



Új megközelítések a metasztatikus prosztatata daganat onkológiai kezelésében

Ph.D. Tézis

/rövidített változat /

Dr. Küronya Zsófia

Témavezető:

Dr. Maráz Anikó, Ph.D.

**Szegedi Tudományegyetem
Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola**

**Szeged
2018.**

Bevezetés

A prosztatatarák a férfiak második leggyakoribb daganatos megbetegedése. A kimenetelt tekintve a kórlefolyás rendkívül heterogén. Az utóbbi évtized jelentős fejlődést hozott a kezelési lehetőségekben. Lokalizált daganat esetén a modern sugárterápia és az egyre hatékonyabb sebészi megoldások következtében a gyógyulási arány tovább emelkedett. Ennek ellenére jelentős azon betegek száma, akiknél a lokális ellátást követően jelentkezik progresszió, vagy már a diagnózis felállításakor metasztatikus a betegségük.

A metasztatikus prosztatadaganat kezelése kórélettanilag két stádiumra osztható: hormon-érzékeny és kasztráció-rezisztens szakaszra. A metasztatikus hormon-érzékeny prosztatadaganat (mHSPC) standard kezelése a közelmúltig a sebészeti vagy gyógyszeres kasztrációval előidézett androgén depriváció volt (ADT). Kasztráció-rezisztens stádiumban a jelenleg elérhető törzskönyvezett kezelési lehetőségek: sipuleucel-T, enzalutamid, abirateron, docetaxel, kabazitaxel és a rádium-223. Az elmúlt években végzett klinikai vizsgálatok eredményeként paradigmaváltás ment végbe, amely a mHSPC standard kezelésében új távlatokat nyitott. A CHAARTED és STAMPEDE vizsgálatokban a docetaxel és az ADT kombinációja túlélési előnyt mutatott mHSPC-ban szenvedő betegeknél, a csak önmagában alkalmazott ADT -val szemben. A LATITUDE fázis III-as kettős vak vizsgálat kedvező eredményei alapján az ADT mellett alkalmazott korai abirateron kezelés is a standard kezelés részévé vált, az újonnan felismert magas kockázatú mHSPC-ban szenvedő betegek terápiájában. Nagy volumenű betegség esetén ADT és docetaxel vagy (ha a Gleason pontszám ≥ 8) abirateron vagy csak ADT, kis volumenű betegség esetén pedig ADT monoterápia vagy – magas kockázatú betegeknél – ADT és abirateron kombinációja javasolt. Fentiek miatt gyakran szembesül a klinikus azzal a problémával, hogy - különösen a kiterjedt betegség esetén - melyik kezelést válassza.

A terápiás választ és a klinikai kimenetelt jelző potenciális biomarkerek azonosítása továbbra is megoldásra vár mind a hormonszenzitív, mind a kasztráció-rezisztens fázisban. Az utóbbi években számos retrospektív vizsgálat foglalkozott olyan faktorok azonosításával, amelyeknek prediktív értéke lehet a terápiás döntések optimalizálásában. Az egyik ilyen faktor, a taxán rezisztencia kialakulásához köthető génmódosulás az ETS transzkripciós faktor családnhoz tartozó ERG(ETS-related gene) fokozott expressziója, amely egy androgének által szabályozott 5' partner gén, a TMPRSS2-vel való visszatérő génfüzióból ered. A TMPRSS2-ERG fúziós gén a leggyakoribb ETS gén átrendeződés prosztatadaganatban, amely a betegek mintegy 50%-

ban kimutatható. Figyelemre méltó megállapítást tett Galletti és munkacsoportja, miszerint az ERG overexpresszió kasztráció rezisztens prosztata carcinomában (CRPC) a taxánokkal szembeni csökkent érzékenységgel társul *in vitro* és *in vivo* is. Az ERG státusz megállapítása tehát személyre szabott stratégiát tesz lehetővé, és elősegítheti a docetaxel kemoterápiára adott terápiás válasz és a klinikai kimenetel előrejelzését. Az eddig megjelent tanulmányok döntő többsége azonban a kasztráció-rezisztens szakaszra fókuszált. Jelenleg nem egyértelmű, hogy a metasztatikus CRPC-ban szerepet játszó biomarkereknek vajon lehet-e prediktív értékük a hormonszenzitív fázisban alkalmazott korai docetaxel kezelés kimenetelében.

A csontáttétellel rendelkező metasztatikus kasztráció rezisztens prosztata carcinomában (mCRPC) szenvedő betegnél gyakran következnek be csonttal kapcsolatos események (SRE), például patológiás törés vagy gerincvelő-kompresszió, amelyek a mortalitás fő előidézői. A legújabb kutatásoknak köszönhetően ezek az események késleltethetőek. Az α -sugárzó ^{223}Ra az első olyan radionuklid kezelés, mely fázis III-as, randomizált, dupla-vak, placebo-kontrollált klinikai vizsgálatban (ALSYMPCA) az SRE-k előfordulási gyakoriságának csökkentése mellett a betegek átlagos túlélését is szignifikánsan megnövelte. A rádium-223 egy kalciumot utánzó, alfa-kibocsátó radiofarmakon, amely szelektíven célozza a csontot, kifejezetten a csontmetasztázisokat, miközben megkíméli az egészséges szöveteket. Az alfa részecskék hatótávolsága jóval rövidebb, mint a béta-részecskéké, ezáltal kevésbé károsítják az egészséges szöveteket. Az ALSYMPCA vizsgálat eredményei alapján az FDA 2013. májusban engedélyezte a rádium-223 alkalmazását olyan betegek számára, akik tüneteket okozó csontáttétetes, kasztráció-rezisztens prosztatarákban szenvednek és nincs ismert viszcerális metasztázisuk. A rádium-223 Magyarországon 2014 júliustól egyedi elbírálás alapján érhető el.

Jelenleg a fent említett rádium- 223-as terápián kívül a mCRPC kezelésében rendelkezésünkre áll docetaxel kezelést követően a kabazitaxel, az enzalutamid és az abirateron, míg prekémoterápiás, tünetmentes vagy enyhe tünetes indikációban az enzalutamid és az abirateron. Az abirateron indikációs köre, ahogy korábban említettük, kibővült, 2017-től magas kockázatú, újonnan felismert mHSPC-ban szenvedő betegek is kaphatják a kezelést. Az új indikációval a kezelési szekvenciák átíródnak mCRPC-ban. A klinikus számára komoly kihívást jelent a személyre szabott terápia. A cél mindenképpen az lenne, hogy a lehető legjobb életminőség biztosítása mellett aknázzuk ki az összes terápiás vonalban rejlő lehetőséget. Ennek elengedhetetlen feltétele, hogy a betegség lefolyása során az egyes stádiumokban, illetve adott kezelés alatt megfelelően értékeljük a progressziót.

A docetaxel törzskönyvező vizsgálatában a lágyszövet progressziót még a WHO rendszer alapján értékelték, a kabazitaxel vizsgálatánál már a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 1.1-t alkalmazzák. A prekemoterápiás abirateron/enzalutamid vizsgálatokban a progresszió értékelésénél PCWG (Prostate Cancer Working Group) 2 ajánlásait vették figyelembe. A PCWG2 legfontosabb üzenete, hogy önmagában a PSA progresszió nem lehet indoka a kezelés megszakításának radiológiai vagy klinikai progresszió nélkül. 2016-tól a klinikai vizsgálatok megtervezésénél már a PCWG3 rendszere van érvényben. A PCWG3 – szem előtt tartva az egyedi metasztatikus léziók biológiai heterogenitását – szerint külön kell kezelni a progresszió dokumentálását és a terápia megszakítására irányuló döntést. A PCWG3 éppen ezért bevezette a „klinikailag már nem hatékony” (no longer clinically benefiting: NLCB) terminust az értékelésbe, amely alatt azt értjük, hogy a terápiát mikor és pontosan milyen okokból szakították meg. Ez a végpont lehetővé teszi, hogy kezelőorvos egyedileg döntsön a terápia folytatásáról radiológiai vagy biokémiai progresszió esetén, ha kedvező klinikum mellett a progresszió lassításától további haszon várható.

2. Célkitűzések

Az értekezés elsődleges célja metasztatikus prosztata daganatban a személyre szabott terápia elősegítése, a betegek életminőségének javítása, jobb túlélési lehetőségek biztosítása.

2.1. Vizsgálatunk során a klinikai paraméterek, valamint az ERG expresszió és az ADT-hoz kombinált docetaxel kemoterápia kimenetele közötti lehetséges összefüggést vizsgáltuk mHSPC-ben szenvedő betegek körében.

2.2 A vizsgálat konkrét célja a rádium-223 hatékonyságának és biztonságosságának megállapítása, és a fájdalom-intenzitás változásának vizsgálata volt rádium-223 kezelés során.

2.3. Posztkemoterápiás indikációban abirateron + prednisolon (AA+P) kezelésben részesülő, mCRPC-ban szenvedő betegek körében vizsgáltuk a teljes túlélést a PSA (prosztata specifikus antigén) és radiológiai progresszióig, klinikai progresszióig kontra csak a radiológiai progresszióig folytatott kezelés esetén.

3. Betegek és módszerek

3.1. Az ERG expresszió potenciálisan megjósolhatja a docetaxel kemoterápiával kombinált ADT eredményességét mHSPC-ben

A korai docetaxel kezelésben részesülő betegek bevonására 2014. augusztus 1. és 2017. október 31. között került sor az Országos Onkológiai Intézetben és a Szegedi Tudományegyetem Onkoterápiás Klinikáján. A betegek intravénás docetaxel kemoterápiában (docetaxel háromhetente, 75 mg/m² dózisban 6 cikluson keresztül, toxicitástól függően, prednisolon nélkül) részesültek, az ADT indítását követő 120 napon belül. A fizikális és laborvizsgálatokra három hetenként került sor. A nemkívánatos események súlyosságát az amerikai CTCA (Common Terminology Criteria for Adverse Events) 4.0 verziója alapján értékeltük. A betegek általános állapotát az ECOG skála alapján határoztuk meg. Az adatokat 2014. augusztusától prospektíven gyűjtöttük. A végpontokat 8-12 héttel a kemoterápia befejezését megelőzően és követően értékeltük, fizikális vizsgálat, PSA mérés, csontscan és mellkasi-hasi-medencei CT vizsgálat segítségével. A terápiás választ és az után követést a PCWG2 kritériumrendszernek megfelelően értékeltük. A megfelelő választ a kiindulási PSA érték legalább 50%-os csökkenéseként határoztuk meg. A relapszus mentes túlélést (relapse-free survival, RFS) és a teljes túlélést (overall survival, OS) a kemoterápia indítása és a kasztráció-rezisztencia kialakulásának időpontja, illetve a halálozás között eltelt időként definiáltuk. A korai progresszióknak a CRPC-nek a kemoterápia indítását követő 12 hónapon belüli kialakulását tekintettük. A kemoterápia előtt immunhisztokémiai (IHC) vizsgálatokkal meghatároztuk az ERG kvantitatív expresszióját.

3.2. Az első 41, csontfájdalomban szenvedő, rádium-223-mal kezelt mCRPC beteg retrospektív elemzése az Országos Onkológiai Intézetben

Ezen egycentrumos, retrospektív vizsgálatot az Országos Onkológiai Intézetben valósítottuk meg. 2014. július 23 és 2016. február 23-a között tünetekkel járó csontmetasztázis miatt rádium-223 kezelésben részesülő mCRPC-ban szenvedő betegeket vontunk be az elemzésbe. A betegek intravénás rádium-223 kezelést kaptak, 50 kBq/kg dózisban, 28 naponként egy percig, maximum 6 cikluson keresztül. Az elektronikus kórlapokból kinyertük a betegek demográfiai és kiindulási jellemzőit, laboratóriumi, PSA és alkalikus foszfatáz (ALP) értékeit,

kezelési kimenetelüket, a kezeléssel kapcsolatban felmerült nemkívánatos eseményeket és a fájdalom intenzitásában beállt változásokat. A betegek általános állapotát az ECOG teljesítménystátusz skálával mértük fel a rádium-223 kezelés előtt. A fájdalom intenzitását szubjektíven állapítottuk meg; a csontfájdalomban bekövetkezett változásokat a ‘növekedő’, ‘változatlan’, ‘csökkenő’ vagy ‘teljesen megszűnt’ kategóriákba soroltuk be.

3.3. Proszтата-specifikus antigén (PSA) és radiológiai progressziót mutató metasztatikus kasztráció-rezisztens prosztatadaganatban szenvedő betegek abirateron+prednisolon kezelésének folytatása: retrospektív, megfigyeléses, egycentrumos vizsgálat

Az Országos Onkológiai Intézetben az első AA+P kezelés 2011. április 21-én indult el egy „korai hozzáférés” vizsgálat keretében (NCT01217697). 2012. októberében az AA általánosan elérhetővé vált Magyarországon, egyedi méltányossági kérelem alapján. 2011. április 21. és 2014. november 5. között 116 beteg részesült AA+P kezelésben. Az AA+P adagolását a kezelési protokoll szerint alkalmaztuk, naponta 1000 mg AA és 10 mg P dózisban. Minden beteg ECOG 0 vagy 1 teljesítménystátusszal rendelkezett. A klinikai vizsgálatban résztvevő betegeket (T) (n=56) a radiológiai progresszió (PRP) túl, klinikai progresszióig kezeltük.

A „korai hozzáférés” protokollja (early access protocol, EAP) alapján klinikai progresszióról akkor beszélünk, ha az alább felsorolt változások közül valamelyik jelentkezik:

- erősödő csont metasztázis okozta fájdalom (BPI-SF numerikus pontrendszer alapján)
- szkeletális esemény megjelenése (patológiás fraktúra, gerincvelő kompresszió, palliatív besugárzás a csontrendszerre, ortopédiai beavatkozás)
- prednisolon dózisának megemelése vagy váltás egy potensebb glükokortikoidra, mint pl. dexamethason prosztata daganattal összefüggő tünetek enyhítése céljából, mint például fáradékonyság, fájdalom
- ha az orvos úgy ítéli meg, hogy új szisztémás terápia megkezdésére van szükség

A nem-klinikai vizsgálati csoportban (N) (n=57) a kezelést csak a PRP-ig folytattuk. A laboratóriumi paramétereket és a mellékhatásokat négyhetenként értékeltük, a hatékonyságot

(CT, csont-scan, PSA) háromhavonta. A kezelés végpontjait és a nemkívánatos eseményeket retrospektíven értékeltük a betegek kórlapja alapján.

4. Eredmények

4.1. Az ERG expresszió potenciálisan megjósolhatja a docetaxel kemoterápiával kombinált ADT eredményességét mHSPC-ben

A vizsgálatba összesen 55 beteget válogattunk be, átlagos életkoruk $65,6 \pm 1,1$ (43–79). A betegek többsége (94,5%) nagy volumenű betegségben szenvedett a CHARTED tanulmány definíciója alapján. A legtöbb beteg legalább 8-as Gleason pontszámmal rendelkezett, átlagosan $8,67 \pm 0,14$. A teljesítményszűrés általában jó volt (ECOG 0: 67,3%; ECOG 1: 27,3%), ECOG 2 státuszt csak 3 esetben regisztráltunk (5,5%). Diagnóziskor a betegek átlagos PSA szintje $629,6 \pm 161,7$ ng/ml volt. A prosztatadaganat hisztológiai típusa minden esetben adenocarcinoma volt. Az ADT indítása és a docetaxel kezelés kezdete között eltelt idő átlagosan $73,9 \pm 3,9$ nap volt. A betegek átlagosan $5,69 \pm 0,17$ docetaxel ciklust kaptak. Általánosságban az RFS és az OS $10,5 \pm 3,2$ hónapnak, illetve $40,4 \pm 8,9$ hónapnak mutatkozott. A tanulmány befejezéséig 17 beteg halálozott el (30,9%), közülük 14 a prosztatadaganat következtében, 2 a kemoterápiát követően kialakult tüdőgyulladás és ileus, 1 pedig a későbbiekben diagnosztizált előrehaladott végbélrák miatt. A betegség progresszióját többnyire emelkedő PSA szint jelezte 31 betegnél (56,4%), amely közül 19 (34,5%) csont, 8 (14,5%) vizszerális és 4 (7,3%) távoli nyirokcsomó metasztázisból adódott. Kasztráció-rezisztens prosztatadaganat 32 betegben (58,2%) alakult ki, közülük 23 esetben (az összes beteg 41,8%-a) a docetaxel indítását követő 12 hónapon belül. A kasztráció-rezisztens fázis kialakulását követően az átlagos OS $17,2 \pm 5,4$ hónapnak adódott. PSA csökkenést 51 esetben mutattunk ki (92,7%), $84,7 \pm 4,1$ ng/ml átlagos csökkenéssel. A PSA szint nadírja $34,0 \pm 19,8$ ng/ml volt, legalább 50%-os csökkenést 44 betegnél (80%) észleltünk. Az RFS/OS nem mutatott szignifikáns összefüggést az életkorral, a Gleason pontszámmal, a kiindulási PSA szinttel, az érintett szervek típusával és a docetaxel ciklusok számával sem. A teljesítmény státusz szignifikáns összefüggésben állt a klinikai kimenetellel: a 0-s ECOG státusszal rendelkező betegek körében átlagosan $17,9 \pm 4,6$ RFS-t és $40,43 \pm 9,4$ OS-t mértünk; az 1-es ECOG státusszal rendelkezők körében az átlagos RFS $8,9 \pm 2,1$, az átlagos OS $25,7 \pm 3,7$ volt, a 2-es ECOG státusszal rendelkezők körében pedig az átlagos RFS $9,1 \pm 6,6$ és az átlagos OS $10,2 \pm 7,5$ volt. Jelentős különbségek mutatkoztak az RFS és az OS tekintetében a jó PSA

választ mutató betegek (legalább 50%-os csökkenés a PSA szintben) és a jó PSA válasszal nem rendelkezők között (RFS: $16,8 \pm 2,3$ vs. $5,9 \pm 0,1$ hónap, $p < 0,001$; OS: $40,4 \pm 12,2$ vs. $11,6 \pm 0,8$ hónap, $p < 0,001$). A docetaxel indításától számított 12 hónapon belüli progresszió rosszabb OS-sal járt a 12 hónapon túl jelentkező progresszióhoz képest ($17,97 \pm 7,6$ hónap vs. $40,4 \pm 8,9$ hónap, $p < 0,001$). Az RFS $16,8 \pm 3,6$ hónap volt; ERG expressziót 21 betegnél (42%) észleltünk. Az ERG pozitívitas szignifikáns összefüggést mutatott a jobb RFS-sel az ERG negativitással szemben (a medián RFS: 26,0 vs. 11,4 hónap, $p = 0,030$). Az ERG pozitívitas szintén szignifikáns összefüggésben állt a korai progresszió alacsonyabb gyakoriságával: 12 hónapon belüli progressziót 5 ERG-pozitív betegnél és 16 ERG-negatív betegnél diagnosztizáltunk. ($23,8\%$ vs. $55,2\%$, $p = 0,026$). Nem mutatkozott statisztikailag szignifikáns összefüggés az ERG státusz és az OS között ($p = 0,107$). Nemkívánatos események 28 betegnél (50,9%) fordultak elő, legtöbbször a docetaxel kezelés első ciklusát követően (23 esetben, 41,8%). A leggyakoribb nemkívánatos események közé az alopecia, az anémia és a hasmenés tartozott. Legtöbb nemkívánatos esemény 0–1 besorolású és konzervatívan kezelhető volt. A nemkívánatos események miatt egyik betegnél sem kényszerültünk a docetaxel kezelés felfüggesztésére.

4.2. Az első 41, csontfájdalomban szenvedő, rádium-223-mal kezelt mCRPC beteg retrospektív elemzése az Országos Onkológiai Intézetben

2014. július 23. és 2016. február 23. között 41 beteg részesült rádium-223 kezelésben intézetünkben. A betegek átlagos életkora 72,2 év (SD: 7,1, 63–85 év) volt. A terápia kezdetén 23 beteg 0-s ECOG státusszal, 18 beteg 1-es ECOG státusszal bírt. Tíz betegnek kevesebb, mint 6 csont metasztázisa volt, közülük csak egy beteg esetében diagnosztizáltunk nyirokcsomó metasztázist. A 31 beteg közül, akik legalább 6 csont metasztázissal rendelkeztek, 4 betegnél észleltünk nyirokcsomó metasztázist is, a megengedett 3 cm-en belül. A kasztráció-rezisztens prosztataadaganat diagnózisától a rádium-223 kezelés indításáig eltelt átlagos idő 20,9 hónap volt (SD: 16,3). 24 beteg első vonalbeli kezelésként kapta a rádium-223-at (58,5%), 7 beteg másod-vonalbeli (17,1%), 3 harmad-vonalbeli (7,3%), 6 negyed-vonalbeli (14,6%), és egy beteg ötöd-vonalbeli kezelésként (2,4%). A betegeknél ezt megelőzően docetaxelt (16 beteg), abirateront (10 beteg), mitoxantront (5 beteg), kabazitaxelt (3 beteg) és enzalutamid (1 beteg) kezelést alkalmaztunk. Az alkalmazott ciklusok átlagos száma 5,5 (SD: 1,1) volt. Összesen 32 beteg részesült az előre eltervezett 6 ciklusban halasztás nélkül. 9 beteg kevesebb ciklust kapott hirtelen szívhalál (1 beteg), stroke (1 beteg), agyi metasztázis (3 beteg) és progresszió (4 beteg,

közülük kettőnél csontvelő-elégtelenség) miatt. A kezelés indításakor az átlagos PSA szint 307,2 ng/ml (SD: 525,7) volt, amely a kezelés végére 728,5 ng/ml-re (SD: 1277) emelkedett. A kezelés előtti átlagos ALP szint 521,1 U/L (SD: 728) volt, míg a kezelés végén mért utolsó átlagos ALP érték 245,1 U/L (SD: 283,5). 13 beteg emelkedett kiindulási ALP szinttel rendelkezett, közülük 30%-os ALP szint csökkenést 3 betegnél, 50%-os csökkenést 6 betegnél regisztráltunk, és összesen 9 beteg esetén normalizálódott az ALP szint. A rádium-223 kezelés leggyakoribb mellékhatásait szintén megvizsgáltuk. A nemkívánatos eseményeket a 3.0 verziójú CTCAE alapján kategorizáltuk. (1–4 fokozatok). A leggyakoribb nemkívánatos eseményt, az anémiát 11 esetben észleltük (26,8%), amely 3 esetben 1. fokozatú, 2 esetben 2. fokozatú és 6 esetben 3. fokozatú volt. Hányinger 9 betegnél (21,9%) jelentkezett, mindegyik esetben 1. fokozatú eseményként. Négy betegnél tapasztaltunk a kezeléssel összefüggésben kialakult hasmenést (9,8%), amely súlyossága 3 esetben 1. fokozatú, és egy esetben 2. fokozatú volt. Trombocitopénia 2 betegben (4,9%) alakult ki, mindkét esetben 2. fokozatú súlyossággal. A rádium-223 kezelés előtt, 40 betegnél alkalmaztunk nem-szteroid gyulladáscsökkentő szereket (NSAID) fájdalomcsillapításra. A betegek közel kétharmada (63,4%) csak egyféle fájdalomcsillapítót kapott, legtöbb esetben NSAID szereket (97,6%). A NSAID kezelés mellett 3 beteg részesült palliatív sugárterápiában, 5 kapott NSAID + gyenge opioid kezelést, 2 beteg kapott NSAID + gyenge opioid + radioterápia kezelést, 4 beteg NSAID + major analgeticum, egy beteg NSAID + major analgeticum + radioterápia kezelést és egy beteg csak gyenge opioid fájdalomcsillapításban részesült. Két beteg esetében növekedett a fájdalom intenzitása (4,8%), 6 esetben nem változott (14,6%), 15 betegnél csökkent (36,6%) és 18 beteg fájdalma teljesen megszűnt a kezelés végére (44%).

4.3. Prostatata-specifikus antigén (PSA) és radiológiai progressziót mutató metasztatikus kasztráció-rezisztens prostatadaganatban szenvedő betegek abirateron+prednisolon kezelésének folytatása: retrospektív, megfigyeléses, egycentrumos vizsgálat

A két csoport statisztikailag minden szempontból homogénnek bizonyult, egyedül a progresszió definíciójában és ebből következően a AA+P kezelés időtartamában tértek el. A paraméterek közül csak az AA+P kezelés időtartama mutatott statisztikailag szignifikáns különbséget. Többváltozós elemzés (logisztikus regresszió) alapján egyik paraméter sem volt statisztikailag szignifikáns a kohorsz típusára (N vagy T) nézve. 39,7 (95% CI 37,4-59,8) hónapos átlagos után követés elteltével a medián OS szignifikánsan hosszabb ($p=8 \times 10^{-7}$) volt a T csoportban az N csoporthoz képest: 21,9 (95% CI 16,9-25) vs. 12,5 (9,3-14,1) hónap. A PRP-

mentes túlélésben megfigyelt különbség nem volt szignifikáns. A medián PSA progressziómentes túlélés (PFS) 4,1 (2,8-7,6) és 4,6 (2,7-5,7) hónapnak ($p=0,90$) mutatkozott az N és a T csoportban. A medián radiológiai PFS 5,1 (3-7) és 5,7 (4,9-7,8) hónap ($p=0,29$) volt az N és a T csoportban. Az egyváltozós elemzés alapján az OS-re szignifikáns hatással volt a szisztémás kezelés jelenléte a docetaxel mellett, a fehérvérsejtszám, a neutrofil granulocita és a limfocitaszám, neutrofil granulocita - limfocita arány, a kiindulási ALP és LDH szint, az AA+P kezelést követő szisztémás terápia és a kohorsz típusa (N vagy T). A fenti (szignifikáns) változókat tartalmazza az OS többváltozós Cox regressziós elemzése. A kohorsz típusa mellett a kiindulási ALP szint és az AA+P kezelést követő szisztémás terápia az OS független prediktorának bizonyult. A PSA PFS-ra az egyváltozós elemzésben szignifikáns hatással volt 11 paraméter, de közülük csak 3 bizonyult szignifikánsnak a többváltozós COX regresszióban: a kiinduláshoz vagy az első hónaphoz viszonyított legalább 25%-os PSA szint-emelkedés 3 hónap után és a LDH egy hónap után, az első hónaphoz viszonyítva. A radiológiai PFS-re az egyváltozós túlélési elemzésben 14 változó volt szignifikáns hatással, és közülük csak a kiinduláshoz viszonyított legalább 25%-os ALP szintemelkedés 3 hónap múlva és PSA növekedés 1 hónap múlva bizonyult független prediktornak a többváltozós Cox elemzésben. A kezelést a résztvevők jól tolerálták. Más tanulmányokkal ellentétben a betegek körében nem jelentkeztek 3-4. fokozatú nemkívánatos események.

5. Megbeszélés

5.1. Az ERG expresszió potenciálisan megjósolhatja a docetaxel kemoterápiával kombinált ADT eredményességét mHSPC-ben

A korai docetaxellel kezelt mHSPC betegek csoportjában megvizsgáltuk a klinikai faktorok, az ERG expresszió és a docetaxel terápiára adott válasz közötti potenciális összefüggéseket. Az ERG pozitívitas és a jó PSA válasz jelentős összefüggést mutatott a jobb visszaesés-mentes túléléssel, és az ERG expresszió a korai progresszió alacsonyabb előfordulásával is korrelált. Az elmúlt években paradigmaváltás történt a mHSPC kezelésében, a docetaxel és abirateron megjelenése a hormon szenzitív szakaszban új perspektívákat nyitott. Azonban néhány szempontot figyelembe kell venni a docetaxel és az abirateron kiválasztása során: például a terápia várható időtartamát és költségeit.

A *TMPRSS2:ERG* génfúzióknak a docetaxel kemoterápiára adott válasz potenciális biomarkereként betöltött szerepét az ADT kezelésben részesülő mHSPC betegek körében számos szerző hangsúlyozta. Rajpar és *mtsai.* a fázis III-as GETUG-12 és GETUG-15 vizsgálatok adatait elemezték, amelyek az ADT melletti docetaxel kemoterápiának a magas kockázatú lokalizált és metasztatikus HSPC-ben betöltött szerepét értékelték. A docetaxel alapú kemoterápia mindkét adatbázisban összefüggést mutatott a jobb RFS-sel ERG pozitív betegekben, viszont ERG negatív betegekben nem, amely az ERG-nek a docetaxel kemoterápia hatékonyságának előrejelzésében biomarkerként betöltött lehetséges szerepére utal. Vizsgálatunkban az ERG pozitivitás szintén szignifikáns összefüggést mutatott a jobb RFS-sel és a korai progresszió alacsonyabb előfordulásával.

5.2. Az első 41, csontfájdalomban szenvedő, rádium-223-mal kezelt mCRPC beteg retrospektív elemzése az Országos Onkológiai Intézetben

A szimptomás mCRPC betegek kohorszában a rádium-223 hatékony fájdalomcsillapító hatást mutatott, enyhe mellékhatásokkal. PSA választ nem észleltünk, azonban a ALP szint szignifikánsan csökkent a kezelések végére. A fázis III-as, kettős vak elrendezésű ALSYMPCA vizsgálatba tünetekkel járó csontáttétes, kasztráció rezisztens prosztata daganatos betegeket vontak be, akik korábban docetaxel kezelésben részesültek, vagy azt nem vállalták, illetve arra alkalmatlanok voltak. A rádium-223 szignifikánsan növelte a teljes túlélést, az első szimptomás vázrendszeri eseményig eltelt időt. A rádium-223 leggyakoribb nemkívánatos mellékhatásai az ALSYMPCA vizsgálatban hányinger, hasmenés, hányás és perifériás ödéma voltak. A leggyakrabban előforduló hematológiai laboratóriumi anomáliák a rádium-223 karon: anémia, trombocitopénia és neutropénia. A rádium-223 kezelés hatékonyságával és biztonságosságával kapcsolatos klinikai tapasztalataink megegyeznek az ALSYMPCA vizsgálat eredményeivel. Betegeink nagy százalékban számoltak be a kezelés végére a csontfájdalom jelentős mérséklődéséről. Az ALSYMPCA vizsgálatban rádium-223 kezelés mellett a placebohoz képest szignifikánsan emelkedett a teljes ALP, és a PSA szint növekedéséig eltelt idő. Kohorszunkban a rádium-223 kezelés a kiindulási teljes ALP szint szignifikáns csökkenését eredményezte. A megnövekedett kiindulási ALP szinttel rendelkező betegek többségének (70%) ALP szintje a kezelés végére normalizálódott, ezen betegek 46%-ánál legalább 50%-os csökkenést lehetett megfigyelni. Az átlagos PSA szint a kezelés végére azonban növekedett. Megjegyzendő, hogy a rádium-223 kezelés nem a prosztata daganat kezelésére vagy progressziójának lassítására szolgál. Elsődleges célja a csontmetasztázisok kezelése és a

csontfájdalom csökkentése, ezáltal az életminőség javítása és a túlélés növelése. A rádium-223 kezelés csontmetasztázisra és csontfájdalom csökkentésére kifejtett hatékonyságának ellenőrzése során tehát a PSA szint változása helyett az ALP szint változását érdemes követni. Klinikai tapasztalataink azt mutatják, hogy a rádium-223 biztonságos és hatékony kezelési lehetőség csontmetasztázissal rendelkező mCRPC betegek számára. Vizsgálatunkban a rádium-223 kezelés a csontfájdalom intenzitásának szignifikáns csökkenésével járt, amelyhez a teljes ALP szint csökkenése társult. A tapasztalt nemkívánatos események többsége enyhe vagy mérsékelt volt.

5.3. Prosztata-specifikus antigén (PSA) és radiológiai progressziót mutató metasztatikus kasztráció-rezisztens prosztatadaganatban szenvedő betegek abirateron+prednisolon kezelésének folytatása: retrospektív, megfigyeléses, egycentrumos vizsgálat

Retrospektív vizsgálatunkban a PSA-n és a radiológiai progresszióon túli AA+P kezelés szignifikánsan javította a túlélést. Az irodalom áttekintésekor hasonló klinikai megfigyelést nem találtunk. A két alcsoport között különbség csak a progresszió definíciójában mutatkozott, ettől eltekintve homogének voltak. Jelen elemzés az OS prediktív faktorait is vizsgálta, így minden változó, amely az egyváltozós elemzésben hatással volt az OS-re, szerepelt a többváltozós Cox regressziós elemzésben is. A kohorsz típusa (T vagy N) mellett, a terápia kezdetén mért ALP szint és az AA+P kezelést követően kapott szisztémás kezelés is az OS független prediktorának bizonyult. A kemoterápia korszakában a betegek progresszióig történő kezelése alapelv volt. Az új kezelési lehetőségek megjelenésével ez a helyzet átalakulóban van. Egyes eredmények azt mutatják, hogy bizonyos körülmények között a terápia folytatása a betegség progresszióját követően is eredményes lehet. Az mCRPC kezelésében az androgén depriváció, a betegség progressziójától függetlenül egész életen át tartó terápia. Ez azon a feltételezésen alapul, hogy az androgén szupresszió felfüggesztése, az androgéntermelés újra indulásával, gyorsabb daganatnövekedés következhet be. Az AA+P kezelés során tapasztalt progresszió vagy rezisztencia részben a konstitucionálisan aktív androgén receptor (AR) splice variánsok megjelenésével magyarázható. Úgy tűnik, a DDX39B (vagy UAP56, az RNS-helikázok egyike) elősegítheti az AR splice variánsok megjelenését. Ugyancsak ismert, hogy az UAP56 a PI3K útvonal gátlásával down-regulálható. A PI3K-t gátló PX-866, egy wortmannin származék, melynek hatását AA+prednisolon kezelésben részesülő mCRPC betegeken vizsgálták, de a PX-866-tal kiegészített AA+prednisolon kezelés az AA+prednisolon mellett progressziót mutató szelektálatlan betegpopulációban nem rendelkezett daganatellenes

hatással. A szerzők megállapítják, hogy a PI3K gátlást és célzott AR kezelést kombináló stratégiákat valószínűleg a betegség lefolyása során korábban kell indítani és/vagy szelektált populációban alkalmazni. Egyetértünk ezen konklúzióval, mivel a glükokortikoidok növelik a PTEN expressziót, amely a PI3K katalitikus antagonistája, ezáltal a prednisolon kezelés alatt az AR splice variánsok expressziójának további csökkenése PX-866 alkalmazásával nem várható. A fenti adatokból kiderül, hogy az AA progresszió túl daganatellenes hatása kizárólag az AR splice variánsok jelenlétével nem magyarázható. Feltételezhető, hogy az AA-érzékeny daganatsejtek mellett az AA kezelés során AA-rezisztens szubklónok is proliferálnak, amely progresszióhoz vezethet. Ezen szakaszban az AA felfüggesztése mindkét klón (AA-rezisztens és AA-érzékeny) kontrolálatlan proliferációjához vezethet, miközben az AA kezelés fenntartása csak az AA-rezisztens szubklónok proliferációját teszi lehetővé. Eredményeink alapján feltételezzük, hogy (legalább a klinikai progresszióig tartó) hosszabb AA+P kezelés jobb túlélést eredményez. Fontos megjegyezni, hogy a betegek első progresszió túl kezelés folytatására történő kiválasztásakor a teljes klinikai képet kell figyelembe venni, nem csak a terápiás válasz kritériumait.

6. Összefoglalás, konklúzió

6.1. Az ERG expresszió prediktív értékkel rendelkezik az ADT mellett alkalmazott docetaxel kemoterápia hatékonyságára nézve.

6.2. A rádium-223 hatékonynak bizonyult fájdalomcsillapítás terén, mérsékelt mellékhatásokat produkálva. PSA válasz nem volt megfigyelhető, az alkalikus foszfatáz szint szignifikánsan csökkent.

6.3. Az alacsony kiindulási ALP szint, az AA+P után alkalmazott szisztémás terápia és a kezelés PRP-n túl folytatása a hosszabb OS független prediktorai.