyarországon évente 1800-2000 új prosztatatarákot diagnosztizálnak, ugyanakkor 1200-1400 beteget veszítünk el a kórkép miatt [1]. Mindkét daganattípus esetén, amennyiben a hormonérzékeny sejtvonalak dominálnak, kedvező eredmények érhetőek el hormonterápiával. A hormonkezelés sikertelensége esetén szükség van további terápiás opciókra, mely az emlőrákok esetén évtizedek óta egyre hatékonyabb gyógyszerekkel bővül, ezáltal javítva a túlélési adatokat.

Az áttétes, kasztráció rezisztens prosztatatarákos (mCRPC) betegek esetében a közelmúltig túlélést javító gyógyszer nem állt rendelkezésre. Első eredményes készí-

ményként a docetaxel jelent meg 2004-ben [2,3], melynek alkalmazása világszerte igen gyorsan elterjedt. Ezt követték további új szerek: a 2010/2011-ben publikált, fázis III vizsgálatokkal igazolt hatékonyságú immunterápiás készítmény, a sipuleucel-T [4], kemoterápiás szerként a cabazitaxel amely egy taxán vegyület [5], illetve egy új, igen effektív, szelektív androgén szintézis gátló, az abirateron acetát [6]. Mindhárom szer hatására javult a teljes túlélés (1. táblázat). A prosztatatarák igen gyakori csontáttéteinek következtében kialakuló, vázrendszerrel összefüggő események (skeletal-related events, SRE) csökkentését eredményezte a denosumab [7], mely által indirekt módon javítható a halálozás kockázata [8]. A fenti gyógyszerek az FDA és/vagy az EMA által befogadásra kerültek.

A prosztatatarákos betegek több mint 40%-a válik áttétes az eredményes gyógyszeres vagy sebészi kasztráció és lokális ellátás ellenére [9], akik többnyire jó általános állapotban élnek, így jelentős igény fogalmazódott meg a terápiás lehetőségek további bővítésére.

Jelen közleményünk aktualitását az adja, hogy beszámoljunk erről a dinamikus fejlődésről, mely 3 év alatt a kasztráció rezisztens prosztatatarákok kezelésében mutatkozott, összefoglaljuk a legfrissebb adatokat az idei amerikai onkológus kongresszuson (American Society of Clinical Oncology – ASCO Annual Meeting 2012.) publikált gyógyszerek eredményeiről, illetve részletesebben elemezzük a legperspektivikusabb készítményeket.

Megjegyezzük, hogy az új szerek más-más hatásmechanizmusúak, különböző módon fejtik ki daganatellenes effektivitásukat, így eredményeik numerikus adatai direkt módon nem hasonlíthatók össze.

IMMUNTERÁPIA

A sipuleucel-T az első celluláris immunterápiás készítmény áttétes prostatadaganatos betegek kezelésére. A terápia során a betegektől leucopheresissel monoklonális sejt izoláció történik, majd prosztata savi foszfátázzal (PAP) és granulocytamakrofág stimuláló faktorról (GM-CSF) jelölve a saját mononukleáris sejteket visszaadják, 2 hetente, összesen 3x. Az IMPACT vizsgálatban tünetmentes vagy minimálisan tünetes, mCRPC-s betegeket kezeltek. A medián teljes túlélés szignifikánsan kedvezőbb volt sipuleucel-T kezelés hatására placeboval hasonlítva (25 vs. 21,7 hó, p=0,03) (1. táblázat) [4].

További immunterápiás fázis III vizsgálatok vannak folyamatban, mint a cytotoxikus T-lymphocytá antigén-4 (CTLA4) elleni antitest, az ipilimumab hatékonyságának placebo kontrollált, docetaxel terápia előtti és utáni betegcsoportokon zajló értékelése.

Vizsgálat	Gyógyszerek	Halálzási rizikó csökkenése (%)	Túlélés (hónap)
TAX327 [2] N=1006	Docetaxel/prednizonon vs. mitoxantron/prednizonon	24	18,9 vs. 16,5
IMPACT [4] N=512	Sipuleucel-T vs. kontroll	22	25,8 vs. 21,7
TROPIC [5] N=755	Cabazitaxel/prednizonon vs. mitoxantron/prednizonon	30	15,1 vs. 12,7
COU-AA-301 [19] N=1195	Abirateron/prednizonon vs. placebo/prednizonon	36	15,8 vs. 11,2
AFFIRM [12] N=1199	MDV3100 vs. placebo	37	18,4 vs. 13,6
ALSYMPCA [17] N=922	Radium-223/legjobb tüneti ellátás vs. placebo/legjobb tüneti ellátás	30	14,0 vs. 11,2

1. táblázat
Túlélési előnyt eredményező fázis III mCRPC vizsgálatok

CYTOTOXIKUS KEMOTERÁPIA

A docetaxel-prednizonon kemoterápia sikertelensége után a cabazitaxel volt az első olyan új taxán vegyület, mely a TROPIC vizsgálatban szignifikánsan kedvezőbb teljes túlélési eredményt mutatott a kontroll karban alkalmazott mitoxantron kemoterápiához képest (15,1 vs. 12,7 hó, $p<0,0001$) (1. táblázat) [5]. Az infúziós kezelés mellékhatásai között a grade 3 neutropénia magas arányban fordult elő, emiatt folyamatban van alacsonyabb dózisban is (FIRSTANA 20 vs. 25 mg/m²) a szer hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálata, ahogyan első vonalbeli kezelésként is, docetaxel-lel összehasonlítva.

ÚJ UTAK AZ ANDROGÉN BLOKÁD ELÉRÉSÉBEN

Az áttétes, kasztráció rezisztens prosztatarákoknál az előzetesen eredménytelen hagyományos hormonterápiás manőverek azt sugallják, hogy az androgén receptorok reaktivációja történhet több lehetséges úton. Az androgén depriváció ellenére a tumorsejtekben megfelelő mennyiségű tesztoszteron „előanyag” koncentráció lehet, mely tesztoszteronra alakulhat ún. intrakrin módon, illetve androgén szintetizálódhat endokrin mechanizmussal is cholesterolból vagy progeszteronból, melyek hatására beindulhat a betegség progressziója. Ezeket az endokrin és intrakrin, különböző enzimek által katalizált hormonok átalakulásával járó utakat (abirateron acetát és TAK-700), illetve közvetlenül az androgén receptorok kötődését, transzlokációját, következményes apoptózist (MDV3100) célozzák az új készítmények [9].

Az abirateron acetát tablettá napjainkban az egyik legszélesebb terápiás spektrumban vizsgált, potenciálisan talán legkedvezőbb eredményeket mutató készítmény. Hatását a CYP17A (17- α -hydroxylase és 17,20-lyase) enzim gátlásával fejt ki, így a tumorszöveten belül, a mellékvesében és a prosztatában is csökkenti az androgén termelődést.

Az abirateron acetát hatékonyságát mCRPC-s betegek kezelésére a COU-AA-301 fázis III, placebo kontrollált vizsgálatban igazolták először docetaxel-prednizonon kemoterápia eredménytelensége után. A vizsgálat első, medián 12,8 hónapos követési idő utáni elemzésekor a medián túlélés 14,8 hónap volt az abirateron-prednizonon karon, szemben a placebo-prednizonon kar 10,9 hónapos eredményével ($p<0,0001$) (1. táblázat). A betegek számára kényelmesen alkalmazható volt a per os terápia, jól tolerálható mellékhatásprofilal [6]. A COU-AA-301 vizsgálat frissített, medián 20,2 hónapos követési idő után elemzett végső túlélési adatait is közölték már, amelyben az abirateron ágon a medián túlélés 15,8 hónap volt a placeboval szembeni 11,2 hónap-hoz képest [19]. A vizsgálat alapján megkérdőjelezhető az a korábbi feltételezés, hogy a kasztráció rezisztens prosztatarák valóban hormonrefrakter-e.

Hasonlóan sikeres eredményeket publikáltak az ASCO-n a COU-AA-302 fázis III, szintén placebo kontrollált vizsgálat interim analízisével kapcsolatban, melyben az abirateron-prednizonon kezelést áttétes, kasztráció rezisztens, progresszió nélküli, tünetmentes vagy mérsékelt tünetekkel rendelkező, de kemoterápiában még nem részesült prosztata tumoros betegeknél hasonlították össze placebo-prednizonon terápiával. Az interim analízis időpontjában a beválogatott betegek 55%-ánál következett be halálzási esemény. A követési idő medián 22,3 hónap volt. Szignifikánsan kedvezőbb progressziómentes túlélés mutatkozott az abirateron karon a placebo karhoz képest ($p<0,0001$, HR:0,43), mely minden alcsoportban jellemző volt. Az abirateront kapó betegeknél még nem értékelhető a medián progressziómentes túlélés (PFS) az alacsony számú elhalálzási esemény miatt, a vizsgálat náluk még folyamatban van. A PFS a placebo karon 8,3 hónap volt. A betegek teljes túlélése sem értékelhető még, de az eddigi adatok szerint erős trend mutatkozik az abirateron javára. A másodlagos végpontok, mint az opiát-szedés megkezdése, a kemoterápia indítása, az általános állapot romlása és a progresszióig eltelt idő szempontjából is a vizsgálati kar szignifikánsan kedvezőbb eredményeket mutat [10].

Az abirateron hatékonyságát magas rizikójú prosztatarákban is vizsgálták műtét előtt alkalmazva. Az abirateron kombinálása leuprolid acetáttal szignifikánsan jobb cytoredukciót és PSA csökkenést eredményezett, mint az LHRH analóg önmagában [11].

A TAK-700 készítmény a 17,20-lyase enzim gátlásával éri el androgén-csökkentő hatását. Korai vizsgálatban mutatott hatékonysága miatt placebo kontrollált fázis III. vizsgálatok vannak folyamatban mind kemoterápia naív, mind docetaxel rezisztens betegeknél [9].

Az androgén receptorok új gátlója az MDV3100 tablettá, hatékonyságát az AFFIRM fázis III trialben igazolták, az abirateron első vizsgálatához hasonlóan docetaxel kezelés hatástalansága után. Placeboval szemben szignifikáns túlélés javulást eredményezett (18,4 vs. 13,6 hó) (1. táblázat) [12]. Jelenleg folyamatban van fázis III. vizsgálata (PREVAL) első vonalban is.

CSONTÁTTÉTEKRE HATÓ ÚJ SZEREK

A prosztatarákban szenvedő betegeknél leggyakrabban előforduló áttét a csontrendszerben alakul ki, hormonrefrakter betegeknél a progresszió során 79%-ban [13]. A csaknem tíz éve törzskönyvezett zoledronsav hatására csökkent az SRE-k, a csont és izomrendszert érintő események, mint pl. a csonttörések aránya, alkalmazása standard módszernek tekinthető prosztatarák csontáttéteinek ellátásában [14]. A RANK-ligand (receptor activator of nuclear factor kappa-B-ligand, RANKL) az oszteoblasztok által termelt fehérje, nagy affinitással kötődik az oszteoklasztok felszínén található receptorához (RANK-receptor). A kötődés hatására fokozódik az új oszteoklasztok képzése, érése, fokozódik a csontlebontás [15]. Az első RANKL gátló humán monoklonális antitest a denosumab, törzskönyvező vizsgálatában szignifikánsan késleltette az első (20,7 vs. 17,1 hó, $p=0,008$) és a többszörös ($p=0,004$) SRE-ig eltelt időt a zoledronsavhoz képest [7].

A denosumab nem áttétes, kasztráció rezisztens, agresszív lefolyású prosztatarák esetén placebohoz képest 7,2 hónappal hosszabbította meg a csontáttét mentes túlélést (BMFS) és 23%-kal csökkentette a kialakulás rizikóját [16].

Az eddig törzskönyvezett csont-affinitású izotópok (samarium-153, strontium-89) fájdalomcsillapító célú kezelések [9]. Szintén a csontáttétek ellátását célozták a radium-223-klorid, alfa-emittáló új izotóppal, mely nagy energiát ad le igen rövid hatótávolságon. Fázis II vizsgálatban sem SRE-, sem fájdalomcsökkentő hatása nem volt, de jelentősen javította a PFS-t és OS-t is. Fázis III, ALSYMPCA vizsgálatában fájdalmas, csontáttétes prosztatatumoros betegek kezelése történt, nem csak kasztráció rezisztens esetekben, placeboval összehasonlítva. Az izotóp kezelés hatására betegek túlélése 11,2 hónappal szemben 14 hónapra nőtt. Így ez lett a hatodik készítmény, mely javítja a prosztatarákos betegek túlélését (1. táblázat) [17].

MEGBESZÉLÉS

Az áttétes kasztráció rezisztens prosztatarákok menedzselése a dinamikus bővülő terápiás paletta miatt számos kérdést vet fel. Tudjuk, hogy docetaxel kezelés előtt, tünetmentes vagy minimálisan tünetes betegeknél alkalmazható a sipuleucel-T, illetve igen meggyőzőek az abirateron acetát túlélési mutatói a kemoterápia naív betegeknél is az interim analízis alapján. Docetaxel hatástalansága után adható szintén abirateron acetát (perspektivikus eredményei alapján gyorsított eljárással törzskönyvezte az FDA), cabazitaxel, valamint MDV3100. Csontáttétek ellátásakor az SRE-k csökkentésére denosumabot, a túlélés javítására radium-223-at alkalmazhatunk [18]. Felmerül az az izgalmas kérdés, hogy vajon milyen mértékben profitálna ez a betegcsoport abból, ha az összes, különböző hatásmechanizmusú szerrel végigkezelhetnénk őket, hasonlóan az emlőrákok meglehetősen sikeresnek mondható kemoterápiás és hormonterápiás ellátásához. Hazai viszonylatban azonban az is előrelépést jelentene, ha a docetaxel mellett a már törzskönyvezett, bizonyítottan hatékony készítmények további kezelési vonalban elérhetőek lennének.

A jövőbeni vizsgálatok várhatóan választ adnak majd a leghatékonyabb kezelési módok, az optimális szekvenciák és terápiás kombinációk forrongó kérdéseire a betegek legjobb ellátásához.

ÖSSZEGRÉS

A kasztráció rezisztens áttétes prosztatarákos betegek kezelésében áttörést jelentett a túlélés javítása szempontjából a docetaxel megjelenése. Azóta több új, különböző hatásmechanizmusú készítményről igazolódott a túlélés további javulása. Jelenleg is folyamatban van számos vizsgálat a gyógyszerek terápiás helyének és időzítésének pontosítására. Ezek a biztató eredmények perspektivikusabb jövőbeli kezelési lehetőségeket sugallanak fenti betegpopuláció számára.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Siller Gy és mtsai: A prosztata rosszindulatú daganata (BNO-10: C61) miatti mortalitás és morbiditás területi megoszlása Magyarországon. Magyar Onkológia. 2002;46:131–137.
- [2] Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al.: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med. 2004;351:1502-1512.
- [3] Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al.: Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med. 2004;351:1513-1520.
- [4] Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al.: Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2010;363:411-422.
- [5] 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. 2010;376:1147-1154.
- [6] de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al.: Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2011;364:1995-2005.
- [7] Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al.: Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. The Lancet. 2011;377:813-822.
- [8] Sathiakumar N, Delzell E, Morrissey MA, et al.: Mortality following bone metastasis and skeletal-related events

- among men with prostate cancer: a population-based analysis of US Medicare beneficiaries, 1999–2006. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2011;1–7.
- [9] Beltran H, Beer TM, Carducci MA et al.: New therapies for castration-resistant prostate cancer: efficacy and safety. *Eur. Urol.* 2011;60:279-290.
- [10] Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS et al.: Interim analysis results of COU-AA-302, a randomized, phase 3 study of abiraterone acetate in chemotherapy-naive patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. ASCO 2012, abstract LBA4518.
- [11] Efstathiou E, Davis JW, Patricia Troncoso P et al.: Cyto-reduction and androgen signaling modulation by abiraterone acetate (AA) plus leuprolide acetate (LHRHa) versus LHRHa in localized high-risk prostate cancer (PCa): Preliminary results of a randomized preoperative study. ASCO 2012, abstract 4556.
- [12] Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al.: Effect of MDV3100, an androgen receptor signaling inhibitor (ARSI), on overall survival in patients with prostate cancer postdocetaxel: Results from the phase III AFFIRM study. *J Clin Oncol.* 2012;30 (suppl 5; abstr LBA1).
- [13] Nelson JB, Love W, Chin JL, et al.: Phase 3, randomized, controlled trial of atrasentan in patients with non-metastatic, hormone-refractory prostate cancer. *Cancer.* 2008;113:2478-87.
- [14] Saad F, Gleason DM, Murray R, et al.: Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96: 879-882.
- [15] Boyle WJ, Simonet WS et Lacey DL.: Osteoclast differentiation and activation. *Nature.* 2003;423:337–42.
- [16] Saad F, Smith MR, Shore ND et al.: Effect of denosumab on prolonging bone-metastasis free survival (BMFS) in men with nonmetastatic castrate-resistant prostate cancer (CRPC) presenting with aggressive PSA kinetics. ASCO 2012, abstract 4510.
- [17] Parker C, Heinrich D, O’Sullivan JM, et al. Overall survival benefit of radium-223 chloride (Alpharadin) in the treatment of patients with symptomatic bone metastases in castration-resistant prostate cancer (CRPC): a phase III randomized trial (ALSYMPCA). *Eur J Cancer.* 2011;47 (suppl 2).
- [18] Oliver Sartor: State-of-the-art management for the patient with castration-resistant prostate cancer. Educational book ASCO 2012;289-291.
- [19] Fizazi K et al (2011) Final overall survival analysis of COU-AA-301, a phase 3 study of abiraterone acetate plus prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) pretreated with docetaxel. 2011 European Multidisciplinary Cancer Congress; abstract 7000)

A SZERZŐ BEMUTATÁSA



Dr. Maráz Anikó klinikai onkológus és sugárterápiás szakorvos, a Szegedi Tudományegyetem Onkoterápiás Klinikájának egyetemi adjunktusa. Fő érdeklődési körei az uroonkológiai- és a tüdődaganatok gyógyszeres- és sugárkezelése, valamint az individuális, modern

sugárterápia. Publikációi, könyvfejezetei is főként e témákban születtek, PhD munkája a tüdődaganatok kemoradioterápiájával foglalkozik. Tagja a Magyar Klinikai Onkológiai-, a Magyar Sugárterápiás- és a Magyar Uroonkológiai Társaságnak, valamint az ESTRO-nak (European Society for Therapeutic Radiology and Oncology).

A sport pszichológiája

Hiánypótló könyvújdonság bemutatására került sor 2012. június 6-án, melyben világhírű magyar sportolók, valamint neves szakemberek segítségével közérthető módon kaphatunk képet a lelki folyamatok szerepéről, a sport, a test és a lélek kapcsolatáról. Noha a könyv elsősorban a sport általános lélektani előnyeivel és olykor a veszélyeivel is foglalkozik, a szakemberek mellett a sportolóknak, edzőknek, szülőknek és a sportolók segítőinek ajánlható a mű.

A részben hiánypótló, magyar nyelvű könyvsorozat ötlete már 2002-ben megfogalmazódott, és bár az elképzelés különböző akadályok miatt akkor nem valósulhatott meg, az előkészületeknek számos, e könyvben is elérhető pozitív hozadéka volt. Ekkor készítette el pl. Frenkl Róbert professzor úr a könyvben olvasható két fejezetét, amely sajnálatos módon csak halálát követően jelenhet meg.

Szintén a könyv előzményének tekinthető a Magyar Pszichiátriai Társaság (MPT) Sportlélektani Szekciójának megalakulása 2009-ben. A sportlélektan és határterületeinek a tudományos igényű műhelymunkájára alakult szekció a sportlélektan teljes spektrumát felöleli, és e könyv szerzőit is döntő többségükben az MPT Sportlélektani Szekció tagjai alkotják.

A szerzők szándéka szerint a könyv címe a „**A sport pszichológiája. Fejezetek a sportlélektan és határterületeiből**” azt a spektrumot öleli fel és nyújt szemelvényeket a különböző területekről, amelynek középpontjában a sport pszichológiája áll.

Szerk.