

## A prosztatatarák diagnózisa és gyógyszeres kezelése

Dr. Géczy Lajos, Országos Onkológiai Intézet

*Jelen cikk az IME-META Egészség-gazdaságtani konferencia plenáris előadásán hangzott el a prosztatatarák kezelésében megjelent új evidenciák ismertetésével, hozzájárulva ahhoz, hogy az egészség-gazdaságtannal foglalkozó szakemberek szakterületük biomedicinális alapjait is megismerhessék.*

*Ez különösen fontos az olyan szemléletváltást hozó tudományos eredmények esetében, amelyek alapvetően változtatják meg a betegségről és a kezelésekről alkotott ismereteinket, és ennek köszönhetően annak egészség-gazdaságtani megközelítését is.*

A prosztatatarák világszerte vezető helyen áll a férfiak rosszindulatú daganatos betegségei között. A férfi daganatos megbetegedések 14%-át teszi ki, minden 7. rákos férfi prosztatatarák miatt szenved. Évente Magyarországon kb. 3500 új esettel számolhatunk és több mint 1000 férfi hal meg a betegség következtében. A prosztatatarák gyakorisága és a kezelés költségei miatt hazánkban is jelentős népegészségügyi probléma. A prosztatatarák patológiájának, szövettanának mélyebb megismerésének eredményeként nemcsak újabb kezelési lehetőségek megjelenésére számíthatunk, de a már elérhető kezelési alternatívák pontosabb, betegre szabott alkalmazása válik lehetővé. A lokálisan és metasztatikusan kiterjedt daganatos betegség a jelenlegi új lehetőségeink mellett is egyelőre gyógyíthatatlan betegség maradt, bár az új ismeretek és ezek nyomán kifejlesztett újabb kezelési lehetőségek, gyógyszerek révén az átlagos túlélés várhatóan nőni fog.

*Prostate cancer is one of the leading causes of morbidity among male malignant diseases worldwide. Overall 14% of males, one in seven of them suffer from prostate cancer. Disease burden is high; there are about 3500 new cases and more than thousand death occurs because of the disease each year in Hungary. Prostate cancer is a significant public health issue due to the high prevalence and the high cost of care. Better understanding of disease pathology and histology makes possible not only to provide better treatment options but also to offer personalized treatments for patients. In spite of the newly discovered treatment options, locally advanced metastatic prostate cancer still remain a disease without cure, but the benefit of these recent scientific discoveries can be seen in better overall patient survival in the near future.*

### A PROSZTATARÁK PATOLÓGIÁJA

A prosztatatarák leggyakrabban a prosztata mirigyhámából kiinduló rosszindulatú daganat, adenocarcinoma. A prosztatatarák sokszor tünetmentes (látens) és csak boncolás során a prosztata szövettani vizsgálatakor fedezik fel. Incidentális prosztatatarákról akkor beszélünk, ha a prosztata mirigyhám jóindulatú túltengése okozta vizeletfolyási akadály miatt a húgycsőön keresztül végzett TUR műtét anyagának szövettani vizsgálata igazolja a rákot. Okkult prosztatatarák ese-

tén a betegséget csak az áttétek felfedezése után diagnosztizálják, a primer daganat a prosztatában klinikailag nem mutatható ki. Leggyakrabban a prosztata perifériás zónájából indul ki (80-90%) és az esetek 50 %-ában több góccal. A centrális előfordulás 10-20%.

A prosztatatarák lokális terjedése során beszűri, majd át-töri a prosztata tokját, ráterjed a prosztata körüli zsírszövet-re, a környező szervekre, szövetekre. Ráterjedhet az ondó-hólyagra, húgyhólyagra, betörhet a hólyagba és vérzést, véres vizeletet okoz. Érintetté válhat a medence izomzata, csontos fala, összekapaszkodhat a végbéllel, székelési problémákat okozva. A nyirokcsomók útján a kismedencei-, hasi-, és supraclavicularis nyirokcsomók lehetnek érintettek. A véráram útján a csontokba és a vizszerális szervekbe ad áttétet. Előrehaladott daganatos betegségben 85-90%-ban találunk csontáttéteket, mely a daganat korai stádiumában a keringő tumor sejtek lévén kerül a csontba. Az esetek 10-15 %-ában csak csontáttétel találkozunk, ezért fontos a csontáttét képződés mechanizmusának ismerete és lehetséges gátlása.

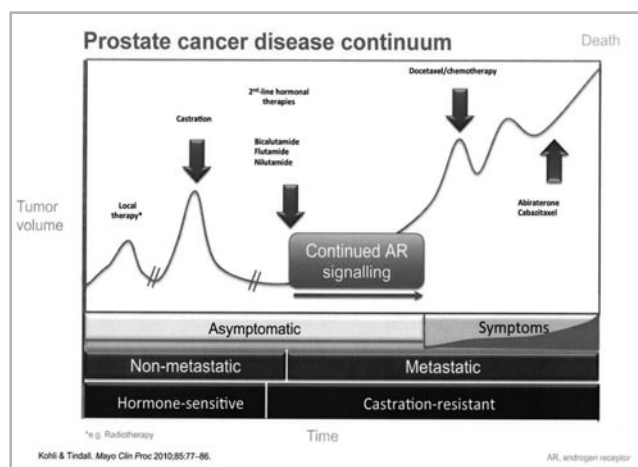
### A PROSZTATARÁK TÜNETEI

A prosztatatarák lehet tünetmentes. Tünetei – hasonlóan a prosztata egyéb megnagyobbodásához – általában a vizeletfolyási akadályozottság miatt alakulnak ki. Jellemzői a vizelet sugarának elvékonyodása, nehéz, esetleg fájdalmas vizelés, gyakori éjszakai vizelés, vagy a vizelet elakadása. Vizeletcsorgás, esetleg véres sperma is előfordulhat. Bizonyos esetekben az áttét okozta tünetek vetik fel a prosztatatarák lehetőségét, ilyen a csontfájdalom, patológiás csonttörés, gerincvelői kompresszió okozta alsóvégtagi gyengeség, bénulás, ritkán agyi áttét tünete. A nyirokcsomó áttétek az alsóvégtag duzzanatát (limfödéma) vagy a vénák nyomása miatt az alsóvégtag trombózisát okozhatják. A tüdőáttét a nehézlégzés, fulladás, mellúri folyadék, véres köpet, a májáttét sárgaság, vérzékenység, májelégtelenség formájában nyilvánul meg.

### A PROSZTATARÁK DIAGNÓZISA

A prosztatatarák diagnózisa a primer daganat vagy az áttét szövettani anyagának vizsgálatán alapul. A daganat differenciáltsági fokát a patológus Gleason beosztás szerint adja meg, melynek prognosztikai jelentősége van. A rosszul differenciált daganat rosszabb túléléssel társul.

A prosztatarák diagnózisát a prosztata specifikus anti- gen (PSA) megemelkedett értéke segítheti. Normális PSA mellett is előfordulhat a prosztatában 5-8%-ban daganat. A PSA prosztata-specifikus, és nem daganat-specifikus. Emelkedett értéket mérhetünk a prosztata jóindulatú túlnö- gése, prosztatagyulladás, kismenedeai trauma, prosztata műtét, besugárzás stb. esetén. A prosztata végbélen kesz- ztül történő tapintása típusos esetben emelkedett PSA mellett megerősíti a diagnózist és a mintavétel (túbiopszia) egyértelmű indikációja. Típusos tapintási lelet és normális PSA esetén is javasolt a mintavétel. Nem jellegzetes tapin- tás és mérsékelt emelkedett PSA esetén a prosztata car- cinoma (PCA) meghatározása segíthet eldönteni a mintavétel szükségességét. Ha a PSA jelentősen emelke- dett, vagy a követés során határozottan emelkedik, a da- ganat valószínűsége nagy, mintavétel javasolt. Bár mindkét le- benyből legalább 6-6 mintavétel javasolt, a negatív biopszia sem zárja ki egyértelműen a daganatot, így a beteg gondos követése, szükség esetén ismételt mintavétel javasolt. A prosztatarák-betegség lefolyása általában többéves folya- mat, amelyben az egyes fázisoknak megfelelően más-más kezelési módok alkalmazandók (1. ábra).



1. ábra  
A prosztatarák kórlefolása [1]

## A PROSZTATARÁK GYÓGYSZERES KEZELÉSE

A prosztatarák standard kezelése lokalizált esetben műtét vagy sugárkezelés. Ezek gyógyszeres kezeléssel kombinálva lokálisan kiterjedt esetben is megkísérrelhetőek. Ebben az indikációban kísérletek folynak a hagyományos hormonkészítmények és új, hatékonyabb gyógyszeres kombinációk alkalmazásával, melyek kasztráció rezisztens esetekben bizonyultak eredményesnek (abirateron, enzalutamid).

A nagyfokban lokálisan kiterjedt vagy áttétes betegség kezelése gyógyszeres. Ebben a stádiumban a betegek a jelenleg rendelkezésünkre álló készítményekkel daganatmentessé nem tehetőek, a kezelés célja palliatív, a betegség krónikus formában tartása, vagyis az élet hosszabbítása, megfelelő életminőség mellett akár évekig,

Huggins és Hodges munkái nyomán 1941 óta ismert, hogy a prosztatarák androgén dependens daganat. Kimutatták, hogy a tesztoszteron szint csökkentése a herék eltávolításával (sebészi kasztráció) vagy ösztrogénkezeléssel jelentősen csökkenti a prosztata savi foszfatáz szintjét és párhuzamosan a tünetek javulását eredményezi. Ösztrogén ma már nem alkalmazunk, bár az esztramusztint – igaz ritkábban és később a standard hormonkezelések után – adhatjuk. Ennek ellenére a klinikai vizsgálatokban az ösztrogén származékokat intenzíven kutatják, főleg azokat, melyek nem okoznak mellékhatásként trombózist. A sebészi kasztráció ma is az előrehaladott prosztatarák egyik stand- dard kezelése.

A tesztoszteron jelentős szerepet játszik a prosztata fejlő- désében, a prosztatarák kialakulásában és progressziójá- ban. A Leydig sejtekben történő termelődését a hypothalamus feedback mechanizmus útján a gonadotrop releasing hormon (GnRH) pulzáló kiáramlása révén szabályozza a hypophysisben termelődő luteinizáló hormon (LH) és folliculus stimuláló hormon (FSH) révén. A gyógyszeres hormon- kezelés célja a keringésben levő tesztoszteron csökkentése a szabályozási folyamatok gátlása révén.

A szintetikus LHRH analógok (triptorelin, leuprorelin, goserelin, buszerelin) a hypophysis-receptorok kompetitív anta- gonistái, de mielőtt a receptor szaturációja bekövetkezik, serkentik az LH kiáramlást és átmenetileg növelik a keringő tesztoszteron szintet (flare-up). Folyamatos adagolásuk gá- tolja a hypophysisben a kiáramlást, és csökkenti a Leydig sejtek tesztoszteron termelését.

A GnRH antagonisták (degarelix) azonnal blokkolják az LH receptort és a tesztoszteron termelést, ezért nincs flare-up jelenség.

A hypothalamus, hypophysis, gonadalis tengely blokád- ja nem vezet a keringő tesztoszteron teljes eliminálásához, mivel a mellékvese és a zsírszövet a szervezetben keringő androgén termelődés 15%-áért felelős. Az antiandrogének az így termelődött hormon daganatsejt receptorhoz való kö- tődését gátolja meg. A nem szteroid típusú antiandrogének (flutamide, bicalutamide, nilutamide) csak a prosztata and- rogén receptorait blokkolják, ezért monoterápiában alkalmaz- va a keringő tesztoszteron szintje nem változik, a libidó és a potencia megmarad. A szteroid antiandrogének (cyproteron acetat) az antiandrogén perifériás hatása mellett centrális progesztagen hatással is rendelkezik, impotenciát, és libidó csökkenést eredményez.

Teljes androgén blokád (TAB) esetén a centrálisan ható készítményeket antiandrogénnel kombináljuk, ezzel biztosít- juk a tesztoszteron termelődés és a még keringő hormon prosztata receptorhoz való kötődés gátlását egyaránt. Szintetikus LHRH analógok alkalmazása esetén a flare-up kivédésére a kezelést antiandrogének adásával kezdjük el. A jelenlegi finanszírozás a folyamatos TAB kezelést nem teszi lehetővé, a tesztoszteron szint megfelelő csökkenése után az antiandrogéneket tovább nem alkalmazzuk. Progresszió esetén az antiandrogének visszaadására van lehetőség, és eredményes is lehet. További hormonmani-

pulációra, az antiandrogének cseréjére a hazai forgalmazás anomáliái miatt jelenleg nincs mód.

Sajnos jelenleg csak a bicalutamide hatóanyag érhető el biztonságosan, amit a hormonrezisztencia kialakulásában feltételezett szerepe miatt sokan nem szívesen alkalmaznak.

A hagyományos hormonkezelésre nem reagáló eseteket kasztráció rezisztens prosztataráknak nevezzük. A jelenlegi finanszírozás mellett további kezelési lehetőség a kemoterápia (docetaxel). Hatására a beteg fájdalma és a PSA csökken, életminősége javul, és túlélési előnyt is jelent a korábban alkalmazott mitoxantrone kemoterápiához képest. A docetaxelt prednison adásával egészítjük ki, melynek önmagában is tumor ellenes hatást feltételeznek.

A doxetaxel kezelés után progrediáló betegek részére egy további új kemoterápiás lehetőség a kabazitaxel alkalmazása.

Docetaxel kezelés után egyedi méltányossági kérelem alapján abiraterone és enzalutamide, alkalmazható, melyek megismerve a rezisztencia mechanizmus bizonyos folyamatait, új hatékony kezelést jelentenek. Irodalmi adatok igazolták az abiraterone és enzalutamide hatékonyságát docetaxel kemoterápiát megelőzően is. Magyarországon ez az indikáció még nem finanszírozott, de egyedi méltányossági kérelem útján válogatott esetekben – ha kemoterápia nem alkalmazható – hozzáférhető. Klinikai vizsgálatok folynak az abiraterone és enzalutamide korábbi alkalmazásának lehetőségeiről, a hagyományos kezelés kombinálása mellett

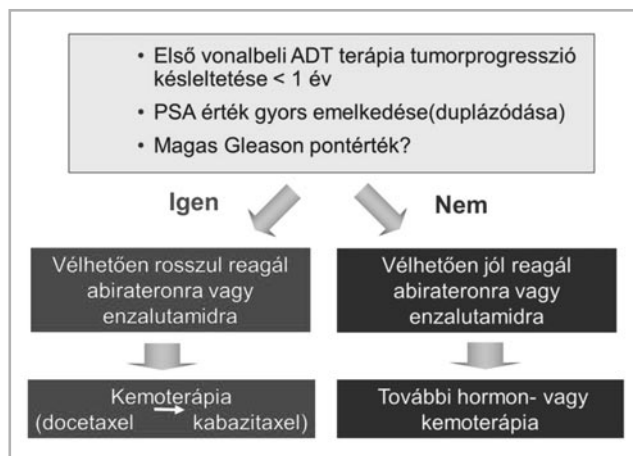
A prosztatarák csontáttéteinek tüneti kezelésére a denosumab subcutan injekció formájában 4 hetente alkalmazható, a csonttal kapcsolatos eseményeket és a fájdalmat szignifikánsan csökkenti. Ra-223 új radioizotópos módszer, mely egyedi méltányossági kérelem útján hozzáférhető [2]. Hatása nem csak tüneti, de túlélési előnyt is igazoltak a legjobb tüneti kezelés és placebóval szemben.

Az utóbbi években, a prosztatarák patológiájának, szövettanának mélyebb megismerése érdekében kiterjedt kutatások folynak, aminek eredményeként nemcsak újabb kezelési alternatívák megjelenésére számítunk, de a már elérhe-

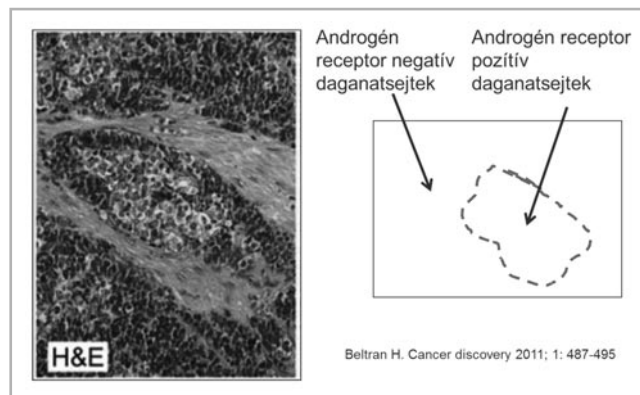
tő kezelési alternatívák pontosabb, betegre szabott ismerete válik lehetővé.

Egyik jelentős felismerés, hogy a prosztata rák nem homogén betegség abból a szempontból, hogy a hormon érzékeny és hormon-rezisztens sejtek egyidejűleg vannak jelen a prosztatarák szövettani leletében. Ezt a felismerést Beltran közölte 2011-ben (2. ábra).

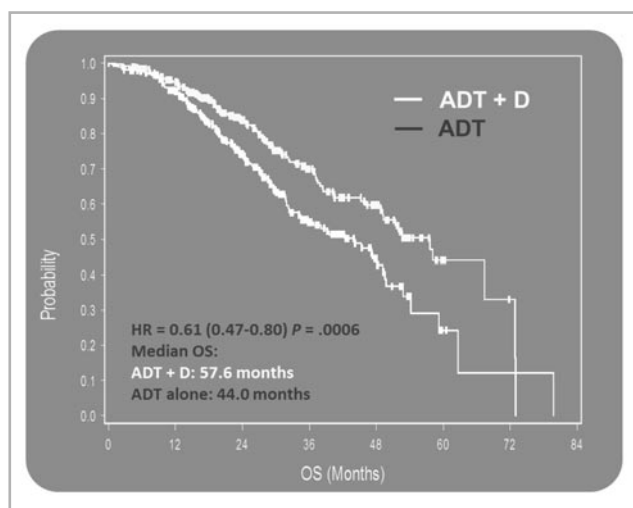
Ez a gyakorló orvos szempontjából döntési pontot jelent: milyen terápiával kezelje a beteget; milyen kritériumok figyelembevételével, és milyen terápiát indítson. Ez a kérdés különösen a prosztatarák késői, metasztatikus progrediáló stádiumában merül fel nagy jelentőséggel, ahol a terápia helyes megválasztása a beteg számára többlet-túlélést jelenthet, vagy a nem-helyes döntés a többlet túlélés lehetőségének elvesztését jelentheti. A döntési algoritmus egyértelmű: amennyiben a hormon-érzékeny sejtek túlsúlyára utaló jelek vannak, úgy a hormonterápia választása a jó döntés, amennyiben azonban a hormon-rezisztens sejtek túlsúlya jellemző, úgy a kemoterápia a megfelelő választás (3. ábra).



3. ábra A prosztatarák javasolt kezelési algoritmus



2. ábra A hormon érzékeny és hormon-rezisztens sejtek együttes jelenléte a szövettani leletben [3]



4. ábra A CHAARTED vizsgálat túlélési eredményei [4]

Fontos megjegyezni, hogy a prosztatatarák hormon-rezisztens vagy hormon érzékeny voltára a klinikai kép alapján tudunk következtetni. Amennyiben az elsővonalbeli ADT terápia a progressziót kevesebb, mint 1 évig tudja visszatartani, emellett a PSA szint gyorsan emelkedik (megduplázódik) a Gleason érték magas, úgy arra kell számítani, hogy a hormonterápiára adott válasz elégtelen lesz, a szövettani leletben a gyorsan osztódó, agresszív tumorsejteket fogunk találni, ezért ilyenkor az azonnali kemoterápia tud többlet túlélést adni a betegnek. Ez a megfigyelés a CHARTEED vizsgálatban nyert bizonyítást ahol a hormon

és kemoterápia együttes alkalmazása egyedülálló mértékben növelte meg a betegek túlélését a monoterápiához képest (4. ábra).

Noha a prosztatatarák gyógyszeres kezelésében az utóbbi években jelentős eredmények születtek, a lokálisan és metasztatikusan kiterjedt daganatos betegség a jelenlegi új lehetőségeink mellett is egyelőre gyógyíthatatlan betegség maradt, bár a betegség egyre pontosabb ismerete, a szűrési lehetőségek ismerete és elérései, az újabb kezelési lehetőségek, gyógyszerek révén az átlagos túlélés várhatóan nőni fog.

## IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Kohli M., Tindall D. J.: New developments in the medical management of prostate cancer, *Mayo Clin Proc*, 2010; 85:77–86.
- [2] Prof. Dr. Szilvási István: Radioizotóp terápia alfasugárzókkal: a Ra-223 izotóp sikere a prosztatatarák csont metastázisainak kezelésében, *IME XIII. évfolyam 3. szám* 2014. április
- [3] Beltran H.: Molecular Characterization of Neuroendocrine Prostate Cancer and Identification of New Drug Targets, *Cancer discovery* 2011; 1: 487-495
- [4] Sweeney C., Chen Y-H, Carducci MA, et al.: Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial, *J Clin Oncol*, 2014; 32(5s): (suppl; abstr LBA2).

## A SZERZŐ BEMUTATÁSA



**Dr. Gécz Lajos** Országos Onkológiai Intézet, "C" Belgyógyászati-Onkológiai és Klinikai Farmakológiai Osztály. Felsőfokú tanulmányait 1974-ben a Pécsi Orvostudományi Egyetemen kezdte, orvosi diplomát 1980-ban kapta meg. 1980-ban Nagykanizsán, a Városi Kórház II. Belgyógyászati osztályán kezdett dolgozni, 1985-ben a Pécsi Orvostudományi Egyetemen Belgyógyászatból tett szakvizsgát.

Az Országos Onkológiai Intézet Kemoterápiás Osztályára 1988 novemberében került, ahol Prof. Dr. Eckhardt Sándor vezetése alatt ismerte meg a klinikai onkológia és klinikai farmakológia alapjait. Klinikai onkológiából 1991 februárjában, a HIETE Klinikai Onkológiai Tanszékén tett szakvizsgát. 1991. december és 1992. december között Párizsban, az ARC (Association pour la Recherche sur le Cancer) ösztöndíjasaként dolgozott, majd 1995. márciusban klinikai farmakológiából tett szakvizsgát. 1998-ban főorvosi kinevezést kapott.

1998. november és 2000. november között ösztöndíjasaként Franciaországban, Lyonban, a Léon Bérard onkológiai centrumban dolgozott és a Claude Bernard egyetemen egy éves speciális onkológiai képzésén vett részt (Attestation Spécialisée en Oncologie Medical). „Clinical Prognostic Factors and Investigation of Chemoresistance in Testicular Cancer” címmel Szegeden a Szent-Györgyi Albert Tudományegyetemen 2004-ben PhD minősítést szerzett. Jelenleg az Országos Onkológiai Intézet Kemoterápia C és Klinikai Farmakológiai osztályán dolgozik, 2012. februártól, mint osztályvezető. Az osztály fő profilja a klinikai farmakológiai vizsgálatok mellett az uro-onkológiai daganatok kezelése. Az osztály a heredaganatos betegek kemoterápiás kezelésének országos központja. Tagja a Magyar Onkológusok Társaságának (MOT), a Magyar Onkológusok Gyógyszerterápiás Tudományos Társaságának (MAGYOT). A Magyar Onkológusok Társaságának elnökségi tagja 2007-től, a MAGYOT elnöke 2010-től 2012-ig. A Magyar Onkológusok Társasága elnöke.