A nonmetasztatikus hormonszenzitív prosztatadaganat korszerű gyógyszeres kezelése

dr. Küronya Zsófia

Bevezető

Az androgénreceptort-célzott terápiák (Androgen Receptor Targeted Agents, ARTA) alkalmazása az elmúlt másfél évtizedben paradigmaváltást hozott a prosztatarák kezelésében. Az indikációs kör folyamatos bővülése jól tükrözi a klinikai vizsgálatok által igazolt túlélési előnyöket.

Az elmúlt 14 év alatt metasztatikus stádiumban fokozatosan előbbre került alkalmazásuk. Kezdetben metasztatikus kasztráció rezisztens prosztata daganatban csak kemoterápiát követően kerülhetett sor használatukra, majd tünetmentes betegeknél már nem volt feltétel a korábbi kemoterápia.

2017-től metasztatikus hormonszenzitív szakaszban a standard terápia része az androgén deprivációs terápia (ADT) ARTA kezeléssel való kiegészítése, kemoterápiával vagy anélkül.

Az elmúlt években újabb stádiumot ugrott az indikációs kör, ma bizonyos esetekben már a nonmetasztatikus hormonszenzitív prosztatadaganat (nmHSPC) kezelése során is indokolttá válhat az ARTA -val történő intenzifikálás.

Az nmHSPC meghatározása alapvetően minden olyan prosztatarákos (PC) betegekre alkalmazható, aki még nem részesült androgén-deprivációs terápiában és nincs kimutatható áttéte.

Ugyanakkor a gyakorlatban a STAMPEDE és EMBARK klinikai vizsgálatok alapján két jól körül határolt alcsoportban alkalmazzuk a definíciót (1. táblázat), melyet a PROTEUS és az ATLAS vizsgálatok eredményeinek publikálása a közeljövőben tovább bonyolíthat.

nmHSPC alcsoportok a klinikai vizsgálatok alapján (1. táblázat)

STAMPEDE – magas kockázat	EMBARK – magas biokémiai kockázat
Nyirokcsomó-pozitív VAGY Nyirokcsomó-negatív ÉS ≥2 tényező: - T3/T4 tumorstádium - Gleason ≥8 - PSA ≥40 ng/ml	Biokémiai relapszus (BCR) lokális kezelés után (RP ± RT) Magas kockázat, ha: - PSA-duplázódási idő ≤9 hónap és - PSA ≥1 ng/ml (RP után) -PSA ≥ nadir + 2 ng/ml (RT után)

A STAMPEDE vizsgálat alapján megkülönböztetjük a magas kockázatú, az EMBARK vizsgálat alapján a magas biokémiai kockázatú nmHSPC-t. A STAMPEDE vizsgálat beválasztási kritérium rendszere szerint magas kockázatról nyirokcsomó-pozitivitás vagy nyirokcsomó-negatív esetekben

akkor beszélünk, ha a következő kockázati tényezők közül legalább kettő jelen van: T3 vagy T4 tumorstádium, Gleason-pontszám minimum 8 és PSA-szint minimum 40 ng/ml.

Itt jegyezzük meg, hogy a nemzetközi ajánlások nem egységesek a magas kockázatú lokalizált PC esetén. Az NCCN a magas kockázaton belül megkülönbözteti a nagyon magas kockázatú lokalizált betegséget, mely megfelel a fent leírt nem nyirokcsomó pozitív kritériumrendszernek, az ESMO és EAU magas kockázaton belül nagyon magas alcsoportot nem különít el. (2. táblázat)

Nemzetközi irányelvek összehasonlítása (2. táblázat)

Irányelv	Magas kockázat (lokalizált)	„Nagyon magas" alcsoport	Lokálisan előrehaladott
NCCN	1 vagy 2 faktor az alábbiak közöl: T3-T4 vagy GS 8–10 vagy **PSA ≥20**	Legalább 2 faktor az alábbiak közül: T3–T4 vagy GS 8-10 vagy **PSA ≥40**	-
ESMO	T2c vagy GS 8-10 vagy PSA >20	Nem különíti el	-
EAU	T2c vagy >GS 7 vagy PSA >20	Nem különíti el	T3–T4 és/vagy N+ (bármely GS, bármely PSA)

AZ EMBARK vizsgálat alapján magas biokémiai kockázatú az a nem-metasztatikus beteg, akinél lokális ellátást követően emelkedik a PSA (radikális prostatectomiát követően PSA ≥1 ng/ml, sugárterápia után PSA ≥2 ng/ml a nadírhoz képest) és a PSA-duplázódási idő (PSADT) ≤9 hónap, a tesztoszteron érték normál tartományon belül van.

Összefoglalónkban bemutatjuk a két vizsgálatot, felhívjuk a figyelmet arra, hogy a vizsgálat eredményeit miként interpretálhatjuk a mindennapi gyakorlatba, illetve milyen dilemmák merülhetnek fel az nmHSPC kezelése kapcsán.

STAMPEDE vizsgálat – magas kockázatú nmHSPC

A STAMPEDE vizsgálatban 914 nagyon magas kockázatú, nem metasztatikus prosztatarákban szenvedő beteget randomizáltak androgén-deprivációs terápiára (ADT) önmagában vagy ADT és abirateron-acetát (1000 mg/nap) valamint prednizolon/prednizon (5 mg/nap) kombinációjára. A beválasztási kritériumok alapján a betegek vagy nyirokcsomó-pozitív (N1) státuszúak voltak, vagy nyirokcsomó-negatívak (N0), de legalább két magas kockázatú tényezővel rendelkeztek: T3–T4 tumorstádium, Gleason-pontszám ≥ 8, vagy PSA ≥ 40 ng/ml. Az N0 stádiumú betegeknél a sugárterápia kötelező, N1 státusz esetén pedig ajánlott volt. Az ADT-t három évig, az abirateront két évig vagy progresszióig kapták a betegek. Az abirateron-acetát alkalmazási előiratában azonban nem

csak az N0, hanem minden beteg esetén sugárkezeléssel együtt alkalmazandó az abirateron és ADT kombinációja.

A medián utánkövetési idő 72 hónap volt. A vizsgálat eredményei alapján az ADT + abirateron kombináció szignifikánsan javította a túlélési mutatókat az ADT monoterápiához képest. Az elsődleges végpont a metasztázismentes túlélés (MFS) volt, ami 6 éves követésnél szignifikánsan hosszabb volt a kombinációs karon (82 %), szemben az ADT-karon mért 69%-kal (HR 0,53; 95% CI 0,44–0,64; p<0,0001). A teljes túlélés (OS) tekintetében is egyértelmű előny mutatkozott: a 6 éves OS arány 86% volt a kombinációs kezelés mellett, míg 77% az ADT-karon (HR 0,60; 95% CI 0,48–0,73; p<0,0001).

A biztonságossági adatokat tekintve a mellékhatások gyakorisága magasabb volt az abirateron karon. Súlyos (Grade 3–4) mellékhatások a kombinációs karon a betegek 47%-ánál, míg az ADT karon 33%-ánál fordultak elő. A leggyakoribb nem kívánt események a hipertónia, a májenzim-emelkedés és a hypokalémia voltak. Ezek a mellékhatások azonban nagyrészt kezelhetők voltak, és ritkán vezettek a terápia végleges megszakításához.

A vizsgálat alapján nagyon magas kockázatú, nem metasztatikus prosztatarákban új standardnak tekinthető a multimodális kezelés, de a gyakrabban előfoduló súlyos mellékhatások megjelenése miatt fontos a megfelelő betegpopulációban történő alkalmazás. Az NCCN ajánlás nyirokcsomó pozitív esetekben első választandó terápiának jelöli meg, szemben a műtéttel, melyet csak szelektált esetekben javasol.

EMBARK vizsgálat – magas biokémiai kockázatú nmHSPC

Az EMBARK vizsgálatba 1068, magas biokémiai relapszus-kockázatú, nmHSPC-ben szenvedő beteget vontak be. A beválasztás feltétele volt a korábbi lokális kuratív kezelés (radikális prostatectomia ± sugárterápia), a biokémiai kiújulás igazolt jelenléte, rövid PSA-duplázódási idő (≤ 9 hónap), valamint minimális PSA-szint elérése (≥ 1,0 ng/ml prostatectomia után, illetve ≥ 2,0 ng/ml a nadír felett sugárterápia esetén). Fontos kritérium volt, hogy a beteg ne legyen alkalmas mentő (salvage) sugárterápiára, így a beválasztott populáció egyértelműen a szisztémás kezelés szempontjából releváns, de lokálisan már nem kuratív módon kezelhető csoport volt.

A betegeket 1:1:1 arányban randomizálták napi 160 mg enzalutamid + ADT (leuprorelin), enzalutamid monoterápia, vagy ADT + placebo karokra. Az elsődleges végpont a metasztázismentes túlélés (MFS) volt az enzalutamid + ADT és az ADT + placebo kar összehasonlításában. A medián utánkövetés közel 5 év volt. Az enzalutamid + ADT kombináció szignifikánsan javította az MFS-t: a kockázati arány (HR) 0,42 volt (95% CI 0,30–0,61; p<0,001), az 5 éves MFS arány pedig 87%-nak adódott a

kombinációs karon, szemben az ADT kar 71%-ával. Az enzalutamid monoterápia szintén javulást mutatott az ADT-hez képest (HR 0,63; 95% CI 0,46–0,87; p=0,005), bár előnye mérsékeltebb volt, mint a kombinációs kezelésé.

Egyedülálló jellemzője a vizsgálatnak a 36. héten történő PSA-alapú terápiás deeszkaláció: azoknál a betegeknél, akiknél a PSA <0,2 ng/ml-re csökkent, a kezelést felfüggesztették, csak akkor indították újra, amikor a PSA prostatectomiát követően ≥2,0 ng/ml-re, sugárkezelést követően ≥5,0 ng/ml-re emelkedett. Akiknél a 36. héten a PSA kimutatható maradt (≥0,2 ng/ml), azoknál megszakítás nélkül folytatták a kezelést. Ez a protokoll tehát lehetővé tette az intermittáló kezelés stratégiáját, amely mérsékelhette a mellékhatásokat, miközben fenntartotta a betegségkontrollt.

A másodlagos végpontok közül a PSA-progresszióig eltelt idő, a következő daganatellenes kezelésig eltelt idő, valamint a teljes túlélés (OS) is a kombinációs terápia javára alakult, bár az OS eredmények a közlés időpontjában még éretlenek voltak. A biztonságossági profil az enzalutamid-ADT karban a vártnál gyakoribb mellékhatásokat mutatott, de a toxicitások kezelhetők voltak. Az enzalutamid monoterápia kedvezőbb tolerálhatóság mellett klinikai hatékonyságban gyengébbnek bizonyult, mint a kombináció.

Az EMBARK vizsgálat bizonyította, hogy a magas biokémiai kockázatú nmHSPC-ben az enzalutamid + ADT kombináció szignifikánsan meghosszabbítja a metasztázismentes túlélést az ADT monoterápiához képest, megfelelő PSA válasz esetén deeszkaláció is lehetséges. A vizsgálat eredményei alapján az enzalutamid + ADT új standard kezelési lehetőséget jelent ebben a betegpopulációban.

Az EMBARK vizsgálat dilemmái

Az EMBARK vizsgálat áttörést jelent a magas biokémiai kockázatú, nmHSPC kezelésében, ugyanakkor számos dilemmát vet fel. Az egyik leglényegesebb kérdés a vizsgálatba beválasztott betegpopuláció meghatározása: csak olyan betegek kerülhettek be, akiknél a mentő (salvage) sugárterápia már nem jött szóba. Így a vizsgálati eredmények nem a teljes BCR populációra, hanem egy szelektált, szisztémás kezelésre szoruló betegcsoportra vonatkoznak. Ezt az is alátámasztja, hogy habár az igen rövid, 9 hónapnál alacsonyabb PSA-duplázódási időt jelölték meg beválogatási kritériumnak, a medián PSA-duplázási idő 4.6-5 hónap között mozgott a vizsgálatban résztvevő betegek esetén.

Másik fontos kérdés, a magas kockázatú biokémiai relapszus definíciója. Falagario és munkatársai által végzett populációalapú vizsgálat a magas kockázatú biokémiai relapszus (BCR) eltérő definícióinak klinikai jelentőségét értékelte a stockholmi prosztatarák-regiszterben, több mint 17 000

radikális prostatectomián vagy sugárkezelésen átesett beteg hosszú távú követése alapján. Az eredmények azt mutatták, hogy az EAU és az EMBARK kritériumok eltérően jelölik ki a „magas kockázatú BCR" populációt**.** Míg az EAU meghatározása tágabb, az EMBARK kritérium szigorúbb, így kevesebb beteget sorol ebbe a csoportba. Ugyanakkor az így azonosított betegek lényegesen rosszabb prognózisúak, klinikai szempontból éppen ezek a betegek profitálhatnak a leginkább az intenzív szisztémás kezelésből.

A legújabb dilemmát a képalkotás fejlődése jelenti. Az EMBARK-ban a beválasztás konvencionális képalkotás alapján történt, PSMA-PET-CT vizsgálat ekkor még nem volt rutinszerűen elérhető. A PSMA-PET-CT vizsgálat a biokémiai relapszus esetén jóval pontosabb, mint a konvencionális képalkotás. Egy „EMBARK-szerű" kohorszban Droghetti és munkatársai azt találták, hogy a PSA-duplázódási idő ≤9 hónapos csoportban a PSMA-PET pozitivitás aránya 56% volt, szemben a >9 hónaposakéval (17%). A pozitív esetek jelentős részében (44–60%) radikális prosztatektomiát követően már metasztatikus betegség igazolódott. Sem a PSA-duplázódási idő, sem az EAU rizikóbesorolás nem bizonyult megbízható prediktív rizikófaktornak az M1 státusz vonatkozásában.

A vizsgálat eredményei azt mutatják, hogy az EMBARK kritériumai alapján magas biokémiai kockázatú betegek között a PSMA-PET-CT gyakran tár fel oligometasztatikus betegséget. A PSMA-PET-CT a jövőben pontosabb betegstratifikációt tehet lehetővé, és hozzájárulhat a terápiás algoritmus finomításához: a valóban nmHSPC betegek kezelése elkülönülhet azoktól, akiknél korai oligometasztatikus betegség igazolódik, és akiknél a szisztémás kezelés mellett metasztázist célzó terápia (MDT, metastasis-directed therapy) is mérlegelendő.

Egyéb kezelési lehetőségek nmHSPC-ben:

A PRESTO fázis III. randomizált, nyílt vizsgálatba radikális prostatectomiát követően kialakult, magas kockázatú biokémiai relapszusban szenvedő, rövid PSA-duplázódási idejű (≤9 hónap) betegeket vontak be. A 503 bevont beteget három kezelési ágra randomizálták: ADT monoterápia, ADT apalutamiddal kombinálva, illetve ADT apalutamid és abirateron-prednizon kombinációja. Mindhárom esetben 52 hetes, időben korlátozott kezelést alkalmaztak.

Az elsődleges végpont, a PSA-progresszió mentes túlélés (PSA-PFS) szignifikánsan meghosszabbodott mindkét kísérleti karban az ADT-hez képest. Az ADT-vel kombinált apalutamid esetén a medián PSA-PFS 24,9 hónap volt, szemben az ADT monoterápia 20,3 hónapjával, míg az apalutamid és abirateron együttes adásával a medián PSA-PFS 26,0 hónapot ért el az ADT 20,0 hónapjával szemben. A tesztoszteron regeneráció idejében nem mutatkozott különbség a karok között. A biztonságossági profil elfogadhatónak bizonyult, ugyanakkor a kombinációs karban a grade ≥3

hipertónia előfordulása gyakoribb volt (18%), míg az apalutamid-ADT karban 7,4%, az ADT monoterápiában pedig 7,5% volt.

A vizsgálat konklúziója, hogy a rövid ideig tartó, intenzifikált androgénreceptor-gátlás apalutamiddal önmagában, vagy abirateronnal kombinálva egyaránt szignifikánsan javította a PSA-PFS-t, anélkül, hogy a tesztoszteron helyreállását késleltette volna. A PRESTO eredményei alapján az apalutamid hozzáadása az ADT-hez új terápiás lehetőséget kínál a magas biokémiai kockázatú populáció számára. Ennek megfelelően az NCCN 2025-ös irányelvekben az apalutamid + ADT kombináció kezelési opcióként szerepel azon radikális prosztatektomián átesett betegek számára, akiknél a PSA-duplázódási idő ≤9 hónap, a PSA ≥0,5 ng/ml, és akik adjuváns vagy salvage sugárkezelésen már átestek, illetve nem alkalmasak salvage sugárkezelésre.

Összefoglalás:

A két törzskönyvező vizsgálat igazolta, hogy non-metasztatikus hormonszenzitív stádiumban az ARTA-kezeléssel történő intenzifikáció szignifikánsan javítja a betegségkontrollt és a túlélést.

Ugyanakkor az új generációs képalkotók rutinszerű használata a jövőben lehetővé teheti a valóban nmHSPC-ban szenvedő és az oligometasztatikus betegek elkülönítését és személyre szabott kezelését.

EM-190385

2025. november

A szerző teljes szerkesztői ellenőrzéssel rendelkezett a tartalom felett, amely a saját véleményét és a Johnson&Johnson-tól függetlenül kialakított szakmai álláspontját tükrözi.

A cikk elkészítését a Janssen-Cilag Kft. támogatta.

Irodalom:

1. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone acetate plus prednisolone for metastatic and non-metastatic high-risk prostate cancer: results from the STAMPEDE trial. Lancet. 2022;399(10323):447–460.

2. Freedland SJ et al.; EMBARK Study. Improved Outcomes with Enzalutamide in Biochemically Recurrent Prostate Cancer. N Engl J Med. 2023 Oct 19;389(16):1453-1465. doi: 10.1056/NEJMoa2303974. PMID: 37851874.

3. Hussain M, Tombal B, Saad F, et al. Enzalutamide in biochemically recurrent prostate cancer. N Engl J Med. 2023;389(4):327–338.

4. Falagario UG, et al. Incidence of EMBARK and EAU high-risk biochemical recurrence and associated prostate cancer-specific mortality: a population-based analysis. *ASCO Genitourinary Cancers Symposium 2025, Abstr. A372.*

5. Droghetti M. et al. EAU 2025 (A0819)

6. Aggarwal R et al. PRESTO: A Phase III, Open-Label Study of Intensification of Androgen Blockade in Patients With High-Risk Biochemically Relapsed Castration-Sensitive Prostate Cancer (AFT-19). J Clin Oncol. 2024 Apr 1;42(10):1114-1123.

7. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_blocks.pdf

8. https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/chapter/classification-and-staging-systems

9. https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-genitourinary-cancers/clinical-practice-guidelines-prostate-cancer