

A nem áttétes kasztrációrezisztens (nmCRPC) prosztatarák új kezelési lehetőségei

Géczi Lajos dr.

Országos Onkológiai Intézet, Urogenitalis Tumorok és Klinikai Farmakológiai Osztály, Budapest
(osztályvezető: Géczi Lajos dr.)

Levelezési cím:
Dr. Géczi Lajos
Országos Onkológiai Intézet
1122 Budapest, Ráth György u. 7-9.
E mail: gelajos@oncol.hu

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerző a nmCRPC új kezelési lehetőségeit ismerteti a SPARTAN, PROSPER és ARAMIS vizsgálatok eredményei alapján. A legfőbb klinikai paraméterek (MFS, PFS, OS) tekintetében az apalutmid, enzalutmid, és darolutamid készítmények az androgén deprivációs hormonkezelés mellett (ADT) szignifikánsan jobb hatékonyságot igazoltak a placebo plus ADT kezeléshez képest. A Fázis III klinikai vizsgálatok eredményei alapján a klinikusoknak új standard kezelési lehetőségek alkalmazására van lehetőségük nmCRPC kezelésében.

KULCSSZAVAK

PROSZTATARÁK, APLUTAMID, DAROLUTAMID, ENZLUTAMID

New treatment options for non-metastatic castration resistant (nmCRPC) prostate cancer

SUMMARY

In this review the author presents the results of SPARTAN, PROSPER and ARAMIS studies in nmCRPC. In the main clinical endpoints (MFS, PFS, OS) apalutamid, enzalutamid and darolutamid in combination with androgen deprivation therapy (ADT) showed significant advantage compared to placebo and ADT. After these phase III clinical studies new standard treatment possibilities are available for clinicians in nmCRPC.

KEYWORDS

PROSTATE CANCER, APALUTAMID, DAROLUTAMID, ENZALUTAMID

A prosztatarák magas mortalitással és morbiditással járó betegség. Magyarországon a prosztatarák az évente jelentett 6. leggyakoribb rosszindulatú daganatos megbetegedés (kb. 3500-3600 eset), és a férfi daganatos halálozási statisztikában a 4. helyen szerepel (kb. 1100-1200 eset). Általában az idősebb korban észleljük, de fiatalabb korban is előfordult, a prognózis ezekben az esetekben általában rosszabb. Familiáris előfordulás is ismert.

A betegség felismerésében és prognózisának megítélésében segítségünkre van a prosztataspecifikusantigén- (PSA-) meghatározás, a végleges onkológiai diagnózist a prosztata-tűbiopszia, vagy a transurethralis műtét (vizeletelakadás esetén) szövettani vizsgálata adja. Normális PSA-érték mellett is lehet a betegnek prosztata-adenocarcinómája (3-5%), nem adenocarcinoma szövettani típusú malignus prosztata-daganatoknál a PSA normális. A lokálisan kiterjedt, inoperálható, vagy áttétes daganat nem gyógyítható, halálos betegség, jelenlegi lehetőségeinkkel a beteget tumormentessé tenni nem tudjuk. A kezelés általában palliatív, cél a beteg túlélésének javítása a legjobban biztosítható életminőség mellett.

Korai, lokalizált esetekben a kuratív célú radikális prostatectomia vagy sugárkezelés, vagy a kettő kombinálásával a betegség potenciálisan gyógyítható. A lokalizált, definitív kuratív kezelésen átesett betegekben életük folyamán kimutatható áttét nélkül biokémiai progresszió (PSA-emelkedés) alakulhat ki

(27-53%), majd a betegség tovább progrediál, áttétek jelennek meg.

A biokémiai progresszió esetén a betegek – lehetőség szerint – lokális kiegészítő kezelést kapnak, és/vagy androgénmegvonásos kezelés (ADT) alkalmazása jön szóba. Az ADT alapja a gonadotropinfelszabadítóhormon- (GNRH-) agonista vagy -antagonista alkalmazása (biokémiai kasztráció), vagy a herék eltávolítása (sebészi kasztráció) a tesztoszteron kasztrációs szintre való csökkentése céljából. ADT hatására a PSA általában csökken.

ADT alkalmazása mellett a betegekben hosszabb vagy rövidebb idő után kasztrációrezisztencia alakul ki (az első 5 évben 10-20%), ami azt jelenti, hogy a kasztrációs szinten levő tesztoszteronértékek ellenére a PSA ismét emelkedik, és/vagy áttétek alakulnak ki. Ez utóbbit kasztrációrezisztens áttétes prosztataráknak nevezik (mCRPC), ami halálos betegség, az átlagos túlélés kevesebb, mint 3 év. Azonban ha csak PSA-emelkedés észlelhető, kimutatható áttét nélkül, a meghatározás nmCRPC (vagy M0CRPC).

Az nmCRPC-meghatározás a Prostate Cancer Working Group (PCWG) 3 alapján:

- minimum PSA-szint 1,0 ng/ml, növekvő PSA legalább 2 ng/ml, a nadirnál 25%-kal legalább magasabb,
- kasztrációs szérumszint (<50 ng/dl, vagy 1,7 mmol/l),

- radiológiai progresszió hiánya (negatív mellkasi, hasi és kis-medence-CT, negatív csontizotóp-vizsgálat).

Retrospektív vizsgálat során nmCRPC-ben az áttétek kialakulásának valószínűsége 5 éven belül 60%, a többség az első 3 évben jelentkezett. A betegek harmadánál két éven belül csontáttétek jelentek meg. A PSA kettőződési idő (PSADT) szoros összefüggést mutatott az áttétek kialakulásával (PSADT ≤ 10 hónap). A csontáttétek megjelenése a csonttal kapcsolatos események (SRE) révén (csonttörés, gerincvelői kompresszió, fájdalom) jelentősen csökkenti a betegek életminőségét és életkilátásait, valamint jelentősen megterheli az egészségügyi rendszert.

Korábban nmCRPC-ben az áttétek megjelenéséig a betegek követését javasolták. Az alkalmazott gyógyszeres kezelés 2018 előtt az első generációs antiandrogének (bicalutamid, flutamid, ösztrogén, ketakonazol) a betegek túlélését nem befolyásolta. A második generációs antiandrogének (enzalutamid, apalutamid, darolutamid) alkalmazása új lehetőséget jelent az nmCRPC kezelésében.

Az utóbbi két évben megjelent randomizált, III. fázisú vizsgálatok (PROSPER, SPARTAN, ARAMIS) alapvetően megváltoztatták szemléletünket az nmCRPC kezelésében.

PROSPER-vizsgálat

III. fázisú kettős vak, randomizált vizsgálatban az enzalutamid (160 mg per os/nap) és ADT kombinációt hasonlították össze ADT- plusz placebokezeléssel nmCRPC-ben szenvedő (N0 nyirokcsomó-stádiumú) betegekben. A PSADT ≤ 10 hónap és a PSA ≥ 2 ng/ml volt. A beválasztott 1401 beteget 2:1 arányban randomizálták enzalutamid- (n: 933) és placebo- (n: 468) kezelésre ADT mellett. Az átlagos kezelési idő 18,4 versus 11,1 hónap, az átlagos betegkövetés 22 hónap volt. Az elsődleges végpont a metasztázismentes túlélés (MFS), a másodlagos végpontok a PSA-progresszió, az új antineoplasztikus kezelésig eltelt idő, a túlélés (OS), a biztonságosság és az életminőség voltak. Az közölt adatok szerint a vizsgálati karon az MFS szignifikánsan jobbnak bizonyul (36,6 versus 14,7 hónap, HR: 0,29; $p < 0,0001$) és az enzalutamid- plusz ADT-kezelés 71%-kal csökkentette a halálozás és az mCRPC kialakulásának valószínűségét az ADT plusz placebo adásával szemben. Az enzalutamid a közölt másodlagos végpont esetében, az új antineoplasztikus kezelésig eltelt idő (39,6 versus 17,1 hónap; HR: 0,21; $p < 0,0001$) és a PSA-progresszióig eltelt idő (37,2 versus 3,9 hónap, HR: 0,07; $p < 0,0001$) tekintetében is pozitív volt. Az enzalutamidkezelés a PSA-progresszió valószínűségét 93%-ban csökkentette. A túléléssel kapcsolatos új adatokat az ASCO 2020 kongresszusán ismertették. Az enzalutamid a placebohoz képest szignifikánsan megnövelte betegek túlélését. Az átlagos túlélés a vizsgálati karon 67,0, a placebo karon 56,3 hónap volt (HR 0,73, $p = 0,0011$). Az enzalutamid mellékhatásprofil a korábbi vizsgálatokban (AFFIRM, PREVAIL) észlelt mellékhatásokkal megegyezett. A leggyakoribb mellékhatás a gyengeség (33% versus 14%), a hőhullám (13% versus 8%), a magas vérnyomás (12% versus 5%) és az elesés (11% versus 4%) voltak a vizsgá-

lati és placebokaron. A használt prosztataspecifikus életminőséget vizsgáló kérdőív (FACT-P) eredménye a két csoportban nem különbözött.

SPARTAN-vizsgálat

III. fázisú, randomizált, kettős vak vizsgálatban az apalutamid (240 mg per os/nap) és ADT-kezelést ADT plusz placebo adásával hasonlították össze nmCRPC esetén. A randomizált 1207 beteget 2:1 arányban a vizsgálati karra (n: 806) és ADT- plusz placebokezelésre (n: 401) választottak be. A betegek N0 vagy N1 klinikai stádiumba tartoztak (N1=a bifurkáció alatti nyirokcsomó, a rövid átmérő < 2 cm). Az elsődleges végpont szintén az MFS, a másodlagos végpontok az OS, progressziómentes túlélés (PFS), a tünetek megjelenéséig eltelt idő, a citosztatikus kezelésig eltelt idő, a biztonságosság és az életminőség voltak. A vizsgálati karon az MFS szignifikánsan jobb volt (40,5 hónap versus 16,2 hónap, HR: 0,28; $p < 0,0001$), mint ADT plusz placebo adásakor. Az apalutamid hozzáadása az ADT-kezeléshez 72%-ban csökkentette a halálozás és a metasztázis kialakulásának valószínűségét. Az OS adatokat az ASCO legutóbbi kongresszusán ismertették. A átlagos túlélés az apalutamid karon 73,9, a placebo karon 59,9 hónap volt, a különbség statisztikailag jelentős ($p = 0,0161$). Az apalutamid szignifikánsan jobb volt a PFS tekintetében is (40,5 hónap versus 14,7 hónap HR: 0,29, $p < 0,0001$). Az apalutamid mellékhatása a korábban megismert mellékhatásokkal megegyező volt. Leggyakoribb mellékhatások a fáradékonyság (30,4% versus 21,1%), bőrkirütés (23,8% versus 5,5%), elesés (15,6% versus 9,0%), csonttörés (11,7% versus 6,5%), hypothyreosis (8,1% versus 2,0%) voltak az apalutamid- és placebokaron. Az életminőség vizsgálata során (FACT-P- és EQ-5D-RL-kérdőívek) a két csoport között különbséget nem észleltek.

ARAMIS-vizsgálat

III. fázis, randomizált, kettős vak vizsgálatban 1509 beteget randomizáltak ADT- és darolutamid- (n: 955) és ADT plusz placebo (n: 554) kezelésre. Az N1 bifurkáció alatti (rövid átmérő < 2 cm) nyirokcsomó a beválasztáskor engedélyezett volt. A darolutamidot 600 mg per os napi dózisban alkalmazták. Az elsődleges végpont az MFS, a másodlagos végpont az OS, a csontáttétellel kapcsolatos tünetek, az első citosztatikus kezelés, a fájdalom megjelenéséig eltelt idő, és a biztonságosság volt. Az átlagos MFS 40,4 versus 18,4 hónap (HR: 0,41, $p < 0,0001$) volt a darolutamidkezelés javára. Az MFS minden vizsgált alcsoportban és másodlagos végpontokban a vizsgálati készítménnyel volt szignifikánsan előnyösebb. Az átlagos túlélést a vizsgálati karokban még nem érték el, a darolutamid azonban statisztikailag jelentősen, 31%-al csökkentette a halálozás rizikóját ($p = 0,003$). Darolutamid- és placebokezeléssel kapcsolatos leggyakoribb mellékhatások a fáradékonyság (12,1% versus 8,7%), a hasmenés (6,9% versus 5,8%), az ízületi fájdalom (8,1%

versus 9,2%) és a szédülés (4,5% versus 4,0%) voltak. Az életminőség-vizsgálat során használt kérdőívek (FACT-P BPI-SF, EORTC-QLQPR25) alapján a két csoportban különbséget nem találtak.

A készítmények alkalmazása

A három készítmény direkt összehasonlítása nmCRPC-ben nem történt meg. A mellékhatások, a betegek kísérőbetegségei, az egyéb alkalmazott gyógyszerek ismerete segítheti a klinikust a helyes gyógyszerválasztásban. A 3 vagy súlyosabb (Gr 3-4) mellékhatások előfordulási gyakorisága 45,1% versus 43,2%, 24,7% versus 19,5% és 31% versus 23% volt az apalutamid, a darolutamid, az enzalutamidkaron a placebohoz képest. A leggyakoribb mellékhatások ezen második generációs antiandrogének alkalmazása során a fáradékonyság, magas vérnyomás, ízületi fájdalom, hányinger, hasmenés voltak. Az apalutamid adásával kapcsolatos speciális mellékhatásként csonttörést (11,7%), szédülést (8,1%), csökkent pajzsmirigyműködést (6,3%) figyeltek meg. Bőrkütiés apalutamid- és darolutamid- (23,5 és 2,9%) kezeléssel kapcsolatosan jelentkezett, enzalutamiddal kapcsolatosan nem közöltek. A darolutamid ellentétben az enzalutamiddal és

az apalutamiddal kevésbé megy át a vér-agy gáton, ezért kevésbé okoz idegrendszeri mellékhatásokat. Mivel a prosztatarákos betegnek számos kísérőbetegség miatt többféle gyógyszert is szednie kell, a gyógyszerköcsönhatások valószínűsége nagyobb. Az enzalutamid és apalutamid a CY-P3A4-enzim szintjén számos gyógyszer metabolizációját befolyásolhatja, darolutamid esetében ezzel a módosítással kevésbé kell számolni.

Következtetések

Az új második generációs antiandrogén-készítmények új terápiás lehetőséget biztosítanak az nmCRPC kezelésében. Az indikációs kör azonos, hogy melyik készítményt alkalmazzuk melyik betegnél, gondos mérlegelést igényel. A készítmények direkt összehasonlítása nem történt meg. Fontos a betegek kiválasztása, figyelembe véve a várható mellékhatásokat, a beteg kísérőbetegségeit, a párhuzamosan alkalmazott gyógyszereit. A real-word klinikai adatok tovább gyarapíthatják ismereteinket a készítmények alkalmazhatóságával kapcsolatosan. Addig a klinikust az a szemlélet vezérelje, hogy a betegnek a legkevesebb mellékhatással és a várható legnagyobb haszonnal járó kezelést igyekezzen kiválasztani.

Irodalom

1. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018 Jun 28; 378 (26): 2465–2474.
2. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer *N Engl J Med* 2018 Apr 12; 378 (15): 1408–1418.
3. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019 Mar 28; 380 (13): 1235–1246.
4. Heidegger I, Brandt MP, Heck MM. What is the best? Treatment of non-metastatic castration resistant prostate cancer in 2020. *Urol Oncol* 2020 Apr; 38 (4): 129–136.
5. Esther J, Maughan BL, Anderson N, et al. Management of Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Recent Advances and Future Direction. *Curr Treat Options Oncol* 2019 Feb 11; 20 (2): 14. Review
6. Hess-Busch Y, Hadaschik B, Hess J. MCRPC overview of management options. *World J Urol* 2019 Nov 5. doi: 10.1007/s00345-019-02997-z. [Epub ahead of print] Review
7. Brave M, Weinstock C, Brewer JR, et al. An FDA Review of Drug Development in Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res* 2020 Apr 13. pii: clincanres.3835.2019. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3835. [Epub ahead of print]
8. Alpajaro SIR, Harris JAK, Evans CP Non-metastatic castration resistant prostate cancer: a review of current and emerging medical therapies *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2019 Mar; 22 (1): 16–23.
9. 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). Fizazi és mts-i. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 5514).
10. Final survival results from SPARTAN, a phase III study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). Small EJ és mts-i. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 5516).
11. 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). Sternberg C.N. és mts-i. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 5515)