

A kasztráció rezisztens prosztatarák új gyógyszeres kezelési lehetőségei

Dr. Géczy Lajos, Országos Onkológiai Intézet

A kasztráció rezisztens prosztatarák kezelése lehetőségei az utóbbi 3-5 évben drámaian megváltoztak. A cabazitaxel második vonalú kemoterápiája mellett hormonális készítmények mutattak hatékonyságot és jobb tolerálhatóságot, valamint pozitív eredményeket igazoltak docetaxel alkalmazása előtt kasztráció rezisztens prosztatarák esetén. Összefoglalónk a COU-AA-302, a PREVAIL és a TROPIC vizsgálat eredményeit mutatja be. A rendelkezésre álló készítmények optimális szekvenciájának alkalmazása további vizsgálatok tárgya. A prediktív biomarkerek felfedezése csökkenteni fogja a kezelés költségeit, és tolerálható toxicitás mellett növeli azok hatékonyságát.

The therapeutic landscape of metastatic castration-resistant prostate cancer has been dramatically changed in the past 3-5 years. In addition to cabazitaxel as second line chemotherapy, new hormonal therapies have demonstrated efficacy and presented better tolerated therapy options after docetaxel treatment. New studies with these hormonal agents demonstrated also positive results before docetaxel therapy in case of castration-resistant prostate cancer. This review presents the results of COU-AA-302, PREVAIL and TROPIC trial. The optimal sequencing of these agents now suitable for this patient population require further studies. Development of predictive biomarkers for each of the therapies will reduce cost, enhance outcomes and optimize toxicities.

REZISZTENCIA MECHANIZMUSOK KASZTRÁCIÓ REZISZTENS PROSZTATARÁKBAN

A kasztráció rezisztens prosztatarák jelenleg finanszírozott kezelése a docetaxel – prednisolon kombináció. A TAX 327 klinikai vizsgálat volt az első, mely túlélési előnyt igazolt a korábbi tüneti kezelést jelentő mitoxantron – prednisolon kezeléssel szemben. A rezisztencia mechanizmusának kutatása rávilágított arra, hogy a daganatsejtek többsége továbbra is hormonális vezérlés alatt áll, és a tesztoszteron más módon, de jelentősen meghatározza és irányítja működésüket. A rezisztencia mechanizmus egyik formája az androgén receptor (AR) gén fokozott működése, expressziója, mely az AR számának növekedését, illetve stabilitását eredményezi. Az AR génátrendeződés különféle AR variánsokat (ARv) eredményez, melyek alapvetően megváltoztathatják a receptor működését. Egyes ARv-ligandok függetlenül aktivációt eredményeznek, mások antiandrogén, vagy endogén szteroid hatására jönnek működésbe, a daganatos beteg-

ség progresszióját eredményezve. Egy másik rezisztencia mechanizmus esetén a daganatsejtek autokrin módon képessé válnak intracelluláris tesztoszteron képzésére. További lehetséges mechanizmus egyes tumor szupresszor gének (p53, PTEN) működésének kiesése vagy fúziós gén produktumok AR-al történő interakciója. A TMPRSS2-ERG gén az egyik leggyakoribb génátrendeződés, amely már a prosztatarák korai stádiumában kimutatható, és jelen van a keringő tumor sejtekben (CTC) is. Az ETS az ERG transzkripciós géncsalád és a transzmembrán szerin 2 proteáz (TMPRSS2) fúziója révén jön létre. Jelenléte általában rossz prognózist jelent. Bizonyos ERG alteráció (Edel és Esplit) azonban közepes és jó prognózissal párosul. A daganat progressziójában jelentőséget tulajdonítanak a c-MET receptor aktiválódásának, a neoangiogenezisben résztvevő VEGF, KIT, FLT3, RET receptor kináz aktiválódásának is. A stressz indukálta protein, a hő shock protein (Hsp27) jelentőségét is kimutatták, speciális gátlásuk oligonukleotidokkal (OGX-11, OGX427) hipotézist igazoló klinikai kutatás tárgya. Az LHRH receptorok a CRPC sejtek felszínén nagy számban vannak jelen, mely a célzott kezelés biológiai alapja lehet.

A KASZTRÁCIÓ REZISZTENS PROSZTATARÁK KEMOTERÁPIA ELŐTTI ÚJ HORMONÁLIS KEZELÉSI LEHETŐSÉGEI

Abirateron acetát

Az abirateron (AA) a mellékvese, a here és a tumor sejtek androgén képzését egyaránt gátolja, mely androgén szükséges a prosztatarák növekedéséhez. Az abirateron a CYP17 enzim szelektív gátlója, a szteroid szintézis több szintű gátlása révén csökkenti az androgén képződést. Az androgén hiány a sejtek osztódásának gátlása révén a daganat növekedésének gátlásához vezet, a beteg átlagos túlélésének növekedésével jár. A COU-AA-301 vizsgálat igazolta az AA hatékonyságát docetaxel kezelés után, kasztráció rezisztens betegekben. A teljes túlélésben (OS), a progressziómentes túlélésben (PFS), valamint minden másodlagos végpontban (PSA progresszióig eltelt idő, PSA válasz, fájdalom kontroll) az AA+prednisolon statisztikailag jelentős előnyt eredményezett a placebo+prednisolon kezeléssel szemben.

A COU-AA-302 vizsgálat placebo kontrollált, kettős vak, randomizált, nemzetközi fázis III vizsgálatba 1088 tünetmentes, vagy enyhe tünetekkel rendelkező kemoterápia naiv kasztráció rezisztens prosztatarákos, jó általános állapotú (ECOG 0-1) betegeket választottak be. A betegek egyik csoportja (n: 546) AA + prednisolon, a másik placebo + prednisolon (2x5 mg) per os kezelést kapott. Az elsődleges vég-

pont a radiológiai PFS és az OS voltak. A végleges értékelésnél 49,2 hónap betegkövetés után az OS 34,7 versus 30,3 hónap volt az AA javára ((HR:0,81, $p=0,00033$). Az AA szignifikánsan csökkentette a halálozás rizikóját a placebohoz képest. A túlélés növekedés minden alcsoportban megfigyelhető volt. A kezelés átlagos ideje az AA csoportban 13,8 hónap, a placebót kapóknál 8,3 hónap, a dózis redukció 7% versus 2% volt. Az AA csoport 546 betegből 354 (65%), a placebo csoportban 542 betegből 387 (71%) halt meg a betegség progressziója miatt. Progressziót követően 238 beteg a placebo csoportból AA kezelésben részesült, 93 crossover, 145 további, vizsgálaton kívül alkalmazott terápiában. A betegek 67%-a az AA karból, 80%-a a placebo csoportból kapott egy vagy kettő további kezelést, a két csoport között azonban a kezelések tekintetében különbség nem volt.

Multivariációs értékeléskor az OS vonatkozásában a kiindulási PSA érték, a laktát dehydrogenáz, az alkalis foszfátáz, a hemoglobin, a csontáttétek megléte és a beteg kora prognosztikai jelentőséggel bírtak. Az AA hatás független volt a Gleason score, valamint a megelőző hormonkezelés időtartamától. Az AA jelentősen késleltette a fájdalom miatt alkalmazott opiát kezelés elkezdésének időpontját is ($p < 0,0001$). Mellékhatások tekintetében a COU-AA 301 vizsgálatban észlelt mellékhatás profiltól lényeges eltérést nem észleltek. Mellékhatást az AA karon 100%-ban, a placebo karon 97%-ban figyeltek meg. Grade 3-4 mellékhatás 45% versus 46%, súlyos mellékhatás 28% versus 38%, halálhoz vezető mellékhatás 4% versus 3% volt. Mellékhatás miatt a kezelést 13% versus 10%-ban kellett befejezni.

Enzalutamid

Az enzalutamid a hormon-receptorkötődést, a hormon-receptor komplex sejten belüli transzportját és DNS-hez kötődését gátolja. Az AFFIRM fázis III klinikai vizsgálatban kasztráció rezisztens prosztatarakos betegek docetaxel kezelése után vizsgálták a szer hatékonyságát. Az elsődleges végpont a teljes túlélés (OS) volt. Az medián túlélés az enzalutamid karon 18,4, a placebo karon 16,6 hónap volt, a különbség statisztikailag jelentős ($p < 0,001$), az enzalutamid kezelés a halálozás kockázatát 37%-kal csökkentette. Az átlagos túlélési idő javulása minden alcsoportban megfigyelhető volt (kor, ECOG státusz, fájdalom erőssége < 4 versus ≥ 4 , előzetes hormon vagy kemoterápiás kezelés, áttétek elhelyezkedése, stb.). A másodlagos végpontokban is az enzalutamid kezelés eredményesebb volt a placebohoz képest. Másodlagos végpont a PSA szint csökkenés, a lágyszeken észlelhető klinikai hatékonyság, az életminőség javulás, PSA progresszióig eltelt idő, radiológiai progresszióig eltelt idő, csonttal kapcsolatos események alakulása volt.

A PREVAIL fázis III klinikai vizsgálat

Az enzalutamid kompetitíve gátolja az AR-ligand kötőhelyét, gátolja az AR transzlokációját a sejtmaghoz, az AR cofaktorok összegyűjtését, valamint az AR DNS-hez kötődését.

A PREVAIL vizsgálat kettős vak, multicentrikus, fázis III klinikai vizsgálatba 1717 beteget választottak be. A betegek

terápia naivak voltak, és kasztráció rezisztens prosztatarák miatt kaptak kezelést. Az elsődleges végpontok a PFS és az OS voltak. A betegek ECOG státusza 0-1 volt, tünetmentes vagy enyhe tünetekkel. A vizsgálatot az interim analízis után leállították, mikor 540 haláleset után az aktív kar hatékonysága igazolódott. A betegek két csoportban enzalutamid (160 mg) vagy placebo per os kezelést kaptak. A PFS 12 hónap betegkövetés után 65% volt az enzalutamid és 14% a placebo karon (HR:0,19; $p < 0,001$). Az enzalutamid a progresszió rizikóját 81%-kal csökkentette. Az enzalutamid karon 626 beteg (72%), a placebo karon 532 beteg (63%) élt a vizsgálat kiértékelése idején, ami a halálozás 29%-os redukcióját jelentette ($p < 0,001$). Az átlagos radiológiai PFS a placebo karon 3,9 hónap volt, az enzalutamid karon még nem értékelték. Az enzalutamid hatékonysága minden másodlagos végpontban igazolódott, a citotoxikus kezelésig eltelt idő (HR:0,35) az első csonttal kapcsolatos eseményig eltelt idő (HR:0,72) a komplett és részleges lágyszek válasz (59% versus 5%), a PSA progresszióig eltelt idő (HR:0,71), az 50%-os PSA csökkenés tekintetében (78% vs. 3%). A leggyakoribb mellékhatás a fáradékonyság és a hipertenzió volt. A kalkulált OS 22 hónapos betegkövetés mellett 32,4 versus 30,2 hónap volt az enzalutamid kezelés javára. Kevesebb haláleset fordult elő az enzalutamid csoportban, mint a placebo karon (28% vs. 35%). Az enzalutamid kezelés a halálozás rizikóját 29%-kal csökkentette a placebo kezeléshez képest.

A PREVAIL vizsgálat igazolta az enzalutamid túlélésre gyakorolt kedvező hatását tünetmentes vagy tünete szegény kasztráció rezisztens, kemoterápia naiv betegeken, elfogadható mellékhatás profil mellett.

KASZTRÁCIÓ REZISZTENS PROSZTATARÁK KEMOTERÁPIÁS KEZELÉSE DOCETAXEL UTÁN

A cabazitaxel (XRP6258) egy szemi-szintetikus taxán, a 10-deacetyl baccatin III diészter izomerje. A taxánokhoz hasonlóan a tubulinokhoz kötődve gátolja a microtubulus depolimerizációját, a sejtosztódást a sejtciklus leállítása révén. Az ATP dependens pumpához (P-gp) kis affinitást mutatott, ezért választották további vizsgálatokhoz. A P-gp pumpa a felelős a docetaxel és paclitaxel rezisztenciáért, mert ez a mechanizmus pumpálja ki a sejtekből a gyógyszert, jelentősen csökkentve hatékonyságát. A korábbi két elődjéhez képest a cabazitaxel a vér-agy gáton is átjut. A cabazitaxel in vitro nagyobb hatékonyságot mutatott számos egér és emberi daganatos sejtvonalon. docetaxel rezisztens sejtvonalon is hatásosnak találták. A TROPIC klinikai vizsgálat további előrelépést jelent a kasztráció rezisztens prosztata daganatok kezelésében, mely további túlélést igazolt, docetaxel adása alatt vagy azt követően észlelt progresszióban.

TROPIC vizsgálat egy prospektív, nyílt, fázis III multicentrikus klinikai vizsgálat, melyben hormon rezisztens docetaxel kemoterápiával kezelt randomizált betegek vettek részt, akik a kemoterápiás kezelés alatt vagy azt követően 6 hónapon belül progrediáltak. A vizsgálati karban 378, a kontroll karban 377 beteg vett részt. A vizsgálatban a betegek 10

mg prednisolon per os napi dózis mellett 12 mg/m²/3 hét mitoxantron iv. 15-30 perces infúzió), vagy cabazitaxel 25 mg/m²/3 hét (iv. 60 perces infúzió) kezelésben részesültek. Az elsődleges végpont a teljes túlélés (OS) volt. A mitoxantron kardiotoxicitása miatt maximum 10 kezelési ciklus volt engedélyezve. Cabazitaxel esetén a premedikáció i. v. antihisztamin, kortikoszteroid, és hisztamin H2 antagonisták alkalmazása volt. Az átlagos betegkövetés 12,8 hónap volt. Az átlagos túlélés 15,1 versus 12,7 hónap (p=0,0001), a progressziómentes túlélés 2,8 versus 1,4 hónap (p=0,0005), a tumor válasz 14,4 versus 4,4 % (p=0,0005), a PSA (30 %-os csökkenés) válasz 39,2 versus 17,8 % (p=0,0002), a tumor progresszióig eltelt idő 8,8 versus 5,4 hónap (p=0,0001), a PSA progresszióig eltelt idő 6,4 versus 3,1 hónap (p=0,0001) volt a cabazitaxellel kezelt betegek javára. A fájdalom kontroll és a fájdalom progresszióig eltelt idő a két karban azonos volt. A nem hematológiai toxicitás tekintetében a hasmenés 47%, a fáradékonyság 37%-ban fordult elő. A perifériás neuropátia – alacsonyabb, mint docetaxel esetén – 14% volt. A vizsgálat alapján megállapítható, hogy a cabazitaxel és pred-

nisolon jelentős klinikai aktivitással rendelkeznek, növeli a metasztatikus kasztráció rezisztens prosztatarákos betegek átlagos túlélését docetaxel bázisú kemoterápia alatti progresszió vagy a docetaxel kezelést követő relapszus esetén.

ÖSSZEFOGLALÁS

A kasztráció rezisztens prosztatarák gyógyszeres kezelésében az utóbbi években jelentős eredmények születtek. Ennek ellenére a betegség továbbra sem gyógyítható. A kezelés célja a beteg túlélésének növelése, jó életminőség megtartása mellett. Bár több olyan hatékony kezelési lehetőség áll rendelkezésre, mely a klinikai vizsgálatok tanulságai alapján a beteg túlélését javítja, az optimális kezelési szkevénya nem ismert. Nagy valószínűséggel, – a daganat eltérő biológiai tulajdonsága miatt, – ez személyenként eltérő lehet. Megfelelő prediktív biológiai markerek felfedezése segítheti a helyes terápia megválasztását, mely csökkentheti a kezelési költségeket, növeli annak hatékonyságát, optimális toxicitási profil mellett.

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 Belgyógyászból 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.

Folytatás a 34. oldalról

A kutatócsoport vezetője, Dr. Juhász Gabriella évtizedek óta kutat a migrén témakörében. PhD-dolgozatát a migrén biokémiai és genetikai aspektusairól írta, majd 2004-2011 között a manchesteri egyetemen dolgozott, ahol a képalakító vizsgálatokban is jártasságot szerzett. A kutatócsoportban három PhD-hallgatóval dolgozik, valamint Dr. Kőkönyei Gyöngyi pszichológussal, aki a testi betegségek lelki okait tanulmányozza. Munkájukat segíti a Neurológiai Klinika részéről Dr. Ertsey Csaba és Dr. Zsombók Terézia, valamint az MR Kutatóközpontból Dr. Kozák Lajos.

Dr. Juhász Gabriella abban bíz, hogy a támogatás három éve alatt munkájuk nemcsak a hazai kutatást viheti előre, hanem nemzetközi szinten is jelentős, új eredményeket mutatnak fel. Céljuk egyebek mellett, hogy felismeréseik lehetőségét nyújtsanak a migrénes rohamok megelőzésére, és olyan biokémiai mechanizmusokat tárjanak fel, melyek támpontot nyújthatnak későbbi gyógyszerfejlesztésekhez.

Forrás: *Semmelweis Egyetem Médiasarok*(szerző: Dobozy Pálma)